

D. Quinodoz, P. Dulguerov,
G. Cosenday, A. Arechalde
et P. Piletta

TRAITEMENT DU SYNDROME DE FREY PAR LA TOXINE BOTULINIQUE

Cette étude a pour but d'évaluer l'efficacité de la toxine botulinique dans le traitement du syndrome de Frey et de développer des méthodes de mesure quantitatives précises. Six patients présentant un syndrome de Frey ont été inclus dans l'étude. Au cours d'une stimulation gustative avec un citron, nous avons mesuré localement, en utilisant des méthodes de mesure quantitatives : la température cutanée, l'érythème, la quantité de sueur et la surface cutanée atteinte par le syndrome de Frey. Ces mesures ont été répétées deux semaines après avoir infiltré la région avec de la toxine botulinique. Les résultats montrent une diminution statistiquement significative de la quantité de sueur produite et de la surface cutanée atteinte après le traitement. Ils confirment, à travers l'utilisation de méthodes de mesures quantitatives précises, l'efficacité de la toxine botulinique dans le traitement du syndrome de Frey.

Mots-clés : syndrome de Frey • traitement • toxine botulinique • parotidectomie • complications • sudation

Introduction

Le syndrome de Frey a été décrit pour la première fois par Lucie Frey en 1923 (1). Il survient classiquement quelques mois après une parotidectomie et s'exprime, lorsque le patient s'alimente, par une sudation et une rougeur sur l'hémiface du côté opéré. L'explication physiopathologique communément acceptée est appelée la théorie de la réinnervation aberrante : au cours d'une parotidectomie, les fibres parasympathiques cholinergiques qui innervent cette glande sont sectionnées. Dans un deuxième temps, ces fibres vont aller innervier les glandes sudoripares de la peau qui sont, en temps normal, innervées par des fibres sympathiques cholinergiques (2, 3). Dès lors, lorsque le patient s'alimente, la stimulation de ces fibres va provoquer une sudation dans la région atteinte.

Pour les sujets très symptomatiques, de multiples traitements ont été proposés, dont les résultats ou les méthodes sont peu satisfaisants. L'application cutanée de substances anticholinergiques comme la scopolamine ou la pilocarpine a été peu concluante et accompagnée d'effets secondaires tels que sécheresse buccale et troubles de la mastication (4, 5). La neurectomie tympanique est une technique qui visait à détruire les efférences parasympathiques en détruisant le plexus tympanique dans l'oreille moyenne (6, 7). Cette technique intéressante a été abandonnée à la suite de récurrences à moyen terme. La reprise chirurgicale avec mise en place d'une interposition est une technique efficace mais qui nécessite une nouvelle opération (8). Récemment, deux études ont décrit un nouveau mode de traitement du syndrome de Frey par infiltration locale de toxine botulinique. Ce traitement a été appliqué chez 4 patients avec des résultats très prometteurs (9, 10).

Le but de ce travail est d'évaluer l'efficacité de la toxine botulinique dans le traitement du syndrome de Frey et de développer des méthodes fiables permettant de quantifier l'importance des symptômes.

Matériel et méthode

Six patients ont été inclus dans cette étude. Tous présentaient un syndrome de Frey survenu après une parotidectomie unilatérale.

La plainte principale chez tous ces patients était une sudation profuse survenant au cours

de chaque repas. Deux patients relevaient, de plus, une rougeur locale non gênante.

Une stimulation gustative a été provoquée en leur faisant mâcher un morceau de citron. Pendant cette stimulation, nous avons mesuré successivement quatre paramètres sur les deux hémifaces de chaque patient. L'hémiface saine, du côté non opéré, a servi de contrôle à nos mesures. Ces paramètres, dont les méthodes de mesures sont détaillées ci-dessous, sont : la température cutanée, la quantité de sueur produite, l'érythème cutané local et la surface cutanée atteinte par le syndrome de Frey. Ces paramètres ont été mesurés dans un local isolé et climatisé (22 ± 1 °C; $25 \pm 5\%$) après cinq minutes d'acclimatation du patient. Les mesures ont été faites approximativement à la même heure de la journée.

La température cutanée a été mesurée à l'aide d'un thermomètre digital de surface (Digital Thermometer TTX 1096, Ebro Electronic GmbH, Ingolstadt).

Pour mesurer la quantité de sueur produite, nous avons confectionné des chablon de papiers buvard découpés de telle sorte qu'ils épousent la forme du visage. Ces chablon ont été pesés préalablement puis appliqués simultanément sur