

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 27/03/2019
Par Zoé Loffer**

Etude prospective de l'amélioration de la qualité de vie chez des patients atteints de bavage avant et après injection de toxine botulique.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Docteur Philippe Gervois, Maître de Conférences en Biochimie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille.

Directeur : Monsieur le Docteur Romain Nicot, Maître de Conférences, Faculté de Médecine de Lille, Praticien Hospitalier du service de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale, CHRU de Lille.

Assesseur : Monsieur le Docteur Fabien Sauvage, Pharmacien d'officine, Pharmacie du centre commercial Aulnoy-lez-Valenciennes



Faculté de Pharmacie

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE (C)
 ☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX Tel. : 03.20.96.40.40 -
Télécopie : 03.20.96.43.64 <http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation
aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci
sont propres à leurs auteurs.**

Remerciements

A Monsieur Gervois, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury avec enthousiasme. Je vous exprime toute ma gratitude et le plus profond des respects.

A Monsieur Nicot, pour avoir accepté de diriger ce travail. Je tiens à vous remercier pour votre confiance, vos conseils avisés, votre disponibilité et votre encouragement durant tout ce travail.

A Fabien Sauvage, pour t'être intéressé à ce sujet et avoir accepté de prendre part au jury.

A Monsieur le Professeur Ferri, Chef de service de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale, pour m'avoir permis d'intégrer votre service.

A Monsieur Béranger, pour toute l'aide apportée dans cette étude, votre disponibilité et votre générosité.

A Romain, pour avoir partagé mon quotidien pendant toutes les études de pharmacie jusqu'à la réalisation de cette thèse, pour tes précieuses relectures et pour ton soutien indéfectible. Merci infiniment.

A mes parents, pour votre soutien inconditionnel, votre fierté, votre confiance et votre affection qui m'ont permis d'étudier depuis le début dans les meilleures conditions. Merci pour tout du fond du cœur.

A Marie-Laure qui par son soutien, ses conseils et ses relectures a contribué à l'écriture de cette thèse.

A Paulette et Bernard, pour tous les cierges allumés qui auront sans doute contribué à la réussite de chacun de mes examens.

A mes frères et mes amis qui m'ont toujours soutenus aussi bien dans les études que dans la vie de tous les jours. Votre présence m'est précieuse.

Sommaire

Partie 1 : Introduction	19
Partie 2 : Généralités	21
I. Clostridium Botulinum	21
1. Un peu d'histoire	21
2. La bactérie	22
a. Classification et habitat	22
3. La toxine	24
a. Structure	24
b. Mécanisme d'action	25
c. Toxicité	28
d. Les spores	28
II. Le botulisme chez l'homme	29
1. Généralités	29
2. Botulisme alimentaire	30
a. Symptômes	30
b. Diagnostic	31
c. Traitement	34
d. Les aliments incriminés	35
3. Botulisme infantile	36
a. Symptômes	36
b. Les facteurs	36
c. Diagnostic	36
d. Traitement	37
4. Botulisme par blessure	38
a. Symptômes	38
b. Les facteurs	38
c. Diagnostic	38
d. Traitement	39
III. Utilisation de la toxine botulique : d'une arme biologique à une utilisation thérapeutique	39
1. Historique	39
2. Produits commercialisés	40
3. Mode de production : de la toxine au médicament	44
4. Indications	46
5. Effets indésirables du Botox® et dose maximale autorisée	47
6. Interactions médicamenteuses	48
7. Contre-Indications	49

IV. Le bavage	49
1. Les glandes salivaires	50
a. Description anatomique	50
La glande parotide	50
La glande sub-mandibulaire	50
La glande sublinguale	50
2. Vascularisation et Innervation	51
3. Constitution de la salive et ses fonctions	52
4. Contrôle de la sécrétion salivaire	53
5. Facteur aggravant du bavage	54
6. Etiologies du bavage	54
a. Accident vasculaire cérébral	55
b. La maladie de Parkinson	55
c. Anoxie néonatale et épilepsie	56
7. Complications du bavage	57
a. Les chéilites	57
b. Traitement des chéilites	58
c. Les complications psychosociales	58
d. Pneumopathie d'inhalation	58
8. Traitement du bavage	58
a. Traitement comportemental	58
b. Thérapie orale motrice	59
c. Traitement médical	59
d. Traitement chirurgical	60
e. Traitement par injection de toxine botulique	60
V. Prise en charge du bavage par injection de toxine botulique	60
1. Indications	60
2. Technique	61
3. Précautions particulières de conservation et traçabilité du Botox®	62
Partie 3 : Etude	65
I. Objectif	65
II. Matériels et méthodes	65
1. Patients	65
2. Technique d'injection	66
3. Evaluation de la qualité de vie	70
4. Analyse statistique	70
III. Résultats	71
1. Caractéristiques de la population	71
2. Evaluation de la qualité de vie	72

Partie 4 : Discussion.....	75
Partie 5 : Conclusion	81
Partie 6 : Bibliographie.....	83
Partie 7 : Annexes	89

Liste des abréviations couramment utilisées

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BTX-A	Botox de type A
DL50	Dose Létale 50
FDA	Food and Drug Administration
HA	Hemagglutinine
Hc	Heavy chain
ICOM-T	Inhibiteur de catéchol-O-méthyltransférase
IDDC	Inhibiteur de dopa-décarboxylase
IgA	Immunoglobulines A
IMAO-B	Inhibiteur de monoamine-oxydase- B
Lc	Light chain
mU	mouse Unité
NACL	Chlorure de Sodium
NAPs	Protéines non toxiques
NTNHA	Protéines non toxiques non hemagglutinine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste
PTC	Progeniteur toxin complex
RCP	Résumé des caractéristiques produits
SLA	Sclérose latérale amyotrophique

Partie 1 : Introduction

La toxine botulique est considérée comme le poison le plus toxique au monde. Produite par la bactérie *Clostridium Botulinum*, elle entraîne une paralysie du système nerveux engendrant une paralysie flasque et progressive des muscles. Le botulisme a été décrit pour la première fois au début du XIXe siècle par le Docteur Kerner, un médecin allemand ayant diagnostiqué plusieurs intoxications alimentaires dues à l'ingestion de saucisses. Même si cette maladie demeure rare en France, elle n'en reste pas moins potentiellement mortelle.

La toxine botulique est le premier exemple d'utilisation d'une toxine bactériologique à des fins thérapeutiques. Peu de personnes le savent mais elle constitue le principe actif du Botox® connu de tous pour la correction des rides. Depuis sa première utilisation clinique, ses indications thérapeutiques n'ont fait que croître. Même si elle ne compte pas moins d'une trentaine d'indications actuellement, beaucoup d'entre elles, comme le bavage, sont hors AMM.

Le bavage est défini comme une incontinence salivaire ou une incapacité à contrôler les sécrétions orales. Souvent retrouvé chez les personnes atteintes de pathologies neurologiques (Maladie de Parkinson, séquelles d'anoxie néonatale, épilepsie, sclérose latérale amyotrophique, accidents vasculaires cérébraux, séquelle de traumatisme crânien), il est difficile à prendre en charge en raison des traitements lourds et des comorbidités qui accompagnent ces pathologies. Les répercussions psychosociales et physiques du bavage sont capitales et doivent être prises en compte. Ce sont elles qui conduisent le plus souvent à la mise en place d'un traitement.

De nombreuses thérapeutiques existent dans le cadre de sa prise en charge avec des résultats variables.¹ La rééducation par orthophonie via des techniques de biofeedback peuvent être utilisées pour corriger les dyspraxies orofaciales mais

¹ Jean-Paul Meningaud et al, « Drooling of Saliva: A Review of the Etiology and Management

nécessite une bonne coopération du patient.^{2 3} Les thérapeutiques médicamenteuses per os ou transdermiques (scopolamine, atropine) sont efficaces mais peuvent présenter une tolérance médiocre avec des effets secondaires non négligeables.⁴ Des techniques chirurgicales ont également été décrites, comme la dérivation des canaux salivaires, avec des résultats satisfaisants mais des complications significatives à court et long terme.⁵ La toxine botulique injectée dans les glandes salivaires entraîne un blocage des fibres cholinergiques du système nerveux autonome,⁶ qui est à l'origine de la production salivaire. C'est une technique qui reste relativement peu utilisée au sein de cet arsenal thérapeutique, souvent à cause d'un manque de pratique ou par méconnaissance de la technique d'injection.⁷ Pourtant, elle s'avère être peu douloureuse, bien tolérée et efficace lorsqu'elle est réalisée dans de bonnes conditions.^{8 9 10 11}

Ainsi, cette étude s'intéresse à l'amélioration de la qualité de vie avant et après injections de toxine botulique A (BOTOX®), mesurée par le biais d'un questionnaire pré et post-injection permettant d'évaluer l'impact physique et social du bavage.

² Peter A. Blasco, Janet H. Allaire, et Consortium on Drooling, « Drooling in the developmentally disabled: Management practices and recommendations », *Developmental Medicine & Child Neurology* 34, n° 10 (1992): 849-62.

³ G. J. Limbrock, H. Fischer-Brandies, et C. Avale, « Castillo-Morales' Orofacial Therapy: Treatment of 67 Children with Down Syndrome », *Developmental Medicine & Child Neurology* 33, n° 4 (1991): 296-303.

⁴ « Reduction of Salivary Flow with Transdermal Scopolamine: A Four-Year Experience - Yoav P. Talmi, Yehuda Finkelstein, Yuval Zohar, 1990 », <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/019459989010300415>.

⁵ H. Reyckler, « Traitement du bavage : revue de la littérature », *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale* 107, n° 6 (1 décembre 2006): 445-48.

⁶ G. Monnier et al., « Hypersialorrhée, hypersudation et toxine botulique », <https://www.em-consulte.com/en/article/17160>.

⁷ E. Chaléat-Valayer et al., « Management of Drooling in Children with Cerebral Palsy: A French Survey », *European Journal of Paediatric Neurology* 20, n° 4 (1 juillet 2016): 524-31.

⁸ J. E. Bothwell et al., « Botulinum Toxin A as a Treatment for Excessive Drooling in Children », *Pediatric Neurology* 27, n° 1 (juillet 2002): 18-22.

⁹ Robert Chinnapongse et al., « Safety and Efficacy of Botulinum Toxin Type B for Treatment of Sialorrhoea in Parkinson's Disease: A Prospective Double-Blind Trial », *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 27, n° 2 (février 2012): 219-26.

¹⁰ P. Girlanda et al., « Botulinum Toxin Therapy: Distant Effects on Neuromuscular Transmission and Autonomic Nervous System. », *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 55, n° 9 (septembre 1992): 844.

¹¹ « Botulinum Toxin in the Management of Sialorrhoea in Acquired Brain Injury – Irish Medical Journal », <http://imj.ie/botulinum-toxin-in-the-management-of-sialorrhoea-in-acquired-brain-injury/>.

Partie 2 : Généralités

I. Clostridium Botulinum

1. Un peu d'histoire

La toxine botulique est produite par la bactérie Clostridium Botulinum. Elle est considérée comme le poison le plus toxique au monde avec une dose létale extrêmement faible. En effet, 70 microgrammes de toxine botulique peuvent entraîner la mort d'un adulte de 70 kg environ.

La maladie, désignée sous le nom de « botulisme », a été décrite pour la première fois par un médecin Allemand, le Docteur Kerner, au début du XIXe Siècle. Ce dernier rapporta plusieurs cas d'empoisonnements par des saucisses fumées. Cette maladie est alors nommée « maladie de Kerner ». Plus tard la maladie sera renommée, botulisme, par un autre médecin allemand, le Docteur Muller, « botulus » signifiant boudin en latin.¹²

La véritable origine de ce « poison » fut démasquée par le biologiste Van Ermengem, en 1895 à cause d'une grosse épidémie de botulisme qui a eu lieu en Belgique suite à l'ingestion de jambon contaminé. La bactérie est alors nommée « bacillus botulinus ».¹³

C'est en 1923 que l'on reclasse la bactérie dans le genre Clostridium et elle est ainsi renommée Clostridium Botulinum. Cette maladie potentiellement mortelle fait l'objet d'une déclaration obligatoire auprès des autorités de santé. Elle reste en revanche rare avec une vingtaine de cas déclarés en France chaque année.¹⁴

¹² Sabine Pellett, « Learning from the past: historical aspects of bacterial toxins as pharmaceuticals », *Current Opinion in Microbiology*, Ecology and industrial microbiology/Special section: Microbial proteomics, 15, n° 3 (1 juin 2012): 292-99

¹³ Elsevier Masson, "Aspects thérapeutiques actuels de la toxine botulique en neurologie", EM-Consulte

¹⁴ Horowitz BZ. "Type E botulism. Clin Toxicol" (2010).

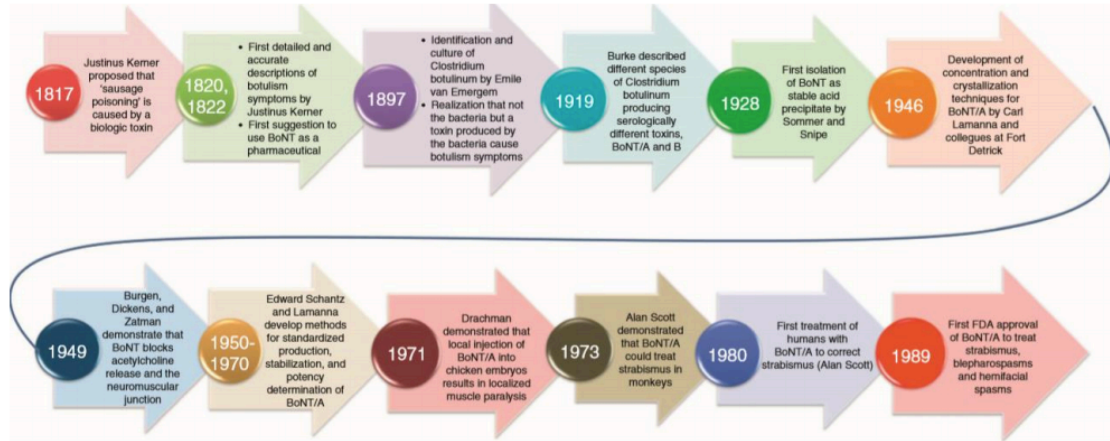


Figure 1 : Etapes de découverte de la toxine botulique¹⁵

2. La bactérie

a. Classification et habitat

Clostridium Botulinum est une bactérie de type :

- Bacille
- GRAM +
- Anaérobie strict
- Sporulée

Elle est classifiée de la manière suivante :

- règne : Bactérie
- division : Firmicutes
- classe : Clostridia
- ordre : Clostridiales
- famille : Clostridiaceae
- genre : Clostridium¹⁶

Clostridium Botulinum est capable de produire une neurotoxine responsable de nombreux symptômes cliniques correspondants au botulisme.

¹⁵ Axelle Perin, « La toxine botulique: d'un agent infectieux mortel vers une utilisation pharmacologique » (Lille 2).

¹⁶ Axelle Perin, "La toxine botulique: d'un agent infectieux mortel vers une utilisation pharmacologique" (Lille 2).

Différentes souches de Clostridium Botulinum peuvent produire sept sérotypes de toxine botulique : A, B, C, D, E, F et G. Les différents sérotypes de toxine se différencient par leurs propriétés immunologiques. Par exemple, les toxines de type F produites par Clostridium Baratii et aussi par Clostridium Botulinum sont neutralisées par des antitoxines différentes mais tous les sérotypes ont une structure identique. Parmi eux, cinq sérotypes ont une activité chez l'homme : A, B, E, F, et G. Les sérotypes C et D sont inactifs chez l'homme.¹⁷

L'espèce Clostridium Botulinum est très hétérogène. Elle est divisée en quatre groupes génétiquement distincts :

- Groupe I : Clostridium Botulinum protéolytique qui comprend les sérotypes A, B et F.
- Groupe II : Clostridium Botulinum non protéolytique qui comprend les sérotypes E, B et F.
- Groupe III : Clostridium Botulinum qui comprend les sérotypes C et D.
- Groupe IV : Clostridium Botulinum qui comprend le sérotype G.¹⁸

Il existe également deux autres espèces qui peuvent produire une neurotoxine botulique, ce sont les Clostridium Baratii qui produisent une toxine du sérotype F et Clostridium Butyricum qui produit une toxine du sérotype E.

Clostridium Botulinum est une bactérie ubiquitaire que l'on rencontre dans l'environnement notamment dans la poussière, les sols, les sédiments marins ou les sédiments d'eaux douces.¹⁹ On la retrouve partout dans le monde avec une répartition géographique différente d'un pays à l'autre selon les sérotypes. Par exemple, en Europe c'est le sérotype B qui prédomine, tandis qu'en Amérique du Sud c'est le sérotype A qui semble dominer. Cela s'explique par les variations de températures ainsi que par les éléments environnementaux et chimiques.

¹⁷ Anne-Sophie Sar, « Réflexion sur la manière de sécuriser le circuit de la toxine botulique au CHU de Grenoble », s. d., 91.

¹⁸ Peck M, Stringer S, Carter A., "Clostridium botulinum in the post-genomic era. Food Microbiol.", April 2011.

¹⁹ Horowitz BZ. "Type E botulism. Clin Toxicol". (2010)

3. La toxine

a. Structure

La neurotoxine botulique est synthétisée par la bactérie sous la forme d'un précurseur inactif, la prototoxine, composée d'une chaîne protéique d'environ 150 kDa. Une protéase produite par la bactérie va faire un clivage et la transformer en forme active. Cette nouvelle forme est alors constituée de deux chaînes réunies par un pont disulfure sensible à la chaleur :

- une chaîne lourde (Hc) de 800 acides aminés d'environ 100 kDa qui détermine le sérotype de la toxine.²⁰
- une chaîne légère (Lc) de 20 acides aminés d'environ 50 kDa (Lc) comprenant également une poche protéasique avec un atome de zinc. C'est elle qui est responsable de l'activité pharmacologique.

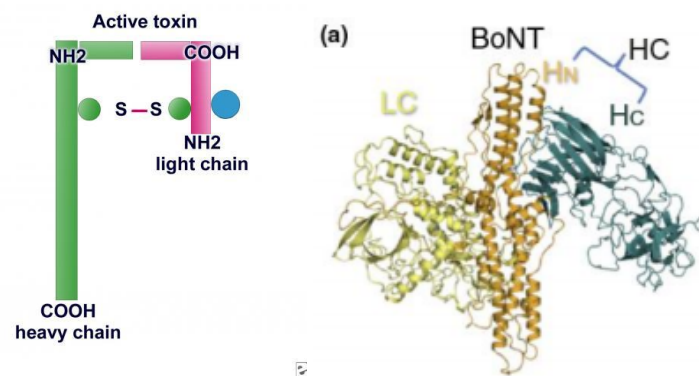


Figure 2 : Structure de la neurotoxine botulique²¹

La toxine botulique est produite avec d'autres protéines associées non toxiques, les NAPs, pour former un complexe protéique appelé Progeniteur Toxin Complex. Ce complexe permet d'augmenter la stabilité thermique et la stabilité en milieu acide de la toxine, important lors du transit gastro-intestinal.

²⁰ J Jankovic, « Botulinum toxin in clinical practice », *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 75, n° 7 (juillet 2004)

²¹ "Quelle est la composition chimique de la toxine ?" <http://tpe-toxine-botulique.e-monsite.com/pages/sa-composition-chimique.html>.

Il existe 3 types de protéines non toxiques NAPs :

- Les protéines Non Toxiques Non Hemagglutinine qui forment le complexe m-PTC avec la toxine botulique. On les retrouve dans tous les sérotypes de toxines.
- Les protéines Hemagglutinine (HA) qui s'associent à la NTNHA et à la toxine botulique pour former le complexe L-PTC. On les retrouve uniquement dans les sérotypes A, B, C, D et G.
- Les protéines codées par un gène *orf-X* qui ne sont retrouvées que dans les sérotypes A et F.²²

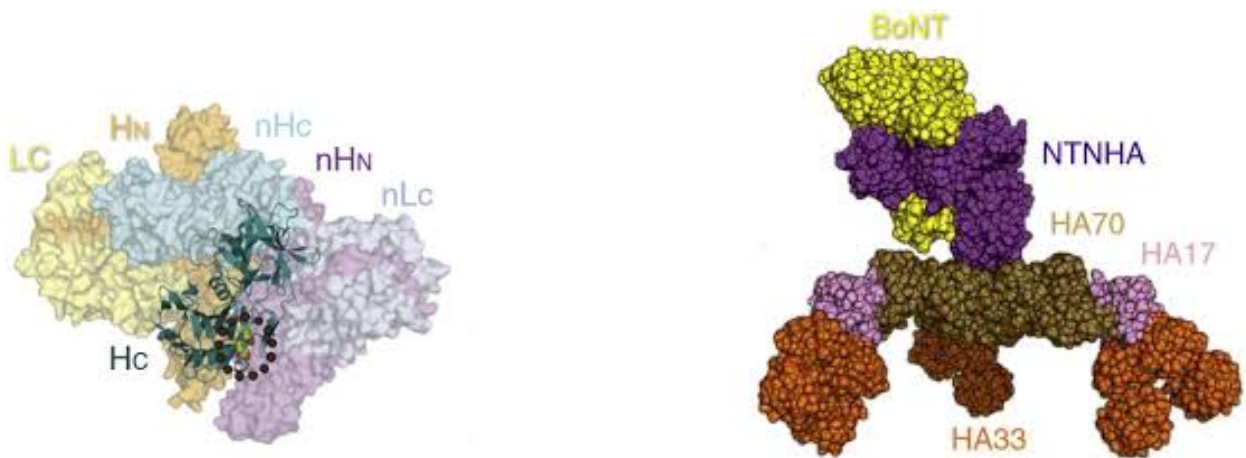


Figure 3 : Structures du complexe M-PTC (à gauche) et du complexe L-PTC (à droite)²³

b. Mécanisme d'action

Les toxines botuliques agissent sur le système nerveux et entraînent les symptômes du botulisme. Après ingestion de nourriture contaminée, les neurotoxines botuliques arrivent dans les intestins puis elles passent la muqueuse intestinale et sont véhiculées ensuite par le sang ou la lymphe jusqu'aux extrémités axonales amyéliniques des motoneurones où elles sont internalisées. Elles se retrouvent ensuite vers les neurones cholinergiques qui régissent la transmission de l'influx nerveux aux cellules musculaires. Elles agissent alors en inhibant la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique de la jonction neuromusculaire. L'arrivée

²² Michel Robert Popoff, « Mode d'action des neurotoxines botuliques et tétaniques » (2004).

²³ Axelle Perin, « La toxine botulique: d'un agent infectieux mortel vers une utilisation pharmacologique ».

d'un potentiel d'action à la terminaison nerveuse ne déclenche alors plus la fusion des vésicules synaptiques. On a donc un blocage de l'influx nerveux et par conséquent une absence de contraction musculaire.

L'activité de la toxine reste en revanche limitée dans le temps. En effet, on note une repousse axonale dès le deuxième jour qui suit l'arrivée de la toxine. De nouvelles synapses sont opérationnelles en 8 à 10 semaines ce qui entraîne une diminution de son efficacité. Son utilisation thérapeutique nécessite donc des injections répétées dans le temps.

L'action des toxines sur la terminaison nerveuse présynaptique cholinergique se fait selon 3 étapes :

- Liaison de la neurotoxine à la membrane neuronale grâce à des récepteurs.
- Internalisation de la neurotoxine dans le cytosol du neurone.
- Blocage de la libération d'acétylcholine.²⁴

La liaison de la toxine à la membrane pré-synaptique se ferait par l'intermédiaire de la synaptogamine, protéine transmembranaire de la vésicule synaptique dont une partie est accessible dans la fente synaptique lors de la fusion. C'est la partie Cterminale de la toxine qui se fixe sur la synaptogamine avant d'être recyclée par endocytose et d'entraîner avec elle la toxine à l'intérieur de la vésicule.

L'étape suivante est la translocation à travers la membrane de l'endosome et la libération de la chaîne légère dans le cytosol du neurone après réduction du pont disulfure qui maintenait les deux chaînes ensemble. La neurotoxine 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.

Ce complexe permet une fusion entre la vésicule et la membrane pré-synaptique. Ainsi, la toxine botulique permet aux récepteurs à acétylcholine des cellules musculaires de rester vides et donc de bloquer la contraction musculaire.²⁴ L'effet paralytique recherché est alors atteint.

Il existe trois types de protéines SNARES :

²⁴ Masson, « Aspects thérapeutiques actuels de la toxine botulique en neurologie ».

- VAMP ou Synaptobrévine
- SNAP25
- Syntaxine

Chaque type de toxine cible une protéine SNARE différente. A titre d'exemples, la toxine A cible la protéine SNAP25 alors que la toxine B cible la protéine VAMP.²⁵

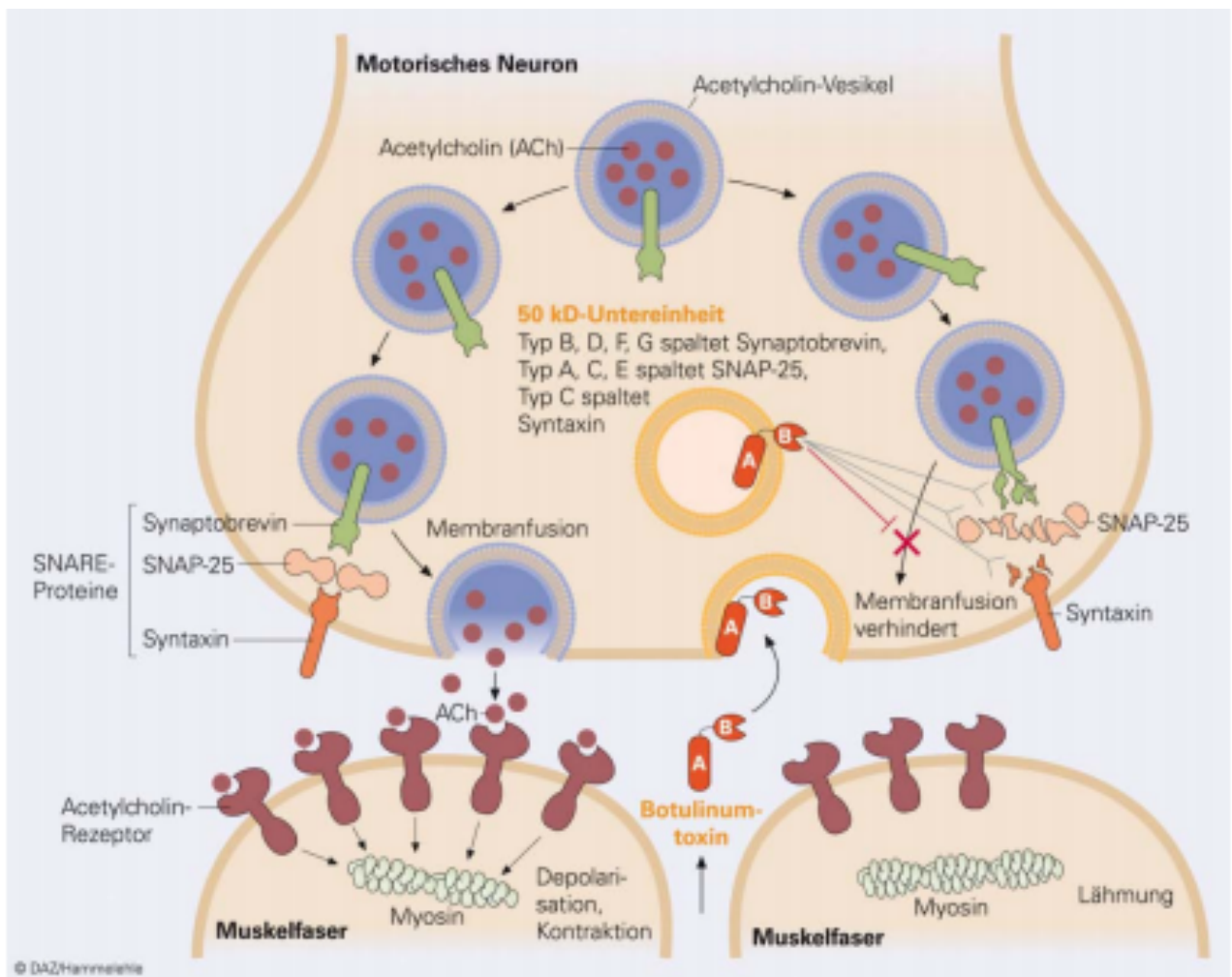


Figure 4 : Mécanisme d'action de la transmission cholinergique au niveau de la jonction neuromusculaire en l'absence de toxine botulique vs mécanisme d'action de la toxine botulique sur la transmission cholinergique au niveau de la jonction neuromusculaire.²⁶

²⁵ J Jankovic, « Botulinum toxin in clinical practice », *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 75, n° 7 (juillet 2004)

²⁶ « Neurotoxine botulique », https://www.labor-spiez.ch/pdf/fr/doc/fas/botox_fr.pdf.

c. Toxicité

La toxine botulique est définie comme le poison le plus puissant au monde. Sa dose létale est extrêmement faible. Elle se trouve pour un homme de 70 kg :

- entre 0,09 µg et 0,15 µg par voie parentérale ;
- à environ 70 µg soit environ 1µg/kg par voie orale ;
- entre 0,8 µg et 0,9 µg par inhalation.

Un arrêté du 4 novembre 2015 sur le circuit des microorganismes et toxines pris en application de l'article R.5139-20 du code de la santé publique, fixe les doses et concentrations maximales des micro-organismes et des toxines figurant sur la liste prévue à l'article L.5139-1.

Numéro d'ordre	Nom de la toxine	Doses et concentrations maximales par contenant
1	Tout ou partie de ricine	10 microgrammes
2	Tout ou partie de l'entérotoxine B du Staphylococcus aureus	20 microgrammes
3	Tout ou partie de saxitoxine	30 microgrammes
4	Tout ou partie de toxine botulique	20 microgrammes
5	Tout ou partie de la toxine epsilon de clostridium perfringens	600 microgrammes

Après vérification, on ne trouve aucun flacon de Botox® contenant plus de 20 microgrammes de toxines. La législation est ainsi respectée.

d. Les spores

Les spores sont des formes de dormance et de résistance de la bactérie qui lui permettent de survivre dans des conditions inhospitalières sur une période de temps prolongée. En permettant à Clostridium Botulinum de survivre dans l'environnement ils constituent une potentielle forme de contamination des organismes vivants.

II. Le botulisme chez l'homme

1. Généralités

Le botulisme est une maladie à déclaration obligatoire en France depuis 1986. Ainsi, cette maladie doit faire l'objet d'un signalement par un médecin auprès de l'Agence Régionale de Santé concernée. Cette déclaration doit être faite le plus rapidement possible sans même attendre la confirmation par des examens biologiques.

En Europe, la France est le deuxième pays le plus touché par le botulisme après l'Italie.

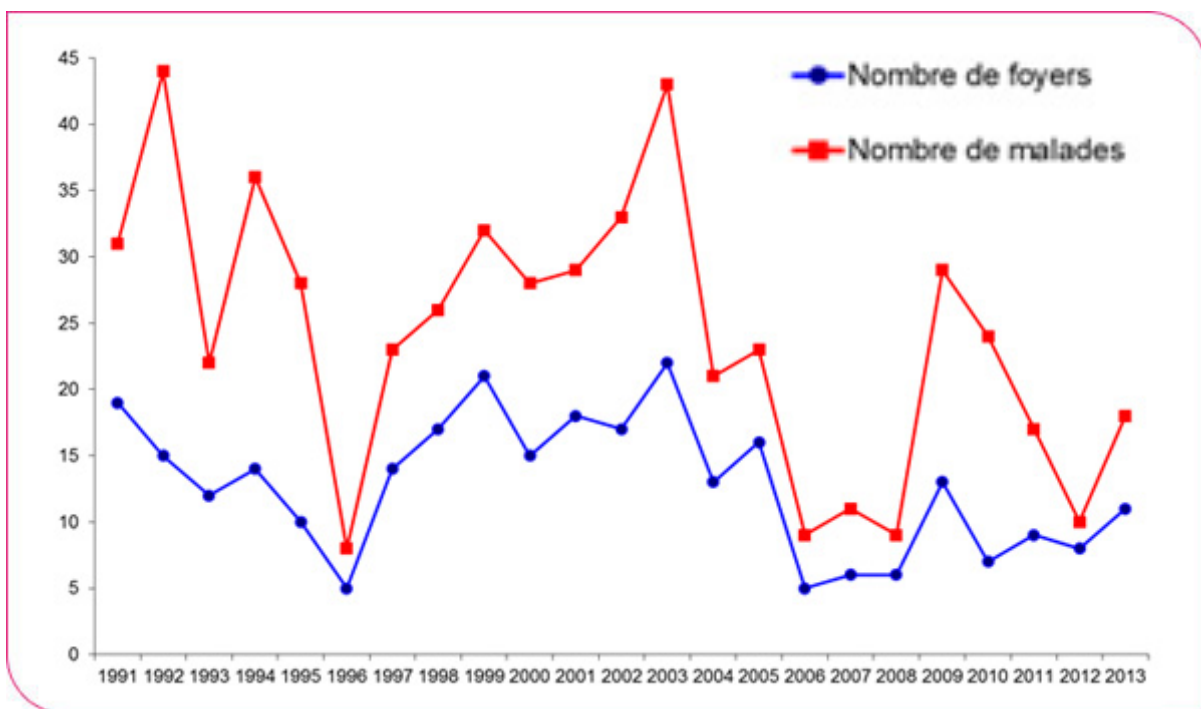


Figure 5 : Nombre de foyers et de cas de botulisme déclarés, France, 1991-2013²⁷

Comme dit précédemment, les 5 sérotypes actifs chez l'homme sont A, B, E, F et G. La gravité de la maladie dépend du type de toxine rencontrée et de sa quantité. La toxine A est généralement responsable de la forme la plus grave avec des

²⁷ "Caractéristiques épidémiologiques du botulisme humain en 2013" <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Botulisme/Donnees-epidemiologiques/Caracteristiques-epidemiologiques-du-botulisme-humain-en-2013>.

symptômes d'installation plus rapides et plus sévères. Différentes formes cliniques existent mais les plus fréquentes sont le botulisme alimentaire, le botulisme infantile et le botulisme par blessure.

2. Botulisme alimentaire

Le botulisme alimentaire est dû à l'ingestion d'un aliment dans lequel la toxine botulique est formée. On en trouve surtout dans les boîtes de conserves mal stérilisées ou encore dans la nourriture crue. Cette forme est la plus répandue.

a. Symptômes

Les premiers signes sont des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, constipation) qui apparaissent quelques heures après l'ingestion de la nourriture incriminée. Les symptômes typiques d'un botulisme alimentaire surviennent ensuite assez rapidement. On observe alors une paralysie bilatérale des nerfs crâniens, ce qui a pour effet d'entraîner une vision floue, une diplopie et une mydriase. S'en suit une paralysie des muscles buccaux et faciaux avec une xérostomie, des troubles de la mastication, une dysphonie, une dysphagie, une dysarthrie et un relâchement des muscles du visage et du cou.

Dans les cas les plus graves, on peut observer une paralysie des membres supérieurs et inférieurs, suivie des muscles respiratoires intercostaux et du diaphragme provoquant ainsi une détresse respiratoire pouvant entraîner le décès par insuffisance respiratoire.²⁸ On comprend donc bien pourquoi cette maladie constitue une urgence.

²⁸ Horowitz BZ. "Type E botulism. Clin Toxico". (2010)



Figure 6 : Patient atteint de botulisme ²⁹

b. Diagnostic

Le diagnostic de botulisme alimentaire se fait par examen clinique et est confirmé par des tests biologiques qui peuvent être :

- la mise en évidence et le typage de la toxine ;
- la recherche de *Clostridium Botulinum* grâce à des cultures effectuées à partir du sérum, des selles, de l'aliment contaminant ou des sécrétions gastriques prélevées sur le patient avant tout traitement.³⁰

Le bilan sanguin n'aide pas au diagnostic car il n'est pas modifié. Le test de référence pour la mise en évidence de la neurotoxine botulique est un test de létalité sur souris. Si le test s'avère positif, c'est à dire si la souris présente des symptômes spécifiques du botulisme, il faut alors procéder au typage de la toxine grâce à 2 méthodes décrites dans la figure ci-dessous.

²⁹ « Botulisme », in *Wikipédia*, 27 juillet 2018, <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Botulisme&oldid=150729060>.

³⁰ "Botulisme alimentaire", https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=228371.

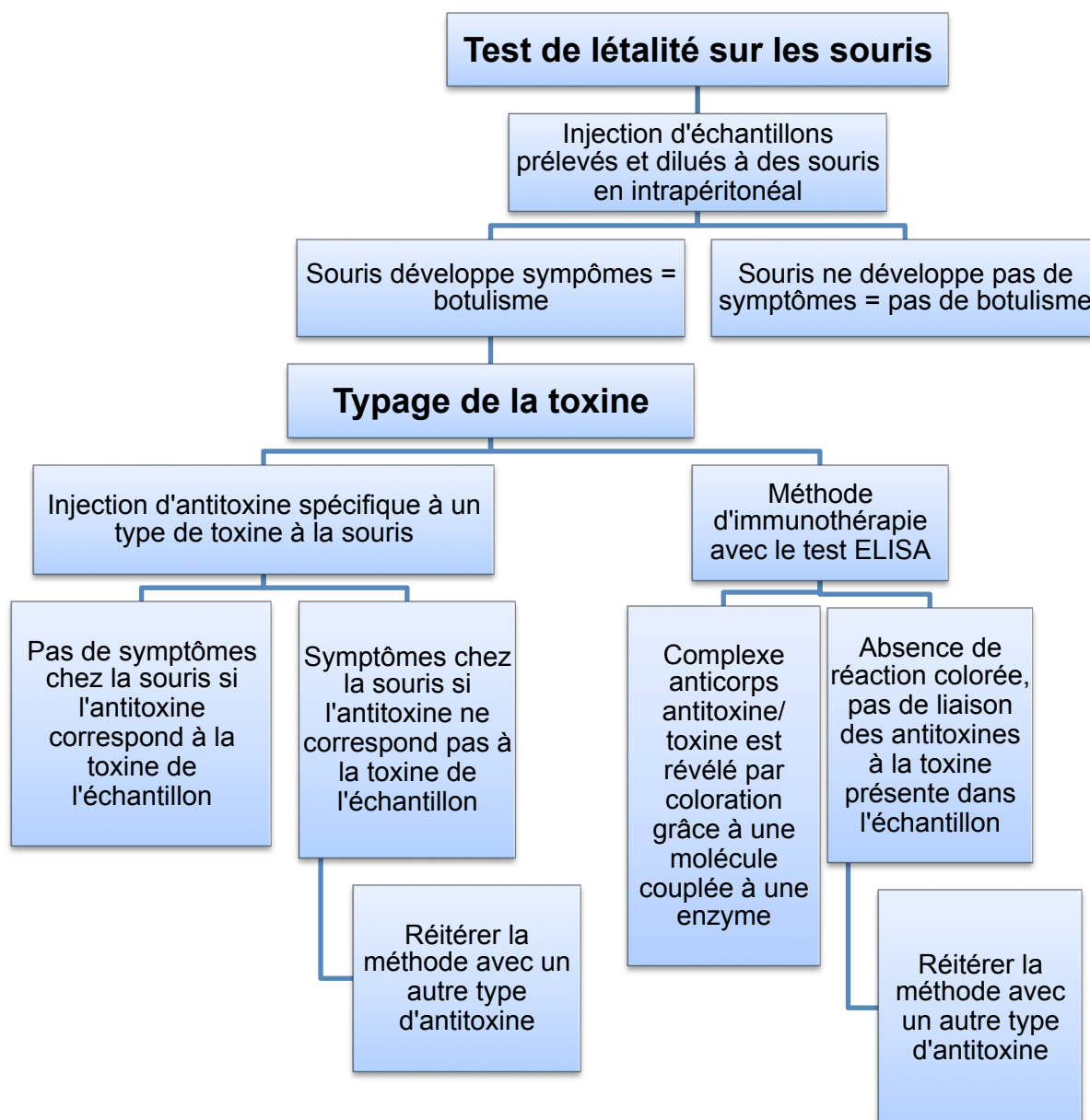


Figure 7 : Test de létalité et typage de la toxine botulique.

Lors du test de létalité, les symptômes de botulisme apparaissent généralement en une journée après l'injection mais cela peut durer plus longtemps chez la souris.

En ce qui concerne la neutralisation et le typage de la toxine par injection d'antitoxine spécifique à un type de toxine, les résultats sont obtenus en 1 à 4 jours. Cette méthode a une très bonne spécificité et une très bonne sensibilité mais le délai pour les résultats est parfois un peu long.

Du côté de la neutralisation et du typage de la toxine par le test ELISA, les résultats sont obtenus en 1 à 2 jours. Cette méthode est donc plus rapide que la méthode précédente mais elle est moins spécifique et moins sensible.

Comme énoncé précédemment, il est aussi possible de détecter la bactérie (et non la toxine) à partir des prélèvements effectués. Pour cela, la méthode se déroule de la manière suivante.

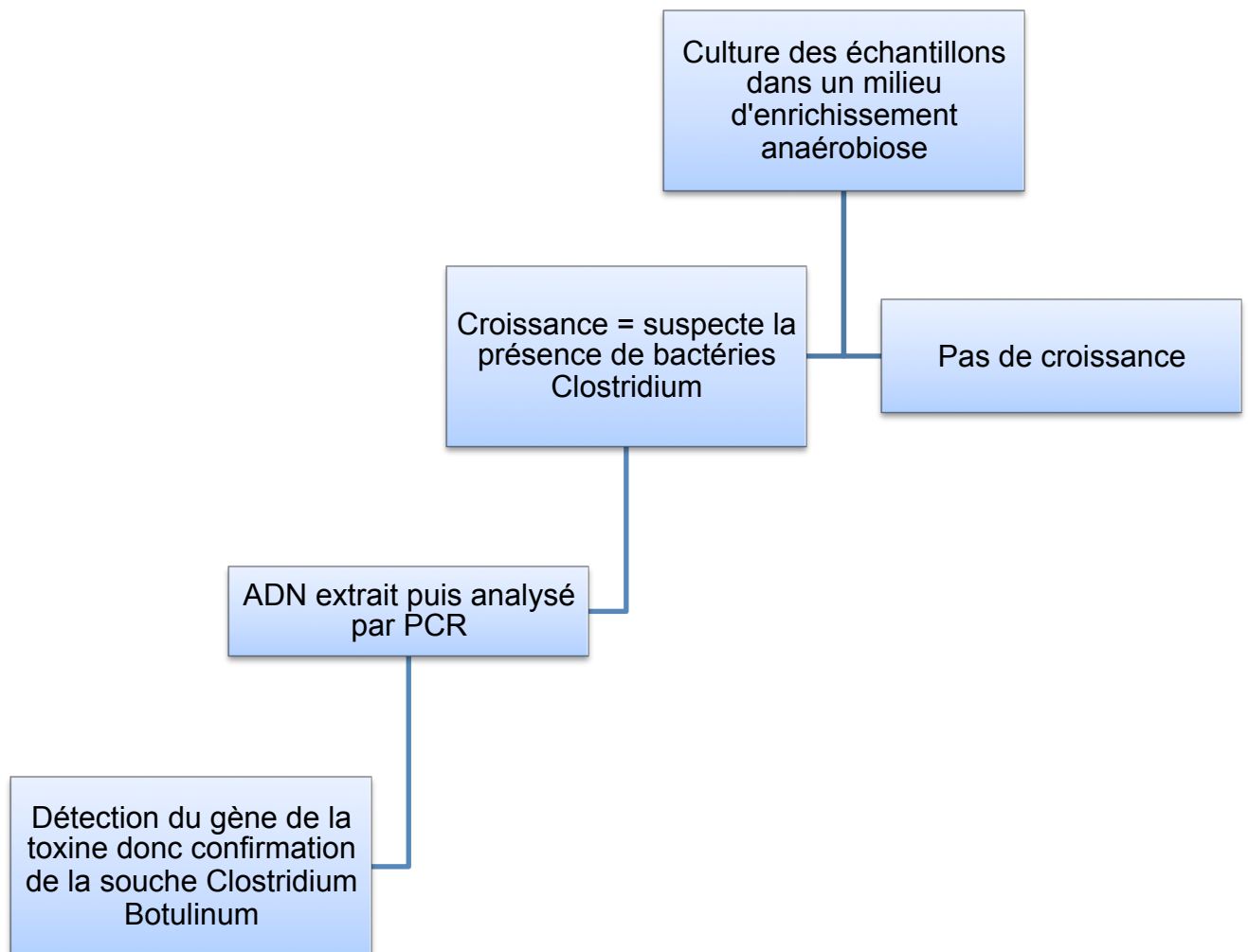


Figure 8 : Méthode de détection de la bactérie Clostridium Botulinum

Cette technique permet donc de confirmer une appartenance à une espèce mais ne permet pas de révéler l'activité de la toxine.

Enfin, l'électromyogramme et les tests évaluant la conduction nerveuse peuvent également s'avérer utiles pour la confirmation ou l'exclusion de la pathologie.³¹

c. Traitement

Le botulisme alimentaire nécessite une prise en charge hospitalière. Le traitement est constitué d'antitoxines botuliques associées à un traitement symptomatique.³²

L'antitoxine est utilisée afin de stopper la progression de la toxine botulique. Elle va neutraliser la toxine circulante sans agir sur la toxine déjà liée à sa cible. Cet antidote ne peut donc pas réparer les terminaisons nerveuses déjà endommagées.

L'administration d'antitoxine doit se faire le plus précocement possible avant même d'avoir une confirmation par les tests biologiques. A ce sujet, une étude menée sur 134 cas de botulisme de type A a démontré que la mortalité était supérieure à hauteur de 10% lorsqu'un traitement par antitoxine était administré dans les 24h après les premiers symptômes, de 15% lorsque son administration se faisait plusieurs jours après et de 46% en l'absence totale de traitement. Ainsi, à la vue du temps de réalisation des tests biologiques, la mise en place du traitement est basée uniquement sur le diagnostic clinique.³³

Différentes antitoxines existent sur le marché avec des protocoles différents. Il s'agit de dérivées d'immunoglobulines équine de type IgG :

- antitoxines monovalentes ;
- antitoxines équine bivalentes ;
- antitoxines trivalentes ;
- antitoxines heptavalentes.

A titre d'exemple, l'antitoxine heptavalente est une ampoule de 20 mL que l'on dilue au 10^{ème} dans une solution saline. Elle est ensuite administrée par voie intraveineuse pendant 60 minutes.

³¹ Axelle Perin, « La toxine botulique: d'un agent infectieux mortel vers une utilisation pharmacologique ».

³² "Botulisme", Institut Pasteur, 6 octobre 2015, <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/botulisme>.

³³ Stanley E Hill et al., « Foodborne Botulism Treated with Heptavalent Botulism Antitoxin », *Annals of Pharmacotherapy* 47, n° 2 (1 février 2013): e12-e12.

En France, les antitoxines ne sont plus commercialisées et seul le traitement symptomatique est accessible. Néanmoins, en cas de besoin, il est toujours possible de commander ces produits à l'étranger (aux USA notamment) par une procédure d'autorisation temporaire d'utilisation. Le traitement symptomatique consiste, en cas de détresse respiratoire, en une intubation trachéale avec ventilation artificielle. Il est également possible de mettre en place une nutrition entérale par sonde gastrique ou parentérale par voie centrale si le patient ne parvient pas à s'alimenter par voie orale.

d. Les aliments incriminés

La toxine se forme dans certains aliments et certaines conditions particulières. Les milieux favorables à son développement sont les milieux :

- humides ;
- anaérobies stricts ;
- à faible acidité ;
- à salinité inférieure à 5%.

Certaines techniques de préparation favorisent ces conditions. C'est le cas des fabrications de conserves maisons, notamment celles qui contiennent des végétaux conservés dans de l'huile ou dans une saumure. Les aliments les plus souvent incriminés sont les olives et les champignons. La charcuterie fait également partie des aliments à risque de botulisme alimentaire. Cela est dû au temps de salage qui est parfois insuffisant. Les aliments les plus souvent incriminés sont le jambon, le saucisson, les saucisses, les terrines et les pâtés. Les préparations fumées et fermentées peuvent aussi présenter un risque pour l'individu.³⁴

Afin de minimiser le risque de contamination, il est important de connaître les mesures d'hygiène de base :

- nettoyer les végétaux et les bords utilisés pour la préparation en conserve ;
- respecter les consignes de stérilisation lors des préparations ;
- ajouter dans la préparation des agents acidifiants comme l'acide citrique et respecter le temps et la concentration de salage pour les charcuteries ;

³⁴ « Botulisme » Organisation mondiale de la santé <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/botulism> (10 Janvier 2018)

- faire chauffer la conserve à 100°C pendant au moins 10 minutes afin de détruire la toxine ;
- ne pas consommer la nourriture provenant d'une boîte de conserve déformée ;
- respecter la chaîne du froid.

3. Botulisme infantile

Le botulisme infantile est une maladie rare qui survient chez les enfants de moins d'un an et qui est due à l'ingestion de formes résistantes, à savoir les spores de la bactérie *Clostridium Botulinum*. Ces spores vont coloniser le tube digestif du nourrisson et produire la toxine in situ. Cette pathologie est surtout rencontrée aux USA.

a. Symptômes

Cette maladie survient en général chez les enfants de moins d'un an lorsque le tube digestif n'est pas encore mature. Elle débute généralement par une constipation (absence de selles pendant au moins 3 jours consécutifs) qui précède l'apparition de symptômes de léthargie, perte de tonicité du cou, diminution de l'appétit, mydriase, paralysie des nerfs crâniens et diminution des expressions du visage.

Dans les cas les plus graves, on retrouve une paralysie bilatérale des membres supérieurs et des muscles respiratoires comme le diaphragme pouvant entraîner le décès de l'enfant.³⁵

b. Les facteurs

L'ingestion de miel est le facteur de risque principal car il permet la survie des spores. La poussière et les sols peuvent également induire cette forme de botulisme.

c. Diagnostic

Le diagnostic de botulisme infantile repose sur le diagnostic clinique et est confirmé :

³⁵ « Botulisme » Organisation mondiale de la santé <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/botulism> (10 Janvier 2018)

- soit par la recherche de Clostridium Botulinum grâce à des cultures pouvant être effectuées à partir des selles de l'enfant, des sécrétions gastriques de l'enfant, de la nourriture ingérée ou de la poussière suspectée ;
- soit par la mise en évidence de la toxine botulique.

Pour les tests de détection de la bactérie, la méthode est la même que pour le botulisme alimentaire à savoir la culture des échantillons en anaérobiose. Concernant les tests de détection de la toxine, ce sont les mêmes que ceux pratiqués pour le botulisme alimentaire, à savoir le test de létalité sur les souris puis neutralisation de la toxine par injection d'antitoxine ou par le test ELISA.

d. Traitement

Le botulisme infantile nécessite une prise en charge hospitalière. Le traitement est constitué d'antitoxine associée à un traitement symptomatique.

L'antitoxine utilisée est commercialisée sous le nom de BabyBIG® aux USA pour le botulisme infantile de type A et B. Il s'agit d'une immunoglobuline humaine composée d'anticorps antitoxine botulique d'origine humaine. Approuvée par la FDA, cette immunoglobuline purifiée est obtenue à partir de plasmas adultes immunisés contre le botulisme et est administrée par voie intraveineuse.³⁶ La perfusion doit commencer dans les 2 heures suivant la reconstitution du produit et la posologie est de 50 mg/kg. Comme pour le botulisme alimentaire, le traitement doit être administré le plus rapidement possible et donc avant toute confirmation par les tests biologiques. Ce médicament n'est pas commercialisé en France mais peut être obtenu sous autorisation temporaire d'utilisation après demande auprès de l'ANSM par le pharmacien responsable de l'établissement concerné.

Il est également envisageable dans certains cas, de mettre en place une antibiothérapie afin d'éradiquer la bactérie des intestins de l'enfant. On utilise dans ce cas des pénicillines, antibiotiques appartenant à la famille des B-lactamines. Le traitement symptomatique consiste en une intubation trachéale associée à une ventilation artificielle mise en place en prévention d'une détresse respiratoire. Une

³⁶ "Welcome to the Infant Botulism Treatment and Prevention Program", <http://www.infantbotulism.org/general/babybig.php>.

nutrition entérale par sonde gastrique ou parentérale par voie centrale, peut accompagner le traitement si la prise de nourriture par voie orale est impossible.

L'OMS recommande d'éviter la consommation de miel chez les bébés de moins d'un an, afin de minimiser le risque de contamination par les spores.

4. Botulisme par blessure

Le botulisme par blessure est dû à la contamination d'une plaie par la bactérie ou par les spores qui produisent ensuite la toxine in vivo. La plaie peut se former à cause d'un traumatisme, d'une injection de drogue ou d'une complication post opératoire. Seules les toxines de type A et B peuvent être impliquées dans ce cas de botulisme.

a. Symptômes

Cette maladie ne débute pas par des troubles digestifs comme dans les botulismes alimentaire et infantile mais par des symptômes neurologiques communément rencontrés en 2nd temps : vision floue, diplopie, ptosis, léthargie, dysphagie, dysphonie, dysarthrie, relâchement des muscles du visage, faiblesse du cou et des bras, faiblesse des membres inférieurs et paralysie respiratoire. Une fièvre peut également accompagner ce tableau clinique en raison de l'infection de la plaie.

b. Les facteurs

La consommation de drogue est un facteur de risque d'apparition de plaie et donc de développement du botulisme par blessure. Les toxicomanes constituent donc la population la plus touchée par ce type de botulisme avec en particulier ceux qui s'injectent de l'héroïne par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

c. Diagnostic

Comme pour les autres types de botulismes, des échantillons de sérum peuvent être utilisés. On peut également prélever des échantillons de tissu et de pus au niveau de la blessure. Lorsqu'un patient est un toxicomane, des échantillons de la drogue injectée et du matériel utilisé peuvent être analysés.

Les tests de détection de la toxine sont les mêmes que ceux décrits pour le botulisme alimentaire, à savoir le test de létalité sur les souris suivi d'une neutralisation de la toxine par injection d'antitoxine ou par test ELISA. Pour les tests de détection de la bactérie, la méthode est la même que pour le botulisme alimentaire, à savoir la culture des échantillons en anaérobiose.

d. Traitement

Comme pour les autres types de botulisme, le traitement doit être administré le plus rapidement possible après le diagnostic. Il est constitué d'antitoxines botuliques associées à un traitement symptomatique.

La plaie à l'origine de l'infection doit obligatoirement être incisée, irriguée et drainée. Une antibiothérapie peut également être envisagée afin d'éradiquer la bactérie au niveau de la plaie. Comme pour le botulisme infantile, les pénicillines par voie intraveineuse sont utilisées.³⁷

Un travail préventif doit être fait auprès des patients à risque afin de minimiser les risques de contamination. Il est important :

- de sensibiliser les consommateurs d'héroïne sur les signes annonciateurs d'un botulisme par blessure ;
- de les encourager à diminuer ou arrêter leur consommation grâce à un traitement substitutif ;
- de leur expliquer qu'il ne faut surtout pas partager le matériel d'injection et préférer un matériel à usage unique.

III. Utilisation de la toxine botulique : d'une arme biologique à une utilisation thérapeutique

1. Historique

Comme énoncé précédemment, la toxine botulique est le poison connu le plus puissant au monde. L'armée japonaise l'a d'ailleurs utilisée comme arme biologique

³⁷ INSERM "Orphanet: Botulisme par blessure", https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=178475.

dans les années 1930. La contamination peut se faire par inhalation sous forme d'aérosol dans l'air ou par ingestion de nourriture ou de boisson. Malgré ses effets néfastes pour l'homme, la toxine botulique fait l'objet d'une autorisation pour le traitement de maladies humaines. C'est d'ailleurs la première toxine biologique à obtenir cette autorisation.

Le 1^{er} essai de purification de la toxine a été fait en 1920 par Le Docteur Sommer. Il s'agissait alors d'une toxine de type A. En 1946, le Docteur Lamanna cristallise ce même type de toxine et démontre qu'elle est composée d'une unité toxique et d'une protéine non toxique qui les lient. En 1973, l'ophtalmologiste Alan Scott lance des travaux de recherche. Il souhaite trouver une alternative au traitement chirurgical du strabisme. Grâce aux travaux du Docteur Drachman qui montrent en 1971 que les injections locales de toxine botulique de type A induisent un relâchement musculaire, le Docteur Scott va en 1977 effectuer sa première injection de toxine botulique sur un patient atteint de strabisme. Ses résultats seront publiés en 1980 et il faudra attendre 1989 pour que la FDA accorde une AMM au laboratoire Allergan pour la commercialisation de l'Oculinum®. Cette toxine indiquée dans le traitement du blépharospasme et des spasmes hémifaciaux prendra par la suite le nom de Botox®. Le nombre d'indication évoluera quelques années plus tard pour atteindre aujourd'hui le nombre de huit indications avec AMM et bien plus hors AMM.³⁸

2. Produits commercialisés ³⁹

Nom commercial	BOTOX®	VISTABEL®	DYSPOURT®	AZZALURE®	NEUROBLOC®	XEOMIN®
Sérotype	Type A	Type A	Type A	Type A	Type B	Type A
Laboratoires	Allergan	Allergan	Ipsen	Galderma	Elan Pharma	Merz
Forme galénique	Lyophilisat	Lyophilisat	Lyophilisat	Lyophilisat	Soluté	Lyophilisat
Conditionnement	50 ou 100 ou 200 Unités Allergan	4 unités Allergan/0,1 mL	300 ou 500 unités Speywood	10 unités Speywood/0,05mL	5000 unités/mL	100 unités DL50

³⁸ Masson, « Aspects thérapeutiques actuels de la toxine botulique en neurologie ».

³⁹ J Jankovic, « Botulinum toxin in clinical practice », *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 75, n° 7 (juillet 2004)

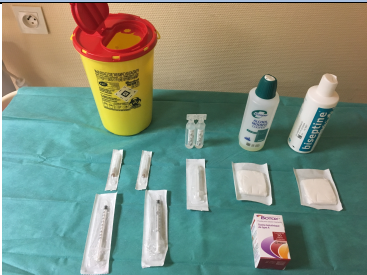
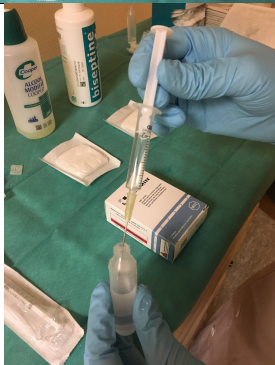

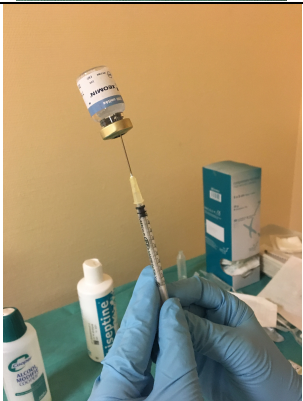
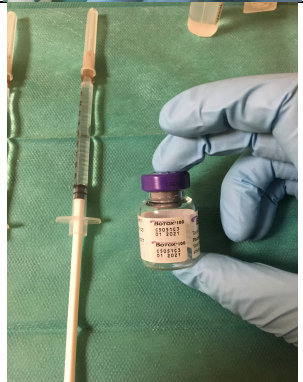
L'ensemble des spécialités qui contiennent de la toxine botulique est inscrit sur la liste I des médicaments. La fourniture des spécialités pharmaceutiques est en réserve hospitalière (sauf pour Vistabel® qui est délivré à l'officine) et ne peut avoir lieu que par l'intermédiaire d'une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé privé ou public.

Les spécialités Botox®, Dysport®, Neurobloc® et Xeomin® sont réservées à l'usage hospitalier et indiquées dans le traitement de différentes affections, essentiellement neurologiques.

Les spécialités Azzalure®, Bocouture® et Vistabel® sont les seules autorisées pour usage esthétique. Elles sont indiquées pour corriger temporairement les rides intersourcilières modérées à sévères lorsque la sévérité de ces rides entraîne un retentissement psychologique important. Réservées à l'usage professionnel, leur prescription ne peut être faite que par les spécialistes en chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, les dermatologues, les ORL, les chirurgiens maxillo-faciaux et les ophtalmologistes.

Aucun protocole d'injection n'est validé à l'heure actuelle car il dépend de l'usage que l'on souhaite faire de la toxine. Plus celle-ci est diluée, plus il existe un risque de diffusion à distance du point d'injection. A titre d'exemple, la prise en charge du bavage dans le service de chirurgie maxillo-faciale du CHRU de Lille se fait par injection transcutanée directement dans les glandes salivaires, avec un flacon de 100mU de toxine botulique de sérotype A (BOTOX®) dilué dans 2mL de NaCl à 0,9%.

Les différentes étapes de préparation sont décrites ci-dessous. A noter, que le service utilise maintenant le Xeomin® 200 unités. La dilution se fait dans 4 mL de NaCl à 0,9% mais le principe reste le même que pour le Botox®.

Etapes	Photos	Descriptif
1		Préparation de tout le matériel nécessaire.
2		On prélève à l'aide d'une seringue de 2 mL le NaCl 0,9%.
3		On enlève le bouchon protecteur qui recouvre le flacon et on désinfecte à l'alcool la capsule.
4		On introduit le NaCl dans le produit en perçant la capsule (par dépression). On laisse l'aiguille jaune plantée dans la capsule, on prend une seringue à insuline de 1 mL, on prélève le produit dilué dans toute la seringue et on change d'aiguille en y mettant une aiguille de 30G.
5		Une fois que les 2 seringues de 1 mL sont remplies, il faut conserver les étiquettes du flacon et les coller dans le dossier médical du patient.

En fonction de la concentration en unités Allergan que l'on souhaite obtenir, différentes dilutions sont possibles.

	Flacon de 50 unités Allergan	Flacon de 100 unités Allergan	Flacon de 200 unités Allergan
Concentration en unités Allergan/0,1mL	Solvant ajouté (solution stérile sans conservateur de sérum physiologique à 0,9%)	Solvant ajouté (solution stérile sans conservateur de sérum physiologique à 0,9%)	Solvant ajouté (solution stérile sans conservateur de sérum physiologique à 0,9%)
20	0.25 mL	0.5 mL	1 mL
10	0.5 mL	1 mL	2 mL
5	1 mL	2 mL	4 mL
2.5	2 mL	4 mL	8 mL
1.25	4 mL	8 mL	N/A

Les dosages de chaque préparation sont exprimés en Unités (U). Une U correspond à la DL50 souris, c'est à dire la quantité de toxine pour laquelle 50% d'une population de souris est tuée après injection de toxine en intra-péritonéal.⁴⁰ On parle également de mouse Unité (mU). Ainsi, 1 mU est égale à 1 U Allergan qui est égale à la DL50 souris.

Cette unité a été déterminée par le fabricant et dépend de plusieurs paramètres. Il n'est donc pas possible d'interchanger les doses d'une préparation à une autre. Aucune équivalence de doses fiables entre deux toxines n'existe à l'heure actuelle.

⁴⁰ "BOTOX® 100 unités Allergan", Allergan, <https://www.allergan.fr/fr-fr/products/list/Botox®-100-unites-allergan>.

3. Mode de production : de la toxine au médicament

La toxine botulique appartient au groupe des microorganismes et toxines hautement pathogènes ce qui implique une réglementation particulière. L'ANSM délivre et administre les autorisations relatives à la production, fabrication, transport, importation, exportation et emploi de la toxine botulique. Chaque spécialité de toxine botulique a ses spécificités.

La production par les laboratoires leaders (Allergan) se déroule de la manière suivante :

- fermentation des souches de sérotype A ;
- récolte de la toxine à partir d'une préparation acide suivie d'une extraction et d'une purification par précipitation à l'éthanol ;
- cristallisation dans du sulfate d'ammonium à 0,9 molaire.

Ce procédé aboutit à la formation de la toxine sous forme de complexe moléculaire à 900 Kdaltons, complexe actif que l'on retrouve dans la spécialité Botox®. Sur les 900 Kdaltons de complexe, 750 Kdaltons sont des protéines complexantes associées à la neurotoxine et qui sont elles, non toxiques. Le laboratoire Allergan, revendique le fait que ces protéines complexantes assurent une stabilité et évite la dégradation par le pH acide du tractus gastro-intestinal, de la neurotoxine.⁴¹

La spécialité Xeomin®, dernière arrivée sur le marché, ne contient pas de protéines complexantes. A l'état naturel, Clostridium Botulinum produit une toxine associée à des protéines complexantes qui peuvent être éliminées ou non lors de la fabrication de la toxine botulique. En effet, ces protéines peuvent induire des réactions immunologiques chez le patient en cas d'injections trop fréquentes et répétées qui entraînent la formation d'anticorps anti-neurotoxine.⁴² Ainsi, afin d'éviter que leur produit perde en efficacité après plusieurs injections, le laboratoire Merz a souhaité éliminer les protéines complexantes lors de la fabrication de la toxine. La production de celle-ci se déroule donc de la manière suivante :

⁴¹ Sar, "Réflexion sur la manière de sécuriser le circuit de la toxine botulique au CHU de Grenoble".

⁴² « Décision du 16 janvier 2009 interdisant des publicités pour un médicament mentionnées à l'article L. 5122-1, premier alinéa, du code de la santé publique, destinées aux personnes habilitées à prescrire ou délivrer ces médicaments ou à les utiliser dans l'exercice de leur art ».

- purification de la toxine botulique de type A extraite à partir de la fermentation de souche de Clostridium Botulinum de sérotype A ;
- isolation de la neurotoxine porteuse des propriétés thérapeutiques et élimination des protéines complexantes non toxiques.

Enfin, le laboratoire Ipsen introduit dans la souche bactérienne des gènes qui permettent l'obtention de séquençages spécifiques responsables des effets thérapeutiques souhaités.⁴³

Spécialités de toxine botulique	Botox®	Xeomin®	Dysport®
Composition en excipients	Neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A + albumine humaine et chlorure de sodium ⁴⁴	Neurotoxine de Clostridium Botulinum de type A sans protéine complexante + albumine et saccharose ⁴⁵	Complexe toxine-hemagglutinine BTX-A + solution albumine humaine à 20% et lactose monohydraté ⁴⁶

Figure 9 : Tableau comparatif des 3 spécialités de toxines botuliques

Quelque soit la spécialité, les excipients utilisés ont un rôle bien défini. L'albumine est une protéine humaine présente dans le sang qui permet la circulation de la toxine au niveau systémique. Elle permet également de stabiliser la préparation parentérale et de jouer un rôle de cryoprotecteur lors de l'étape de lyophilisation de la toxine botulique subie au cours de la formulation. Le saccharose et le lactose servent de diluant à l'extrait de toxine obtenu.

Concernant la spécialité Dysport®, l'association de l'hémagglutinine à la toxine permettrait de stabiliser le complexe au sein de l'organisme. Cette protéine est inerte d'un point de vue thérapeutique.

⁴³ Sar, « Réflexion sur la manière de sécuriser le circuit de la toxine botulique au CHU de Grenoble ». "Réflexion sur la manière de sécuriser le circuit de la toxine botulique au CHU de Grenoble".

⁴⁴ "Résumé des caractéristiques du produit - BOTOX® 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments."

⁴⁵ "Résumé des caractéristiques du produit - XEOMIN® 100 unités, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments."

⁴⁶ "Résumé des Caractéristiques du Produit ", <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0255634.htm>.

Toutes ces spécialités se présentent sous la forme d'un lyophilisat en poudre. Elles doivent être reconstituées par dilution dans du chlorure de sodium. La différence de formulation des toxines botuliques peut avoir un impact sur la diffusion de la neurotoxine.⁴⁷

4. Indications

Les indications thérapeutiques et esthétiques de la toxine sont nombreuses si l'on ne considère pas seulement celles ayant obtenues une AMM⁴⁸:

- Dystonies cervicales
- Blépharospasme
- Syndrome de Meige
- Crampe des écrivains
- Dystonies oromandibulaires
- Céphalées de tension
- Migraines
- Lombalgies
- Tennis elbow
- Douleurs post-opératoires
- Fibromyalgies
- Syndrome myofaciaux
- Syndrome hémifacial
- Tics
- Bruxisme
- Bégaiement
- Maladie de Parkinson
- Spasticité du membre supérieur
- Hyperhydrose
- Syndrome de Frey
- Hyperactivité vésicale
- Vaginisme
- Achalasie
- Hyperactivité et spasme du sphincter oesophagien
- Fissures anales
- Anismus, spasticité anale
- Strabisme
- Nystagmus
- Orbitopathie endocrinienne
- Ptosis thérapeutique protecteur
- Larmolement
- Médecine esthétique : rides du front, de la glabelle, péri-orbitaires, de la région naso-labiale et rides du cou
- Rhinorrhée
- Bavage
- Fistules salivaires
- Sialocèle

⁴⁷"BOTOX® 100 unités Allergan", Allergan, <https://www.allergan.fr/fr-fr/products/list/Botox®-100-unites-allergan>.

⁴⁸ J Jankovic, « Botulinum toxin in clinical practice », *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 75, no 7 (juillet 2004)

- Hypersalivation/sialorrhée
- Dysphonies spasmodiques
- Dyssynergies sphinctériennes
- Séquelles chirurgicales

Le tableau ci-dessous regroupe les spécialités et leurs indications validées par l'AMM.

Spécialité	BOTOX	XEOMIN	DYSPOORT	NEUROBLOC
Statut du médicament et laboratoire de production	Liste 1 réservé à l'usage hospitalier Laboratoire ALLERGAN FRANCE	Liste 1 réservé à l'usage hospitalier Laboratoire MERZ PHARMACEUTICAL S GMBH	Liste 1 réservé à l'usage hospitalier Laboratoire IPSEN PHARMA	Liste 1 réservé à l'usage hospitalier Laboratoire EISAI
Sérotype et composition excipientaire	Neurotoxine de Clostridium botulinum de type A +albumine humaine et chlorure de sodium	Neurotoxine de Clostridium botulinum de type A sans protéine complexante + albumine et saccharose	Complexe toxine-hémagglutinine BOTX-A +solution d'albumine humaine à 20% et lactose monohydraté	Toxine botulique de type B produit dans les cellules de Clostridium botulinumdesérotype B (souche du haricot-succinate de disodium, chlorure de sodium, albumine humaine sérique, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eapupi
Dosages disponibles	50, 100 et 200 UNITES ALLERGAN	50 et 100 unités DL 50	300 et 500 unités Speywood	5000 UI /ml en 0,5, 1 et 2 ml
Indications validées par l'AMM	- Dysfonctions vésicales (adulte) -Troubles de l'oculomotricité ; strabisme, paralysies oculomotrices récentes, myopathie thyroïdienne récente Adulte et enfant >12ans : -Blépharospasme. -Spasme hémifacial. -Torticollis spasmodique -Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important Adulte et enfant >2ans -Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs	<i>Chez l'adulte :</i> -blépharospasme -dystonie cervicale à prédominance rotationnelle (torticollis spasmodique) -spasticité des membres supérieurs avec flexion de poignet et fermeture de la main à la suite d'un accident vasculaire cérébral.	<i>Chez l'adulte :</i> -blépharospasme -spasme hémifacial -torticollis spasmodique -traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et ou inférieurs <i>Chez l'enfant à partir de 2ans :</i> - traitement symptomatique local de la spasticité des membres inférieurs	<i>Chez l'adulte :</i> -dystonie cervicale

Figure 10 : Les spécialités de toxine botulique et leurs AMM respectives⁴⁹

A noter que Xeomin® a obtenu par la FDA l'AMM pour les patients adultes atteints de sialorrhée chronique en Juillet 2018.⁵⁰ C'est la première et unique neurotoxine qui possède cette indication aux Etats Unis. On peut alors imaginer que le produit obtienne à son tour l'AMM en France pour le bavage.

5. Effets indésirables du Botox® et dose maximale autorisée

Différents effets indésirables du Botox® sont recensés dans le RCP du produit. Chacun d'entre eux est dépendant du muscle injecté et de la dose administrée. Sur le plan systémique, on peut voir apparaître une asthénie ou un syndrome pseudo

⁴⁹ Sar, « Réflexion sur la manière de sécuriser le circuit de la toxine botulique au CHU de Grenoble ».

⁵⁰ « FDA Approves XEOMIN® (IncobotulinumtoxinA) For Adult Patients with Sialorrhea | Merz USA »

grippal. Des effets indésirables liés à la diffusion de la toxine à distance du point d'injection ont été très rarement rapportés. (Faiblesse musculaire excessive, dysphagie, pneumopathie d'inhalation).

De rares cas de réactions allergiques générales ont été rapportés (rash, érythème, prurit, réaction anaphylactique). Des douleurs ou brûlures au point d'injection sont possibles quel que soit le site d'injection ou l'indication. Il peut également être observé un dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire.⁵¹ Par ailleurs, les injections répétées de toxine peuvent entraîner une résistance immunologique par production d'anticorps antitoxine. C'est le cas si l'injection est de plus de 100 mU de BOTOX® ou de 300 mU de DYSPORT® par séance ou que l'intervalle entre deux séances d'injection est inférieur à 3 mois.⁵²

En application clinique une dose maximale autorisée a été posée. Surtout utile en pédiatrie, elle est en général autorisée et fixée à 6U/kg de Botox®.⁵¹

6. Interactions médicamenteuses

Théoriquement, l'effet de la toxine botulique peut être potentialisé par d'autres médicaments comme les aminosides, les curares et les anticholinestérasiques qui interagissent directement ou indirectement avec la transmission neuromusculaire. L'utilisation de tels médicaments doit se faire avec prudence chez les patients traités par toxine botulique.⁵¹ La recommandation est de laisser un mois d'intervalle entre une anesthésie et l'injection de la toxine.

L'effet de l'administration concomitante ou séparée de plusieurs mois de différents sérotypes de neurotoxine botulinique n'est pas connu. Une faiblesse neuromusculaire excessive peut être exacerbée par l'administration d'une autre toxine botulique avant la disparition totale des effets de la toxine botulique administrée précédemment. Pour le moment, aucune étude d'interaction n'a été

⁵¹ « Résumé des caractéristiques du produit - BOTOX® 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments ».

⁵² « Secondary Non-Response Due to Antibody Formation in a Child after Injections of Botulinum Toxin B into the Salivary Glands | Request PDF », ResearchGate, , https://www.researchgate.net/publication/6591288_Secondary_non-response_due_to_antibody_formation_in_a_child_after_injections_of_botulinum_toxin_B_into_the_salivary_glands.

réalisée et aucune interaction cliniquement significative n'a été rapportée auprès des autorités de santé que ce soit chez la population pédiatrique ou adulte.

7. Contre-Indications

Les contre-indications formelles concernant l'injection de toxine botulique sont la myasthénie, l'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients et l'allaitement.

L'utilisation de toxine botulique est déconseillée chez les patients souffrant de troubles de la transmission neuromusculaire comme dans le syndrome de Lambert-Eaton ou dans la sclérose latérale amyotrophique. Elle est également déconseillée pendant la grossesse par manque de données sur sa tératogénicité.^{53 54}

IV. Le bavage

Les glandes salivaires sécrètent quotidiennement de 0,75 litres à 1,5 litres de salive. 70% de ces sécrétions proviennent des glandes sub-mandibulaires, 25% des glandes parotides et 5% des glandes sublinguales. A noter que seules les glandes parotides et sub-mandibulaires sont concernées par les injections de toxine botulique.

Le bavage est à distinguer de l'hypersécrétion salivaire ou hypersialorrhée. En effet, il peut être dû à l'incontinence orale de la salive sécrétée en quantité et qualité normale, associée à des troubles de déglutition. Autrement dit, l'hypersialorrhée n'entraîne pas de bavage si les fonctions de continence orale et de déglutition ne sont pas atteintes.

⁵³ Renaud Breheret, « Traitement du bavage par injection échoguidée de toxine botulique », Mémoire pour l'obtention du diplôme d'études spécialisées en ORL (Angers, 25 avril 2008).

⁵⁴ « Résumé des caractéristiques du produit - BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments ».

1. Les glandes salivaires

a. Description anatomique

La glande parotide

Cette glande est la plus volumineuse des glandes salivaires. Elle est située en arrière de la branche montante de la mandibule et pèse environ 25 grammes.

Elle se compose de deux lobes, l'un superficiel et l'autre profond. Entre ces deux lobes circule le paquet vasculo-nerveux qui comprend le nerf facial et les artères et veines nourricières de la glande. Le canal excréteur de salive est le canal de Sténon. Il prend naissance dans le bassinot de la glande, 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.⁵⁵

La glande sub-mandibulaire

Cette glande qui pèse environ 7 grammes est de taille variable, ressemble à une amande et est aussi appelée glande sous-maxillaire. Elle 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. Le canal excréteur de salive s'appelle le canal de Wharton ou canal sous-mandibulaire. Sa longueur est d'environ 4 cm pour un diamètre de 1 à 2 mm. Il se termine au niveau de la caroncule, sous le frein de la langue, en ayant cheminé en dedans du muscle mylo-hyoïdien.⁵⁶

La glande sublinguale

Cette glande 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. Elle n'est pas concernée par l'injection de toxine botulique.

⁵⁵ « Anatomie », Institut d'Explorations Fonctionnelles des Glandes Salivaires, <http://www.glandesalivaires.com/anatomie-des-glandes-salivaires-2/>.

⁵⁶ « Anatomie ». Institut d'Explorations Fonctionnelles des Glandes Salivaires, <http://www.glandesalivaires.com/anatomie-des-glandes-salivaires-2/>.

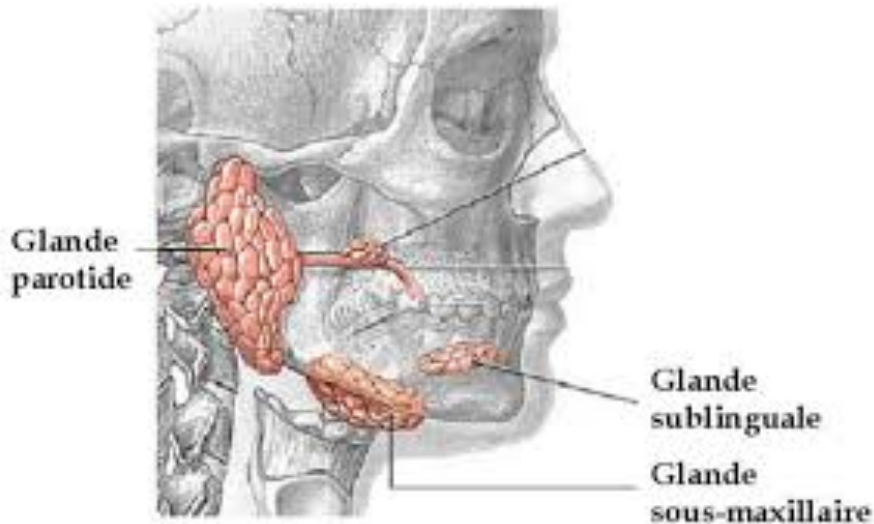


Figure 11 : Localisation des différentes glandes salivaires⁵⁷

Il existe également les glandes salivaires accessoires qui se trouvent sous la muqueuse au niveau de la cavité buccale et essentiellement au niveau du plancher buccal. Elles vont assurer l'humidité de base.⁵⁸

2. Vascularisation et Innervation

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

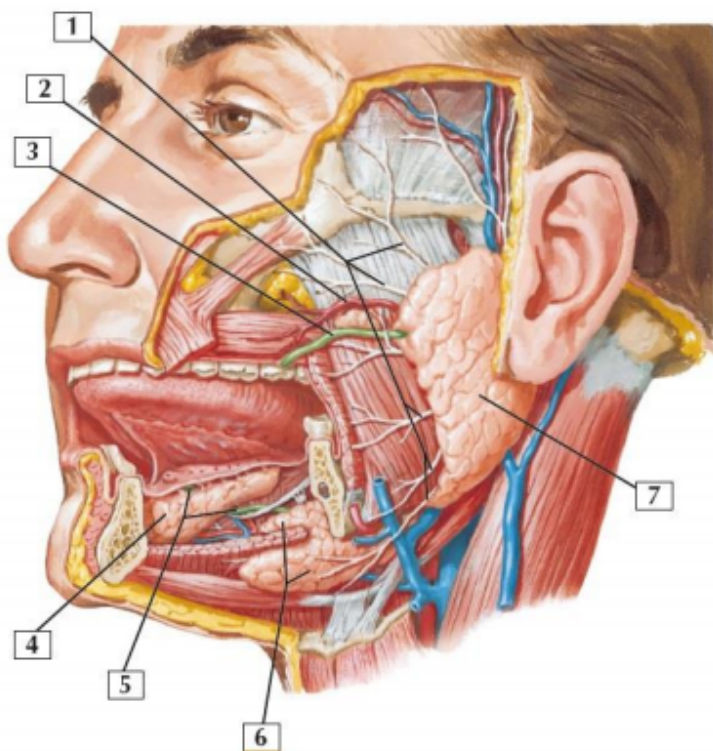
Le contrôle de la sécrétion salivaire est sous la dépendance des deux divisions ortho et parasympathique du système nerveux autonome. Leur action est complémentaire au niveau de la salivation et non antagoniste.

Au niveau des glandes salivaires, les fibres nerveuses innervent les cellules acineuses glandulaires, les cellules myoépithéliales responsables de l'excrétion et les vaisseaux sanguins.⁵⁹

⁵⁷ « Glandes salivaires », <http://www.orpac-grasse.com/pages/les-pathologies-traitees/glandes-salivaires.html>.

⁵⁸ « Anatomie ». Institut d'Explorations Fonctionnelles des Glandes Salivaires, <http://www.glandesalivaires.com/anatomie-des-glandes-salivaires-2/>.

⁵⁹ Breheret, « Traitement du bavage par injection échoguidée de toxine botulique ». Mémoire pour l'obtention du diplôme d'études spécialisées en ORL (Angers, 25 avril 2008)



1. Branches du nerf facial
2. Artère faciale transverse
3. Conduit parotidien
4. Glande sublinguale
5. Conduit submandibulaire
6. Glande submandibulaire
7. Glande parotide

Figure 12 : Vascularisation et innervation des glandes salivaires (source Netter 2011)

La glande sub-mandibulaire est traversée par le nerf facial et l'artère faciale qui est l'une des branches de l'artère carotide externe. Cet élément anatomique doit donc être obligatoirement repéré lors de l'injection afin d'éviter de piquer à l'intérieur du nerf facial.

3. Constitution de la salive et ses fonctions

La sécrétion salivaire varie en fonction de l'hydratation du sujet et du nycthémère.

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

Les glandes salivaires sécrètent la salive et ainsi que de nombreux électrolytes d'origine plasmatique et de fluide gingival. Le pH salivaire se trouve entre 6,7 et 8,5. La salive est composée à 99% d'eau et 1% de protéines comme :

- l'amylase salivaire qui sert à la digestion des glucides ;
- le lysosyme qui sert à inhiber l'agrégation des streptocoques et la fermentation du glucose ;
- la collagénase ;
- les kallikréines ;
- les lipases ;
- la mucine qui confère le pouvoir lubrifiant de la salive ;
- les immunoglobulines (IgA surtout).

Ses fonctions sont diverses :

- fonction digestive assurée par l'amylase, la lipase et les différentes protéases ;
- fonction protectrice de la muqueuse buccale et des dents ;
- fonction excrétrice et endocrinienne ;
- facilitation de la formation du bol alimentaire ;
- facilitation de la déglutition grâce à son pouvoir lubrifiant ;
- rôle dans la gustation en solubilisant les substances rapides.⁶⁰

4. Contrôle de la sécrétion salivaire

La sécrétion salivaire est déclenchée suite à la libération de neurotransmetteurs par les axones des neurones des fibres des systèmes parasymphatique et sympathique. Les neurotransmetteurs des systèmes sympathiques et parasymphatiques sont différents et se fixent sur des récepteurs spécifiques :

- du côté du système sympathique, c'est la noradrénaline qui se fixe sur des récepteurs adrénergiques alpha et beta ;
- du côté du système parasymphatique, c'est l'acétylcholine qui se fixe sur des récepteurs muscariniques.

⁶⁰ Jacques Lebeau, "Physiologie salivaire "
http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/lebeau_jacques/lebeau_jacques_p02/lebeau_jacques_p02.pdf.

Cette fixation entraîne alors la sécrétion de salive par les glandes salivaires. Si toutes les cellules acineuses salivaires semblent posséder des récepteurs muscariniques sur leurs membranes, il existe une grande variabilité de 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 protéines. 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-hypophysaires antidiurétiques (ADH) qui réduisent le flux salivaire et l'aldostérone (minéralocorticoïde) qui favorise l'excrétion salivaire du potassium et la rétention de sodium.⁶¹

5. Facteur aggravant du bavage

L'hypersialorrhée est un facteur aggravant de bavage si les fonctions de continence orale et/ou la déglutition sont atteintes. L'hypersialorrhée est la conséquence de tout processus irritatif de la cavité buccale (les caries dentaires, les stomatites, les gingivites, les infections de la cavité buccale, les macroglossies).

6. Etiologies du bavage

Les principales étiologies du bavage de l'adulte sont les atteintes neurologiques telles que la maladie de Parkinson et les séquelles d'AVC. D'autres étiologies peuvent être rencontrées mais sont plus rares, comme la sclérose latérale amyotrophique et les traumatismes crâniens.

Chez l'enfant, l'étiologie essentiellement rencontrée est l'infirmité motrice cérébrale qui est la conséquence de séquelles post-anoxique néonatale ou d'épilepsie le plus souvent.

⁶¹ Breheret, « Traitement du bavage par injection échoguidée de toxine botulique ». Mémoire pour l'obtention du diplôme d'études spécialisées en ORL (Angers, 25 avril 2008)

a. Accident vasculaire cérébral

L'accident vasculaire cérébral correspond à l'obstruction ou à la rupture d'un vaisseau qui transporte le sang dans le cerveau. Il peut provoquer des dommages parfois irréversibles. Les séquelles sont importantes dans 40% des cas ce qui en fait la première cause de handicap acquis de l'adulte.⁶² En France, on dénombre chaque année plus de 130 000 AVC. Les séquelles les plus fréquentes et invalidantes sont l'hémiplégie et l'aphasie.

On distingue deux types d'AVC : les infarctus cérébraux (80 à 85% des AVC) et les hémorragies cérébrales ou méningées (15% et 5% des AVC).

Les infarctus cérébraux sont principalement la conséquence de l'occlusion d'une artère cérébrale par un thrombus. L'athérosclérose et certaines maladies cardiaques favorisent la formation d'un thrombus dans le cœur pouvant être entraîné dans le courant sanguin et se bloquer dans une artère cérébrale. Les hémorragies cérébrales ou méningées sont liées à la rupture d'une artère cérébrale suite à la fragilisation par l'artériosclérose ou par une autre maladie des petites artères.

b. La maladie de Parkinson

C'est la maladie neuro-dégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Elle touche 2% des plus de 65 ans. Cette maladie est due à la perte du tonus dopaminergique et au dysfonctionnement du signal moteur issu du cortex. Elle se manifeste par la triade parkinsonienne: tremblements au repos, hypertonie et akinésie.

Cette pathologie touche plus précisément la voie nigro-striée avec pour conséquence une diminution du nombre de neurones, une diminution de la dopamine dans le striatum et un hyperfonctionnement du système cholinergique.

Différents signes sont en faveur des syndromes extrapyramidaux :

- la triade parkinsonienne décrite ci-dessus ;
- parole lente ;
- micrographie ;

⁶² « Accident vasculaire cérébral (AVC) », Inserm - La science pour la santé

- dépression ;
- instabilité posturale ;
- activités de la vie quotidienne de plus en plus dure ;
- dépendance importante ;
- hypersialorrhée ;
- marche parkinsonienne.

Le principe du traitement médicamenteux utilisé en première intention est de lutter contre l'hypercholinergisme et de pallier le déficit en dopamine. Plusieurs thérapeutiques existent telles que la dopathérapie associée aux IDDC, les agonistes dopaminergiques, les IMAO-B, les I-COMT et les anticholinergiques.

Malgré une grande variété de produits, la plupart présente de nombreux effets indésirables, des contre-indications et un épuisement de l'efficacité dans le temps ce qui nécessite une augmentation des doses pour certains d'entre eux. Pour ces différentes raisons, l'injection de toxine botulique peut être intéressante pour palier à certains symptômes rencontrés dans cette pathologie sans avoir recours à un traitement médicamenteux.

c. Anoxie néonatale et épilepsie

L'anoxie néonatale et l'épilepsie ont pour conséquence l'infirmité motrice cérébrale aussi appelée paralysie cérébrale. Elle résulte d'une atteinte cérébrale précoce, anténatale, périnatale ou dans les deux premières années de la vie. Elle se traduit par des altérations de la motricité et/ou de certaines fonctions cognitives. Parmi ces troubles moteurs, on dénombre des dyskinésies et des troubles de l'équilibre. Ils peuvent impacter les membres, le tronc, la face et entraîner des troubles de la déglutition, du bavage et des problèmes d'élocution. Parmi les troubles cognitifs, certains touchent le secteur de l'apprentissage avec des dysphasies, des troubles de la mémoire ou des troubles de l'attention. Il est également observé une altération de la capacité à exécuter de manière automatique des mouvements déterminés.

Les traitements des troubles moteurs et cognitifs sont différents. Du côté des problèmes moteur, on trouve :

- pour les anomalies de la commande motrice (paralysies et mouvements anormaux), il est prescrit de la rééducation par un kinésithérapeute, un

ergothérapeute ou un psychomotricien à adapter en fonction des troubles observés, de l'âge de l'enfant, de son histoire et de ses projets.

- Pour ce qui est des troubles de la croissance des os et des muscles, il est possible de prévenir ces effets afin de limiter les effets délétères par des appareillages de nuit et de jour, des corsets, une kinésithérapie régulière ou des injections de toxine botulique contre la spasticité et le bavage.

Du côté des troubles cognitifs, le traitement consiste en une rééducation orthophonique et psychomotrice.⁶³

7. Complications du bavage

a. Les chéilites

Le bavage entraîne des phénomènes d'irritation cutanée au niveau des lèvres comme :

- la chéilite exfoliatrice qui est une lésion cutanée inflammatoire pouvant toucher les lèvres supérieure et inférieure, d'aspect blanchâtre et desquamatif, avec un possible phénomène de macération, d'éventuelles croûtes, rougeurs, fissures transversales et saignements.
- La perlèche qui est une chéilite angulaire unilatérale ou bilatérale localisée aux plis de la commissure des lèvres.



Figure 13 : Chéilite exfoliatrice (à gauche)⁶⁴ et perlèche (à droite)⁶⁵

⁶³ « Infirmiété motrice cérébrale (IMC) ou l'enfant atteint de paralysie cérébrale », www.tousalecole.fr

⁶⁴ « List of Synonyms and Antonyms of the Word: exfoliative cheilitis », <http://canacopegd.com/keyword/exfoliative-cheilitis.html>.

⁶⁵ « perleche », Achat médicament, 26 septembre 2018, <http://www.achat-medicament.net/perleche/>.

b. Traitement des chéilites

Devant une chéilite, il faut examiner l'ensemble de la cavité buccale mais également les autres muqueuses et le revêtement cutané. Le médecin prescrit une crème topique appropriée s'il y a une infection fongique ou bactérienne comme par exemple la mupirocine à appliquer deux à trois fois par jour pendant deux semaines. Le pharmacien peut également délivrer une cold cream ou une crème cicatrisante.

c. Les complications psychosociales

Les répercussions psychosociales sont capitales dans cette pathologie et doivent être prises en compte. Le regard des autres peut avoir des répercussions délétères pour les patients (détérioration de l'image corporelle, isolement, rejet, difficulté d'intégration à un groupe, difficultés éducatives). Ce sont elles qui conduisent le plus souvent à la mise en place d'un traitement.

d. Pneumopathie d'inhalation

Elle se définit par l'inhalation de contenu gastrique ou oropharyngé dans le larynx ou dans les voies aériennes inférieures.⁶⁶ La production excessive de salive et les problèmes de déglutition sont un facteur de risque de pneumopathie d'inhalation.

8. Traitement du bavage⁶⁷

Divers traitements sont proposés aux patients atteints de bavage. Ces traitements sont mis en place grâce à une équipe pluridisciplinaire composée de médecins, d'orthophonistes et de kinésithérapeutes. Cette équipe travaille en collaboration avec le patient afin d'améliorer sa déglutition et sa posture.

a. Traitement comportemental

On entend par traitement comportemental la technique de rétroaction biologique ou biofeedback qui est utilisée seule ou, comme c'est souvent le cas, en combinaison avec d'autres thérapies. Le patient doit apprendre le mouvement de déglutition de la

⁶⁶ D. Chatellier, S. Chauvet, et R. Robert, « Pneumopathies d'inhalation », *Réanimation* 18, n° 4 (juin 2009): 328-33.

⁶⁷ Daniel S.J & Kahl G, « Sialorrhée quelles sont les options de traitements? », décembre 2005.

salive. Il existe par exemple une technique qui consiste à inciter la personne, placée devant un miroir, à s'essuyer le visage lorsque ce dernier est mouillé. Une telle technique permet ainsi au patient de faire la distinction entre le concept « mouillé » et le concept « sec ». Le patient s'entraîne donc à associer un comportement à un signal.

L'acupuncture, l'ergothérapie ou la kinésithérapie orale peuvent aussi aider le patient à adopter une meilleure posture et donc à améliorer sa déglutition.

b. Thérapie orale motrice

Cette thérapie a pour but d'améliorer la motricité de la bouche, de la langue et de la déglutition grâce à divers exercices effectués de façon répétée. Elle est réalisée par des kinésithérapeutes ou des orthophonistes formés à la rééducation oro-faciale. Cette technique de prise en charge est souvent utilisée en association avec d'autres traitements et doit être pratiquée régulièrement compte tenu de sa durée d'efficacité.

c. Traitement médical

Actuellement, il existe principalement deux médicaments utilisés pour contrer le bavage. Ils sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Médicaments utilisés	Avantages	Inconvénients
Scopolamine ⁶⁸ (parasympholytique atropinique)	Sous forme de patch transdermique	Sécheresse de la bouche Contre indiqué si hypertension, si glaucome, si hypertrophie bénigne de la prostate ⁶⁹
Atropine (anticholinergique)	Sous forme de gouttes sublinguales	Contre indiqué si hypertension, si glaucome, si hypertrophie bénigne de la prostate

⁶⁸ Kiyomi Odachi et al., « Efficacy of transdermal scopolamine for sialorrhea in patients with amyotrophic lateral sclerosis », éd. par Udo Schumacher, *Cogent Medicine* 4, n° 1 (1 janvier 2017): 1365401, <https://doi.org/10.1080/2331205X.2017.1365401>.

⁶⁹ « SCOPODERM TTS 1 mg/72 h disp transderm - VIDAL eVIDAL », https://evidal.vidal.fr/medicament/scopoderm_tts_1_mg_72_h_disp_transderm-14853-contre_indications.html.

La radiothérapie peut également être proposée pour les patients âgés qui ne peuvent pas prendre de traitement oral ou chirurgical.

En résumé, les anticholinergiques qui sont des antagonistes compétitifs de l'acétylcholine tels que l'atropine et la scopolamine sont les traitements les plus utilisés que ce soit sous forme de patch ou de gouttes en sublingual.⁷⁰

d. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical du bavage consiste en l'exérèse des glandes salivaires principales, la ligature ou la transposition des canaux salivaires. Plus rarement, il peut être effectué une neurectomie du nerf de Jacobson par voie du conduit auditif. Ces solutions lourdes et invasives sont proposées en dernière intention.

e. Traitement par injection de toxine botulique

Ce traitement est celui qui a fait l'objet de notre étude. Il sera donc décrit dans les parties suivantes.

V. Prise en charge du bavage par injection de toxine botulique

1. Indications

L'indication de la toxine botulique est portée essentiellement sur la gêne entraînée par le phénomène de bavage et les difficultés psychosociales qui en découlent. Elle peut aussi être indiquée dans certains cas d'encombrement des voies aéro-digestives supérieures liés à des troubles de la déglutition.

Cette technique n'est réalisée qu'après concertation pluri-disciplinaire, après échec des traitements comportementaux privilégiés en première intention, de la rééducation et des éventuels traitements médicaux qui auront été tentés. En cas d'échec de ces derniers, la balance bénéfice risque est en faveur d'un traitement par toxine botulique avant d'envisager des thérapeutiques plus invasives.

⁷⁰ H. Reyhler, « Traitement du bavage : revue de la littérature », *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale* 107, n° 6 (1 décembre 2006)

L'objectif de ces injections est de bloquer, par la toxine botulique, les synapses neuromusculaires du système parasympathique, médié par l'acétylcholine et de réduire ainsi la stimulation de la sécrétion salivaire. Si ces injections sont inefficaces, l'équipe médicale devra alors avoir éventuellement recours à la chirurgie qui sera cette fois irréversible.

2. Technique

Dans notre étude, l'injection est réalisée sans anesthésie et n'est pas systématiquement faite sous échographie. Certains spécialistes utilisent le repérage échographique, ce qui permet de vérifier que l'injection est bien effectuée dans la partie profonde de la glande et donc d'éviter toute diffusion aux muscles du plancher buccal. Après désinfection cutanée, il faut repérer les glandes salivaires (glandes parotides et glandes sub-mandibulaires) au toucher ou grâce à l'échographie et introduire l'aiguille. La diffusion se fait à environ 1 cm aux alentours de l'injection. Les injections sont réparties en 2 points dans chaque glande parotide (voir figure 14) et en 3 points pour chaque glande sub-mandibulaire (voir figure 15). Chaque point d'injection permet d'injecter 10 mU de BTX-A pour un total de 100 mU de Botox® chez chaque patient.



Figure 14 : Injections dans les glandes parotides



Figure 15 : Injections dans les glandes sub-mandibulaires

Le médecin recommande aux patients, d'éviter de faire du sport, de transpirer, d'éviter les douches trop chaudes et les repas trop chauds quelques heures après l'injection, afin d'éviter une trop grande diffusion du produit sous la peau. La diffusion est due au NaCl 0,9%.

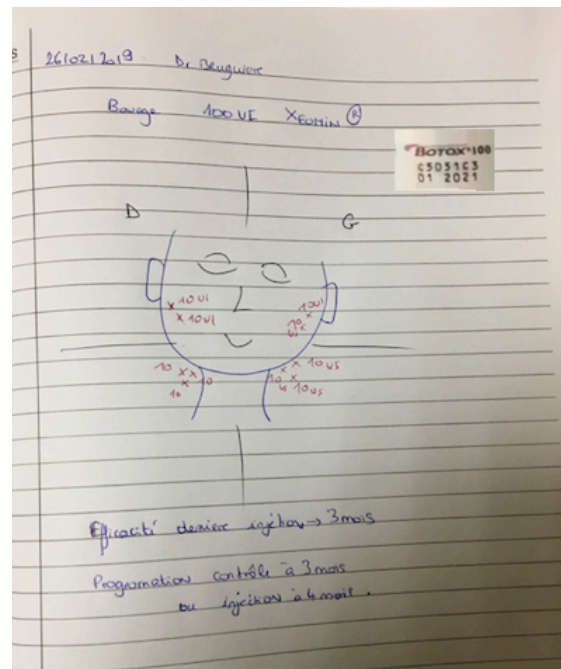
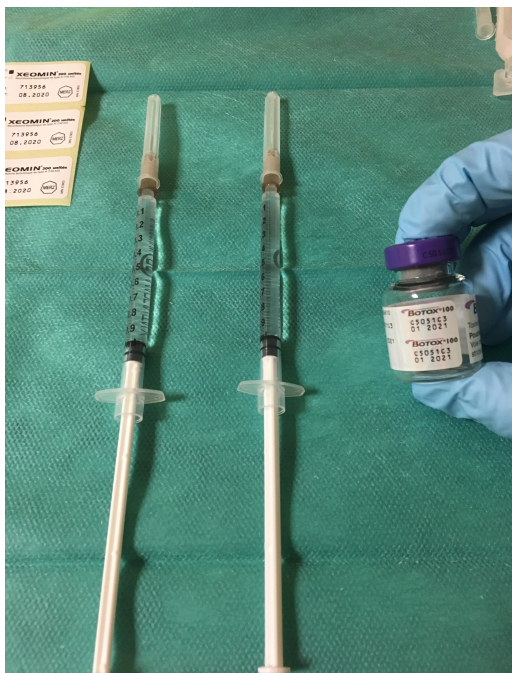
3. Précautions particulières de conservation et traçabilité du Botox®

Le Botox® a une durée de conservation de 3 ans. Une fois reconstituée, la spécialité doit être utilisée immédiatement. Toutefois la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24h à une température comprise en +2°C et +8°C. La solution retenue à ce jour est de ne préparer la spécialité que si elle est utilisée immédiatement après.

Les aiguilles, seringues et flacons seront ensuite placés dans des containers adaptés avant d'être incinérés. Les surfaces contaminées par la toxine doivent être nettoyées avec de l'hypochlorite de sodium.

Afin d'assurer la traçabilité du produit, chaque spécialité reconstituée ne doit être utilisée que pour une seule séance d'injection et un seul patient. Les patients et leur entourage doivent être avertis de la nécessité d'une prise en charge médicale immédiate en cas de troubles respiratoires, de la déglutition ou du langage.

Une fois la préparation prête, il est nécessaire d'avoir une traçabilité du produit sur le dossier médical du patient injecté. Les deux photos ci-dessous montre un exemple de ce qui est noté dans le dossier médical du patient pour avoir un suivi précis de ce qui a été fait (date, quantité injectée, efficacité, prochain rendez-vous). Suite à l'injection, il est décidé entre le patient et le médecin de fixer soit une date de consultation pour faire un point sur l'efficacité du produit soit de fixer d'emblée une nouvelle date d'injection.



3. Complications éventuelles

Hormis les effets indésirables du Botox® sur le plan systémique décrits précédemment (partie III.5), l'injection peut provoquer un hématome, une infection locale, une diffusion aux muscles voisins et une douleur locale.

Les effets indésirables possibles suite à l'injection de Botox® dans les glandes salivaires restent rares. On peut toutefois observer :

- une tuméfaction transitoire de la glande sub-mandibulaire ;
- une salive plus épaisse ;
- une sécheresse buccale ;
- une faiblesse des muscles masticateurs ;

- une pneumopathie d'inhalation due à la diffusion de l'injection sur les muscles sus-hyoïdiens.

4. Evaluation du traitement

Il existe différentes méthodes d'évaluation de l'efficacité des injections de toxine botulique :

- une méthode objective : la sialométrie qui est une méthode de quantification de la réduction du flux salivaire grâce par exemple à un comptage du nombre de mouchoirs en papier utilisés dans une journée, une aspiration de salive ou encore un recueil salivaire sur des cotons avant de les peser.
- une méthode subjective : l'interrogatoire du patient, de ses proches ou des soignants par des questionnaires variés comme le Drooling Impact Scale qui décrit les effets secondaires ressentis et qui les quantifie grâce à une échelle visuelle analogique.

Partie 3 : Etude

I. Objectif

Cette étude a été menée conjointement avec le Docteur Romain Nicot, le Docteur Thibaut Béranger et le Docteur Fanny Bruguière.

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective de l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de bavage avant et après injection de toxine botulique au CHRU de Lille.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer si l'injection de Botox® joue un rôle sur l'amélioration de la qualité de vie du patient grâce à un questionnaire validé sous forme d'échelles visuelles analogiques. Le questionnaire utilisé pour l'étude est la Drooling Impact Scale. Il est conçu pour évaluer la gravité des symptômes du patient ainsi que leur impact sur la qualité de vie avant et après injection de Botox®. De plus, l'injection de toxine reste une technique peu utilisée, le plus souvent à cause d'un manque de pratique ou par méconnaissance de la technique d'injection. Peu douloureuse et bien tolérée, l'efficacité de ces injections dans la diminution de la production salivaire a été démontrée mais le retentissement sur la qualité de vie est assez peu évalué par les équipes soignantes, d'où l'intérêt de le faire pour la légitimer.

II. Matériels et méthodes

1. Patients

Nous avons réalisé dans le département de chirurgie maxillo-faciale une étude de qualité de vie chez les patients présentant un bavage handicapant avec retentissement social ou physique après échec ou mauvaise tolérance des autres thérapeutiques.

Le recueil de données a été réalisé sur une année, de Juillet 2017 à Juillet 2018. Dix huit patients ont pu être inclus. Etaient exclus ceux bénéficiant déjà d'injections de BTX-A dans d'autres indications comme l'hypertonie des membres ou cervicale

ou l'hyperactivité vésicale par exemple et les patients n'ayant pas renseignés l'un des deux questionnaires.

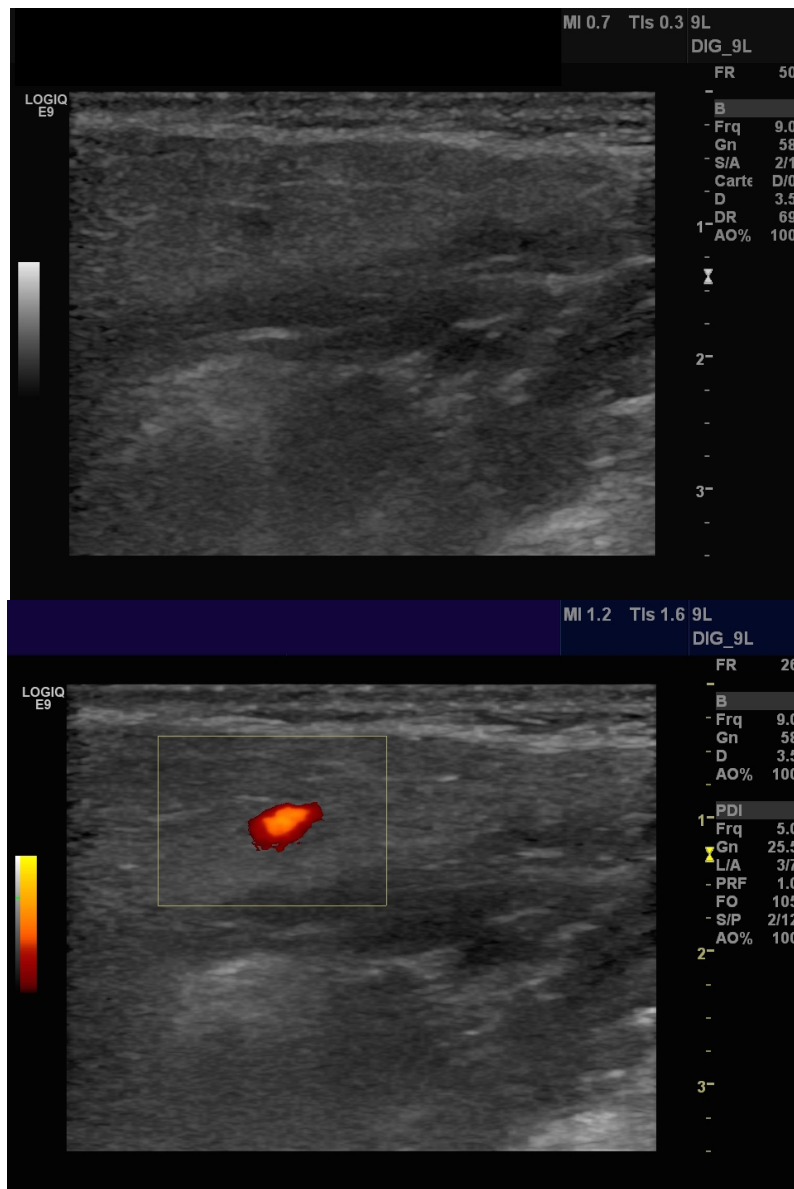
2. Technique d'injection

Une analgésie locale pré-injection peut être obtenue par application d'une crème Emla® (Lidocaïne) sur les zones à injecter.

Concernant la glande parotide, la tête est tournée en direction opposée à l'opérateur permettant d'exposer la zone pré-auriculaire. Le repérage échographique permet une localisation plus facile de la glande surtout quand le patient a des tissus épais. Ce repérage échographique est réalisé avec une sonde linéaire superficielle, en choisissant une haute fréquence, d'au moins 12MHz, permettant d'explorer les tissus mous superficiels. La glande est plus facilement repérée dans son axe transversal (figure 16), montrant un parenchyme glandulaire homogène avec parfois quelques ganglions intra-parotidiens (figure 17). En mode Doppler, il est possible de repérer la veine communicante intra-parotidienne (figure 18).



Figure 16 : Repérage échographique par sonde linéaire



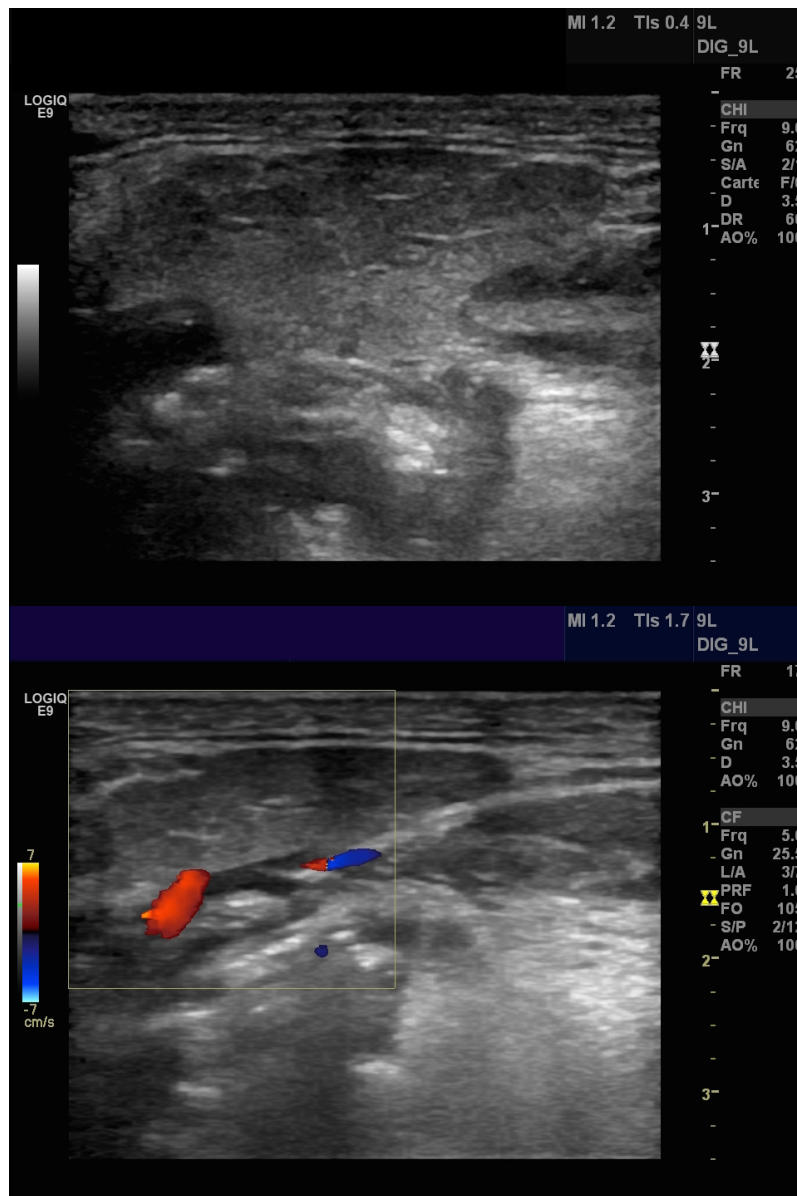
Figures 17 et 18 : Parenchyme homogène de la glande parotidienne (en haut), avec repérage de la veine communicante intra parotidienne en mode Doppler.(en bas).

Concernant la glande sous maxillaire, la tête est placée en légère hyperextension, permettant de dégager la région cervicale et la zone sous-maxillaire. Le repérage de la loge sus-hyoïdienne se fait entre la symphyse mentonnière et le processus mastoïde de l'os temporal, sous la basilaire mandibulaire. La partie inférieure de la loge est délimitée par l'os hyoïde, facilement palpable. Un repérage échographique de manière longitudinale (figure 19) permettra également une bonne détection de cette glande homogène, à contours bien limités (figure 20), facilitant l'injection intra-parenchymateuse. Le trajet de l'artère faciale est facilement repérable au sein de la

glande (figure 21). Le matériel et la fréquence utilisés sont identiques à ceux utilisés pour la parotide.



Figure 19 : Positionnement longitudinal de la sonde pour repérage de la glande sous la basilaire mandibulaire.



Figures 20 et 21 : Parenchyme bien limité de la glande sous-maxillaire (en haut), avec repérage possible du trajet de l'artère faciale en mode Doppler (en bas)

Comme dit précédemment, chez le sujet adulte, la dilution de 100mU de Botox® est réalisée dans 2 mL de sérum physiologique. Le protocole d'injection se fait en 2 points dans chaque parotide et en 3 points dans les glandes sous-mandibulaires. Il est injecté 50 mU de chaque côté. Les aiguilles utilisées sont des aiguilles 30G (0,3mm X 13mm). 0,2mL (soit 10mU) de produit sont injectés lentement sur chaque point. La seringue a une contenance de 1 mL et est graduée de 0,05 mL en 0,05 mL. La glande injectée est ensuite massée légèrement pour permettre une répartition du produit dans le parenchyme glandulaire.

3. Evaluation de la qualité de vie

L'efficacité des injections a été recherchée à l'aide du recueil de questionnaires pré et post-injection à 2 mois d'intervalle, effectués systématiquement, ce qui permet dans la pratique de contrôler le bénéfice attendu de la prise en charge.

Compte tenu de la pathologie initiale du patient rendant impossible la réalisation d'un auto-questionnaire, l'évaluation était systématiquement réalisée par la personne de confiance. Le questionnaire proposait d'évaluer 10 items présents dans la Drooling Impact Scale sous forme d'échelles visuelles analogiques. (Annexe 1) La sensibilité, la reproductibilité et l'utilité de ce test ont été reconnues dans la littérature pour l'évaluation des thérapeutiques du bavage.⁷¹

Le questionnaire pré-injection était donné lors de la première consultation d'information et récupéré lors de la séance d'injection. Le 2nd questionnaire était rempli lors d'une consultation de contrôle à 2 mois post-injection, qui visait à évaluer l'efficacité de la prise en charge et recherchait les complications ou les effets indésirables éventuels.

4. Analyse statistique

Le paramètre qualitatif a été décrit en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques ont été décrits en termes de médiane et d'étendue. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

L'amélioration des scores de la Drooling Impact Scale et du score total a été évaluée à l'aide d'un test de Wilcoxon pour échantillons appariés.

Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

⁷¹ Susan M. Reid, Hilary M. Johnson, et Dinah S. Reddihough, « The Drooling Impact Scale: A Measure of the Impact of Drooling in Children with Developmental Disabilities », *Developmental Medicine and Child Neurology* 52, n° 2 (février 2010).

Les items composants la Drooling Impact Scale ont été analysés statistiquement de manière individuelle et le score total par addition des différents items a également été analysé.

III. Résultats

Vingt-et-un patients ont été inclus dans notre étude à J0 lors de la consultation d'information. A M1, lors de la consultation d'injection, un patient n'avait pas renseigné le questionnaire pré-injection. Donc vingt patients l'ont renseignés. A M3, lors de la consultation de contrôle, deux patients n'avaient pas rapporté le questionnaire post-injection. Donc dix-huit l'ont renseignés. Finalement, il y a eu dix-huit patients inclus dans l'étude.

Il n'a pas été observé d'effets secondaires graves lors de la consultation de contrôle à 2 mois post-injection. Aucune aggravation des troubles de déglutition n'a été retrouvée suite aux injections de BTX-A. Les éléments notables rapportés lors de cette consultation étaient une petite ecchymose aux points d'injection (2 patients), une légère douleur sur les sites d'injection (1 patient) et une halitose survenue dans les semaines suivant l'injection (2 patients).

1. Caractéristiques de la population

L'âge médian des patients était de 42 ans (min= 14 ans, max= 73 ans). Il y avait 11 hommes et 7 femmes.

Les pathologies les plus fréquemment rencontrées lors de cette étude, à l'origine du bavage, étaient les encéphalopathies néonatales (8 patients), les accidents vasculaires cérébraux (5 patients) et les maladies neurodégénératives (2 patients). Les autres causes étaient une métastase cérébrale d'un cancer du sein, une tentative d'autolyse avec anoxie cérébrale et une séquelle de traumatisme crânien.

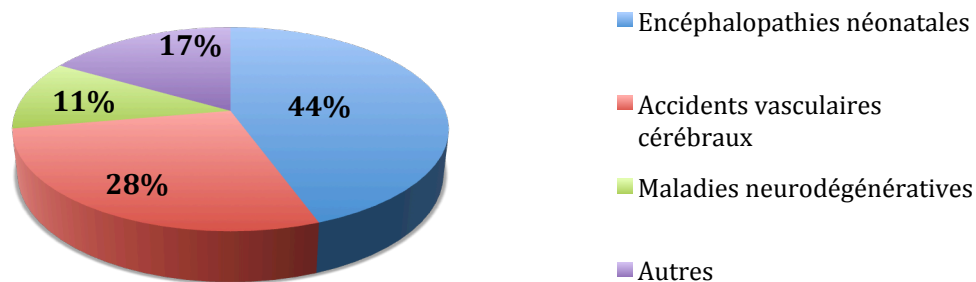


Figure 22 : Répartition des pathologies à l'origine du bavage

2. Evaluation de la qualité de vie

Variabiles	Pré injection n = 18	Post injection n = 18	p
Fréquence	9.0 (6 à 10)	6.0 (1 à 10)	<0.001
Sévérité	9.0 (5 à 10)	5.5 (1 à 10)	<0.001
Changes	5.0 (1 à 10)	2.0 (0 à 8)	<0.001
Odeurs	2.5 (0 à 10)	1.0 (0 à 10)	0.52
Irritation	1.0 (0 à 10)	0.0 (0 à 6)	0.17
Essuyage	9.0 (4 à 10)	4.0 (2 à 10)	<0.001
Patient embarrassé	8.5 (0 à 10)	4.5 (0 à 10)	0.004
Objets Ménagers	5.0 (0 à 10)	2.0 (0 à 10)	0.006
Vie du patient	8.0 (5 à 10)	4.0 (0 à 10)	<0.001
Vie de famille	8.0 (0 à 10)	5.0 (0 à 10)	0.004
Score total	65.0 (35 à 90)	43.5 (9 à 74)	<0.001

Les valeurs sont exprimées en médiane (étendue)

Figure 23 : Comparaisons des 10 items de la Drooling Impact Scale et du score total pré et post- injection.

Le score total a diminué de manière significative entre le questionnaire pré-injection et le questionnaire post-injection (médiane 65 vs 43,5 ; $p < 0,001$). Les items présentant une amélioration très significative ($p < 0,001$) en post-injection étaient la fréquence du bavage, sa sévérité, la diminution du nombre de changes quotidiens, le nombre d'essuyage ainsi que l'impact du bavage sur la vie du patient. Les items ayant présenté une amélioration significative ($0,001 < p < 0,05$) sont l'embarras du patient lié au bavage, la nécessité d'essuyer les objets ménagers au quotidien et l'impact du bavage sur la vie de famille. Deux éléments ont présenté une amélioration non significative après injection, à savoir l'irritation cutanée ($p = 0,52$) et

la gêne liée à l'odeur ($p=0,17$). La diminution moyenne du score a été la plus importante pour le nombre d'essuyages (item 6) (diminution de 5 points entre la moyenne pré et post injection). Il existe également une diminution importante du handicap quotidien pour le patient et sur l'embarras du patient (item 7 et 9) avec une diminution moyenne de 4 points avant et après injection. La sévérité et la fréquence du bavage, le nombre de change par jour et la nécessité d'essuyer les objets du quotidien ont présenté une amélioration moyenne de 3 points entre le pré et le post injection.

L'efficacité subjective des injections par la Drooling Impact Scale montre donc une amélioration significative de la qualité de vie, évaluée par l'entourage du patient. Le score total ainsi que la majorité des items sont effectivement améliorés de manière statistiquement significative. Cependant, certains patients semblent peu répondre à ces injections de toxine et certains éléments du questionnaire ne semblent pas améliorés. En effet, le bavage lors d'atteinte neurologique est plurifactoriel et l'ensemble des éléments à l'origine de cette perte salivaire doit être identifié pour permettre une prise en charge optimale et des résultats satisfaisants. Une prise en charge isolée par injection de toxine botulique semble parfois avoir une efficacité modérée voire nulle pour certains patients. Ceci peut être en partie expliqué par l'absence de correction de certains facteurs aggravants, à savoir le positionnement de la tête, les dyspraxies orofaciales ou des soins dentaires insuffisants.

Partie 4 : Discussion

Si l'on s'intéresse à l'aspect quantitatif de la réduction du flux salivaire après injection de toxine botulique,^{72 73 74 75} l'échelle visuelle analogique utilisée dans notre étude semble la plus appropriée. En effet, les techniques quantitatives de réduction du flux salivaire (introduction de cotons salivaires endobuccaux, vérification de la présence ou de l'absence d'écoulement salivaire toutes les 15 secondes pendant 10 minutes...) utilisées dans de précédentes études se montrent à la fois contraignantes pour le patient et difficilement reproductibles. De plus, l'impact socio-psychologique du bavage sur l'entourage n'est pas pris en compte alors qu'une diminution du bavage n'est pas forcément synonyme d'amélioration du confort du patient et de son entourage.

D'un point de vue qualitatif, les échelles utilisées dans les précédentes études (sévérité et fréquence du bavage) ne prennent pas non plus assez en compte la qualité de vie des patients et de l'entourage. Ainsi, il nous a semblé plus judicieux d'évaluer le retentissement du bavage par la Drooling Impact Scale qui comprend plusieurs items facilement reproductibles, propres à la vie quotidienne des patients et qui peuvent être facilement renseignés par les accompagnants. A noter en revanche qu'un biais peut être retenu à partir du moment où le questionnaire n'est pas rempli par le patient lui-même.

Les analyses statistiques de notre étude montrent une amélioration significative du score global de la Drooling Impact Scale sur 8 des 10 items qui la composent. Deux éléments ne semblent pas améliorés de façon significative en post-injection chez les patients : la gêne occasionnée par l'odeur et l'irritation cutanée. Concernant l'odeur,

⁷² P. H. Jongerius et al., « Botulinum Toxin A: A New Option for Treatment of Drooling in Children with Cerebral Palsy. Presentation of a Case Series », *European Journal of Pediatrics* 160, n° 8 (août 2001): 509-12.

⁷³ Susan M. Reid, Hilary M. Johnson, et Dinah S. Reddihough, « The Drooling Impact Scale: A Measure of the Impact of Drooling in Children with Developmental Disabilities », *Developmental Medicine and Child Neurology* 52, n° 2 (février 2010).

⁷⁴ Jongerius PH, Rottevell JJ, Van den Hoogen F, Joosten F, Van hulst K, Gareëls FJM « Botulinum Toxin A : a new option for treatment of drooling in children with cerebral palsy». *Eur J pediatr* 2001 ;160 :509-12

⁷⁵ Parisa Rashnoo et Sam J. Daniel, « Drooling Quantification: Correlation of Different Techniques », *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 79, n° 8 (août 2015): 1201-5.

deux des patients ont présenté une halitose gênante en lien avec l'épaississement de la salive suite à l'injection. Cet effet indésirable connu avant l'étude est systématiquement signalé au patient et à son entourage lors de la consultation initiale d'information. Les résultats concernant l'irritation cutanée peuvent s'expliquer par la fréquence des dyspraxies orofaciales souvent retrouvées dans les pathologies initiales. Leur recherche et leur prise en charge laissent espérer une amélioration de cet effet secondaire. Par ailleurs, le caractère plurifactoriel du bavage peut expliquer qu'une utilisation seule de la toxine botulique s'avère parfois insuffisante. En effet, le positionnement de la tête, les dyspraxies orofaciales ou des soins dentaires insuffisants peuvent parfois expliquer une persistance du bavage. Une prise en charge pluridisciplinaire avec des médecins, kinésithérapeutes, orthophonistes, psychomotriciens, ergothérapeutes pourraient permettre de mieux objectiver son efficacité.⁷⁶

Peu d'effets indésirables ont été rapportés sur les 18 patients étudiés. On dénombre un épaississement de la salive, une ecchymose aux points d'injections et une halitose. Cependant le faible nombre de patients ainsi que la courte durée de l'étude ne permettent pas d'être complètement objectif sur la question.

La concentration de toxine botulique est le principal facteur qui influence la diffusion du produit⁷⁷. En effet, plus elle est diluée dans un grand volume de NaCl et plus sa diffusion est importante. La concentration de la toxine botulique est donc inversement proportionnelle à sa diffusion. Le muscle au sein duquel elle est injectée et la technique d'injection ont également une influence. Une injection trop rapide avec une aiguille trop grosse peut blesser les tissus adjacents et ainsi augmenter la diffusion de la toxine.

Le nombre d'injection (5 par côté) réalisé dans notre étude a été déterminé dans le but d'assurer une répartition homogène et suffisante de la toxine au sein des quatre glandes salivaires principales. Pour le confort du patient certaines équipes privilégient un nombre plus limité de points d'injection. Aucun problème de

⁷⁶ William S. Crysdale et al., « The drooling patient: team evaluation and management », *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 9, n° 3 (1 août 1985): 241-4.

⁷⁷ Sar, « Réflexion sur la manière de sécuriser le circuit de la toxine botulique au CHU de Grenoble ».

coopération des patients lors des séances n'a néanmoins été rencontré. Les glandes sub-mandibulaires étant responsables de 70% de la production quotidienne de salive, il a été décidé d'y injecter une quantité plus importante de produit que dans les glandes parotides qui ne sont responsables que de 20% de la production salivaire.⁷⁸ Le protocole d'injection mis en place par le médecin injecteur (dilution et nombre de points d'injection) a été déterminé en faisant une moyenne des protocoles retrouvés dans la littérature.⁷⁹

Comme décrit dans le RCP du Botox®, un intervalle minimum entre deux séances d'injection et une dose maximale doivent être respectés par le médecin injecteur. En effet, il est possible que l'organisme produise des anticorps dirigés contre la toxine botulique en cas de non respect de la dose maximale tolérée ce qui a pour effet de réduire l'efficacité du traitement. Le profil polyhandicapé des patients inclus au sein de cette étude ne permet pas d'assurer qu'aucune injection de toxine botulique n'ait été réalisée chez les patients pour une autre indication au moment de l'étude. Ainsi, le respect de la dose maximale tolérée et de l'intervalle entre deux injections n'est pas garanti.

La durée d'efficacité des injections et l'intérêt de réaliser des injections régulières pour obtenir un effet durable dans le temps n'ont pas pu être évalués dans notre étude à cause de sa durée limitée (un an). La poursuite des injections et l'étude du délai entre deux injections seront à évaluer sur une plus longue période pour espérer observer une amélioration durable de ce bavage après plusieurs injections. Dans le cadre du bavage, une mise au repos prolongée des glandes salivaires est responsable de leurs atrophies et un nombre limité d'injection est donc nécessaire la plupart du temps, même si le patient est demandeur. Contrairement, à d'autres indications comme la spasticité des membres ou les dystonies où les injections seront prolongées dans le temps.

⁷⁸ Crispian Scully et al., « Drooling », *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 38, n° 4 (avril 2009): 321-27.

⁷⁹ Peter A. Blasco, Janet H. Allaire, et Consortium on Drooling, « Drooling in the developmentally disabled: Management practices and recommendations », *Developmental Medicine & Child Neurology* 34, n° 10 (1992): 849-62.

De nombreuses publications s'intéressent au Botox®, aux doses de produit à administrer, à l'échoguidage, à la fréquence d'injection et aux sites d'injection sans pour autant qu'un protocole ait été validé. Malgré tout, toutes s'accordent pour dire qu'il est essentiel que les glandes concernées par l'injection soit parfaitement ciblées afin d'éviter tout effet indésirable. Pour certains praticiens, un simple repérage anatomique est pratiqué contrairement à d'autres qui préfèrent un échoguidage pour son côté rapide, sûr et non invasif. Une étude comparative des deux méthodes a été réalisée (Dogu et al., 2004) et a révélé que les injections de toxine botulique guidées par ultrasons étaient plus efficaces que celles qui ne l'étaient pas. Il est en revanche important de souligner que la population au sein de cette étude était faible (respectivement 8 et 7 sujets).⁸⁰ Une autre étude à petite échelle dans une indication différente (dystonie cervicale) a montré que le guidage échographique de l'injection de toxine botulique A dans le muscle sternocléidomastoïdien pouvait réduire le taux de dysphagie. Ainsi, tout porte à croire que l'injection de toxine botulique dans les glandes parotides et sub-mandibulaires doit être guidée par échographie pour une efficacité optimale.⁸¹ Cela est d'autant plus vrai en ce qui concerne les glandes sub-mandibulaires qui sont petites et difficilement localisables. Malgré tout, l'injection dans les glandes salivaires sous contrôle échographique n'est pas systématiquement réalisée tout comme dans notre étude où les glandes ont parfois été anatomiquement repérées. Cependant l'injection dans les glandes salivaires sous contrôle échographique nécessite une formation spéciale relativement longue et peut ainsi limiter son recours.

Le site d'injection est également un thème récurrent de discussion dans la littérature. Plus de 50% des auteurs n'injectent la toxine botulique que dans les glandes parotides. 9,5 % d'entre eux l'injectent uniquement dans les glandes sub-mandibulaires et 38% dans les deux. Le fait d'injecter le produit dans les glandes parotides et les glandes sub-mandibulaires dans notre étude permet de réduire les bavages permanents et les pertes de salive per-prandiales.

⁸⁰ Okan Dogu et al., « Ultrasound-Guided versus "blind" Intraparotid Injections of Botulinum Toxin-A for the Treatment of Sialorrhoea in Patients with Parkinson's Disease », *Clinical Neurology and Neurosurgery* 106, n° 2 (mars 2004): 93-96, <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2003.10.012>.

⁸¹ Breheret, « Traitement du bavage par injection échoguidée de toxine botulique ».

La neurotoxine de sérotype A est la plus puissante des neurotoxines connues. Ce sérotype est celui le plus utilisé pour les indications thérapeutiques et esthétiques. Parmi les différents produits commercialisés, le Xeomin® (Merz) vient d'obtenir une AMM par la FDA pour les patients atteints de bavage.⁸² Ce produit a la particularité d'être très purifié sans complexe protéinique ce qui lui permet de limiter la production d'anticorps contre la toxine et donc de réduire l'intervalle de temps entre deux séances d'injection. Son approbation par la FDA laisse imaginer qu'une potentielle mise sur le marché européen pourrait avoir lieu prochainement. Une comparaison de son efficacité par rapport au Botox® utilisé au sein de cette étude pourrait ainsi être menée.

Enfin, l'absence de groupe témoin au sein de l'étude pourrait être reproché. Des études complémentaires seront nécessaires pour confirmer ces résultats pour les diverses raisons décrites au sein de cette partie.

⁸² « FDA Approves XEOMIN® (IncobotulinumtoxinA) For Adult Patients with Sialorrhea | Merz USA ».

Partie 5 : Conclusion

En conclusion cette étude a permis de montrer que l'injection de toxine botulique apporte une amélioration significative chez les patients atteints de bavage dans la majorité des items de la Drooling Impact Scale. Ces résultats sont d'autant plus réjouissant que peu d'effets secondaires ont été rapportés dans la population étudiée. En revanche, certains patients semblent répondre moins que les autres aux injections de toxines sans pour autant pouvoir expliquer de manière fiable ce phénomène. Une prise en charge multidisciplinaire pourraient peut être permettre d'obtenir une meilleure réponse chez ces patients.

Avec 200 injections par an dont $\frac{1}{4}$ pour le bavage, la toxine botulique est de plus en plus utilisée dans le service de Chirurgie Maxillo-Faciale de Lille. Bien que le rapport bénéfice/risque de la toxine semble meilleur que celui des traitements médicamenteux et chirurgicaux, son injection reste souvent réalisée hors AMM par manque d'étude.

Même si son injection périodique se montre contraignante pour le patient qui est contraint de se déplacer, le contrôle du bavage suite à son application permet une meilleure alimentation, une meilleure interaction sociale, une diminution de la gêne et donc une amélioration de l'estime de soi. Cela laisse espérer que les études à ce sujet se multiplient afin que la pratique se démocratise.

Partie 6 : Bibliographie

- (1) Meningaud, Jean-Paul, Poramate Pitak-Arnop, Luc Chikhani, et Jacques-Charles Bertrand. « Drooling of Saliva: A Review of the Etiology and Management Options ». *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 101, n°1 (1 janvier 2006): 48-57.
- (2) (68) (79) Peter A., Janet H. Allaire, et Consortium on Drooling. « Drooling in the developmentally disabled: Management practices and recommendations ». *Developmental Medicine & Child Neurology* 34, n° 10 (1992): 849-62.
- (3) Limbrock, G. J., H. Fischer-Brandies, et C. Avalle. « Castillo-Morales' Orofacial Therapy: Treatment of 67 Children with Down Syndrome ». *Developmental Medicine & Child Neurology* 33, n° 4 (1991): 296-303.
- (4) « Reduction of Salivary Flow with Transdermal Scopolamine: A Four-Year Experience - Yoav P. Talmi, Yehuda Finkelstein, Yuval Zohar, 1990 ». <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/019459989010300415>.
- (5) (59) (70) Reychler, H. « Traitement du bavage : revue de la littérature ». *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale* 107, n° 6 (1 décembre 2006): 445-48.
- (6) Monnier, G., L. Tatu, B. Parratte, A. Cosson, F. Michel, et G. Metton. « Hypersialorrhée, hypersudation et toxine botulique ». */data/revues/01686054/v0046i06/0300103x/*. <https://www.em-consulte.com/en/article/17160>.
- (7) Chaléat-Valayer, E., M. Porte, K. Buchet-Poyau, F. Roumenoff-Turcant, M. C. D'Anjou, C. Boulay, J. C. Bernard, et S. Touzet. « Management of Drooling in Children with Cerebral Palsy: A French Survey ». *European Journal of Paediatric Neurology* 20, n° 4 (1 juillet 2016): 524-31. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.04.010>.
- (8) Bothwell, J. E., K. Clarke, J. M. Dooley, K. E. Gordon, R. Anderson, E. P. Wood, C. S. Camfield, et P. R. Camfield. « Botulinum Toxin A as a Treatment for Excessive Drooling in Children ». *Pediatric Neurology* 27, n° 1 (juillet 2002): 18-22.

- (9) Chinnapongse, Robert, Kristen Gullo, Paul Nemeth, Yuxin Zhang, et Lynn Griggs. « Safety and Efficacy of Botulinum Toxin Type B for Treatment of Sialorrhea in Parkinson's Disease: A Prospective Double-Blind Trial ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 27, n° 2 (février 2012): 219-26. <https://doi.org/10.1002/mds.23929>.
- (10) Girlanda, P., G. Vita, C. Nicolosi, S. Milone, et C. Messina. « Botulinum Toxin Therapy: Distant Effects on Neuromuscular Transmission and Autonomic Nervous System. » *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 55, n° 9 (septembre 1992): 844.
- (11) « Botulinum Toxin in the Management of Sialorrhoea in Acquired Brain Injury – Irish Medical Journal ». <http://imj.ie/botulinum-toxin-in-the-management-of-sialorrhoea-in-acquired-brain-injury/>.
- (12) Pellett, Sabine. « Learning from the past: historical aspects of bacterial toxins as pharmaceuticals ». *Current Opinion in Microbiology, Ecology and industrial microbiology/Special section: Microbial proteomics*, 15, n° 3 (1 juin 2012): 292-99. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2012.05.005>
- (13) (24) (38) Masson, Elsevier. « Aspects thérapeutiques actuels de la toxine botulique en neurologie ». EM-Consulte.
- (14) (19) (28) « Horowitz BZ. Type E botulism. Clin Toxicol », 2010.
- (15) (16) (31) Axelle Perin. « La toxine botulique: d'un agent infectieux mortel vers une utilisation pharmacologique ». Lille 2, s. d.
- (17) (37) (38) (41) (43) (49) (77) Sar, Anne-Sophie. « Réflexion sur la manière de sécuriser le circuit de la toxine botulique au CHU de Grenoble », s. d., 91.
- (18) Peck M, Stringer S, Carter A. « Clostridium botulinum in the post-genomic era. Food Microbiol. », 2011.
- (20) (25) (39) (48) Jankovic, J. « Botulinum toxin in clinical practice ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 75, n° 7 (juillet 2004): 951-57. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.034702>.

- (21) « Quelle est la composition chimique de la toxine ? » <http://tpe-toxine-botulique.e-monsite.com/pages/sa-composition-chimique.html>.
- (22) Popoff, Michel Robert. « Mode d'action des neurotoxines botuliques et tétaniques », 2004.
- (26) « Neurotoxine botulique ». s. d. https://www.labor-spiez.ch/pdf/fr/doc/fas/botox_fr.pdf.
- (27) « Caractéristiques épidémiologiques du botulisme humain en 2013 / Données épidémiologiques / Botulisme / Risques infectieux d'origine alimentaire / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil ». <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Botulisme/Donnees-epidemiologiques/Caracteristiques-epidemiologiques-du-botulisme-humain-en-2013>.
- (29) « Botulisme ». In *Wikipédia*, <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Botulisme&oldid=150729060>.
- (30) RESERVES, INSERM US14-- TOUS DROITS. « Orphanet: Botulisme alimentaire ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=228371.
- (32) « Botulisme ». Institut Pasteur, 6 octobre 2015. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/botulisme>.
- (33) Hill, Stanley E, Raza Iqbal, Christine L Cadiz, et Jennifer Le. « Foodborne Botulism Treated with Heptavalent Botulism Antitoxin ». *Annals of Pharmacotherapy* 47, n° 2 (1 février 2013): e12-e12. <https://doi.org/10.1345/aph.1R646>.
- (34) (35) « Botulisme » Organisation mondiale de la santé <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/botulism> (10 Janvier 2018)
- (36) « Welcome to the Infant Botulism Treatment and Prevention Program ». <http://www.infantbotulism.org/general/babybig.php>.
- (37) « Orphanet: Botulisme par blessure ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=178475.

(40) (44) « BOTOX® 100 unités Allergan ». Allergan.. <https://www.allergan.fr/fr-fr/products/list/Botox®-100-unites-allergan>.

(42) Décision du 16 janvier 2009 interdisant des publicités pour un médicament mentionnées à l'article L. 5122-1, premier alinéa, du code de la santé publique, destinées aux personnes habilitées à prescrire ou délivrer ces médicaments ou à les utiliser dans l'exercice de leur art (s. d.).

(44) (54) « Résumé des caractéristiques du produit - BOTOX® 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments ». <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62395974&typedoc=R>.

(45) « Résumé des caractéristiques du produit - XEOMIN® 100 unités, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments ». <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67540690&typedoc=R#RcpListeExcipients>.

(46) « Résumé des Caractéristiques du Produit ». <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0255634.htm>.

(47) « BOTOX® 100 unités Allergan ». Allergan. <https://www.allergan.fr/fr-fr/products/list/botox-100-unites-allergan>.

(50) (70) (82) « FDA Approves XEOMIN® (IncobotulinumtoxinA) For Adult Patients with Sialorrhea | Merz USA ». <https://www.merzusa.com/news/fda-approves-Xeomin®-incobotulinumtoxina-for-adult-patients-with-sialorrhea/>.

(52) « Secondary Non-Response Due to Antibody Formation in a Child after Injections of Botulinum Toxin B into the Salivary Glands | Request PDF ». ResearchGate. https://www.researchgate.net/publication/6591288_Secondary_non-response_due_to_antibody_formation_in_a_child_after_injections_of_botulinum_toxin_B_into_the_salivary_glands.

(53) (59) (61) (81) Breheret, Renaud. « Traitement du bavage par injection échoguidée de toxine botulique ». Mémoire pour l'obtention du diplôme d'études

spécialisées en ORL. Angers, 25 avril 2008.

(55) (56) (58) « Anatomie ». Institut d'Explorations Fonctionnelles des Glandes Salivaires. <http://www.glandesalivaires.com/anatomie-des-glandes-salivaires-2/>.

(57) « Glandes salivaires ». <http://www.orpac-grasse.com/pages/les-pathologies-traitees/glandes-salivaires.html>.

(60) Lebeau, Jacques. « Physiologie salivaire ». Grenoble, s. d. http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/lebeau_jacques/lebeau_jacques_p02/lebeau_jacques_p02.pdf.

(62) « Accident vasculaire cérébral (AVC) ». Inserm - La science pour la santé. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/accident-vasculaire-cerebral-avc>.

(63) « Infirmité motrice cérébrale (IMC) ou l'enfant atteint de paralysie cérébrale ». [/content/infirmit%C3%A9-motrice-c%C3%A9r%C3%A9brale-imc-ou-lenfant-atteint-de-paralysie-c%C3%A9r%C3%A9brale](#).

(64) « List of Synonyms and Antonyms of the Word: exfoliative cheilitis ». <http://canacopegdl.com/keyword/exfoliative-cheilitis.html>.

(65) « perleche ». Achat médicament, 26 septembre 2018. <http://www.achat-medicament.net/perleche/>.

(66) Chatellier, D., S. Chauvet, et R. Robert. « Pneumopathies d'inhalation ». *Réanimation* 18, n° 4 (juin 2009): 328-33. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2009.03.008>.

(67) Daniel S.J & Kahl G. « Sialorrhée quelles sont les options de traitements? » décembre 2005.

(68) Odachi, Kiyomi, Yugo Narita, Yuka Machino, Tomomi Yamada, Yuki Nishimura, Yasuyuki Ota, Satoshi Tamaru, et Hidekazu Tomimoto. « Efficacy of transdermal scopolamine for sialorrhoea in patients with amyotrophic lateral sclerosis ». Édité par Udo Schumacher. *Cogent Medicine* 4, n° 1 (1 janvier 2017): 1365401. <https://doi.org/10.1080/2331205X.2017.1365401>.

(69) « SCOPODERM TTS 1 mg/72 h disp transderm - VIDAL eVIDAL ». https://evidal.vidal.fr/medicament/scopoderm_tts_1_mg_72_h_disp_transderm-14853-contre_indications.html.

(71) (73) (63) Reid, Susan M., Hilary M. Johnson, et Dinah S. Reddiough. « The Drooling Impact Scale: A Measure of the Impact of Drooling in Children with Developmental Disabilities ». *Developmental Medicine and Child Neurology* 52, n° 2 (février 2010): e23-28. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03519.x>.

(72) (74) Jongerius, P. H., J. J. Rotteveel, F. van den Hoogen, F. Joosten, K. van Hulst, et F. J. Gabreëls. « Botulinum Toxin A: A New Option for Treatment of Drooling in Children with Cerebral Palsy. Presentation of a Case Series ». *European Journal of Pediatrics* 160, n° 8 (août 2001): 509-12.

(75) Rashnoo, Parisa, et Sam J. Daniel. « Drooling Quantification: Correlation of Different Techniques ». *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 79, n° 8 (août 2015): 1201-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.05.010>.

(76) Crysdale, William S., Janice Greenberg, Ruth Koheil, et Rod Moran. « The drooling patient: team evaluation and management ». *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 9, n° 3 (1 août 1985): 241-48. [https://doi.org/10.1016/S0165-5876\(85\)80040-9](https://doi.org/10.1016/S0165-5876(85)80040-9).

(78) Scully, Crispian, Jacobo Limeres, Michael Gleeson, Inmaculada Tomás, et Pedro Diz. « Drooling ». *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 38, n° 4 (avril 2009): 321-27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2008.00727.x>.

(80) Dogu, Okan, Demir Apaydin, Serhan Sevim, Derya Umit Talas, et Mihriban Aral. « Ultrasound-Guided versus “blind” Intraparotid Injections of Botulinum Toxin-A for the Treatment of Sialorrhoea in Patients with Parkinson’s Disease ». *Clinical Neurology and Neurosurgery* 106, n° 2 (mars 2004): 93-96. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2003.10.012>.

Partie 7 : Annexes

Annexe 1 : Questionnaire de qualité de vie donné au patient avant injection et 2 mois après injection.

Date avant injection :

Patient

NOM :

PRENOM :

DATE DE NAISSANCE :

Âge :

Poids :

Taille :

Antécédents médicaux :

Aidant (parent, soignant...) :

QUESTIONNAIRES DE QUALITE DE VIE

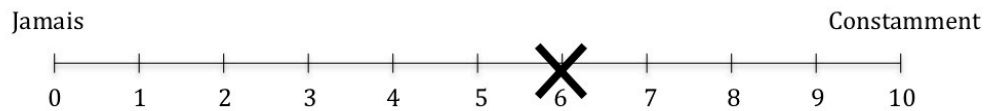
Visite 0 : Avant injection de botox

Instructions : Ces questionnaires sont conçus pour évaluer la gravité des symptômes du patient ainsi que leur impact sur sa qualité de vie avant et après injection de toxine botulique.

Toutes ces questions concernent les problèmes de bavage du patient.

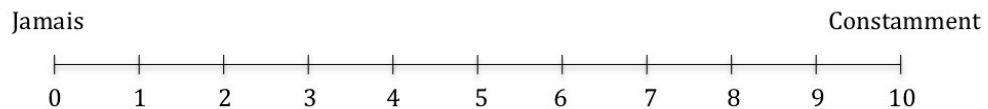
Répondre aux questions suivantes avec une croix sur l'échelle visuelle analogique ci-dessous de la manière suivante :

Exemple : À quelle fréquence le patient bave ?

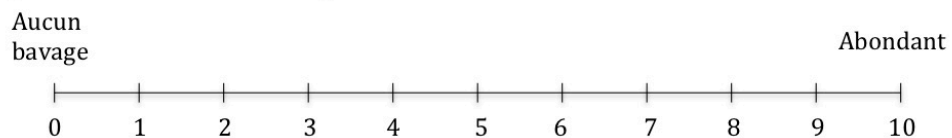


Source : Drooling Impact Scale

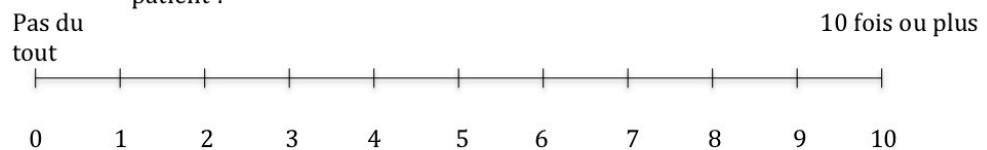
1. À quelle fréquence le patient bave ?



2. Quelle est la sévérité du bavage ?



3. Combien de fois par jour avez vous besoin de changer le bavoir ou les vêtements du patient ?



4. À quel point l'odeur de la salive du patient vous semble répulsive ?



5. Combien d'irritation de la peau le patient a-t-il eu à cause du bavage ?



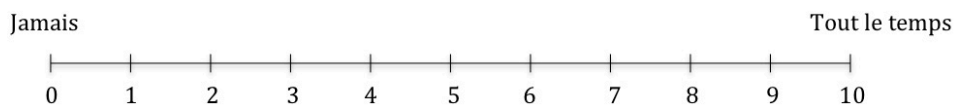
6. À quelle fréquence faut-il essuyer la bouche du patient ?



7. À quel point le patient est-il embarrassé par son bavage ?



8. À quelle fréquence devez-vous nettoyer les objets ménagers, les meubles, l'ordinateur, les jouets, à cause du bavage du patient ?



9. À quelle intensité le bavage affecte la vie du patient ?



10. À quelle intensité le bavage du patient affecte votre vie et celle de votre famille ?



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE


Nom et Prénom de l'étudiant : LOFFER ZOE INE : 0904004932 A

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 27 | 03 | 2019 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Pauline

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant : 

Avis du directeur de thèse

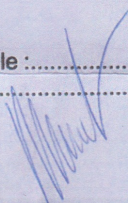
Nom : NICOT

Prénom : ROMAIN

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 18.02.2019

Signature: 

Avis du président du jury

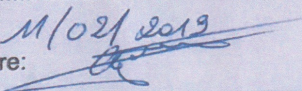
Nom : BERVOIS

Prénom : Philippe

- Favorable
 Défavorable


Motif de l'avis défavorable :

Date : 11/02/2019

Signature: 

Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable

Le Doyen

B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2018/2019

Nom : Loffer
Prénom : Zoé

Titre du mémoire / thèse : Etude prospective de l'amélioration de la qualité de vie chez des patients atteints de bavage avant et après injection de toxine botulique

Mots-clés :

Bactérie, toxine botulique, botulismes, indications thérapeutiques, bavage, traitements, technique d'injection, échelle de retentissement du bavage, handicap

Résumé : La toxine botulique, poison connu le plus puissant au monde, est sécrétée par la bactérie Clostridium Botulinum. Même si elle a le pouvoir de tuer elle peut aussi se montrer très intéressante dans certaines indications thérapeutiques. En inhibant la libération d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice, elle empêche la propagation de l'influx nerveux à l'origine de la contraction musculaire. Depuis sa première indication thérapeutique dans le traitement des pathologies spastiques, ses indications avec ou sans AMM n'ont fait que croître. Le bavage est présent dans de nombreuses pathologies et peut être difficile à prendre en charge chez des patients qui ont souvent des traitements lourds et des comorbidités importantes. Son retentissement physique et psycho-social important pour les familles et les accompagnants fait de ce symptôme une cible essentielle à prendre en charge. A l'heure actuelle, l'injection de toxine botulique dans cette indication reste peu utilisée à cause d'un manque de pratique ou par méconnaissance de la technique d'injection. Elle se montre pourtant efficace et bien tolérée lorsqu'elle est faite dans de bonnes conditions. Evaluée par une échelle de qualité de vie, la Drooling Impact Scale remplie par les accompagnants avant et après injections, cette technique permet une amélioration significative du score post-injection (médiane 43,5 vs 65 ; $p < 0 ; 001$) ainsi que pour la plupart des items composants ce score.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Docteur Philippe Gervois, Maître de Conférences en Biochimie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Docteur Romain Nicot, Maître de Conférences, Faculté de Médecine de Lille, Praticien Hospitalier du service de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale, CHRU de Lille.

Assesseur : Monsieur le Docteur Fabien Sauvage, Pharmacien d'officine, Pharmacie du centre commercial Aulnoy-lez-Valenciennes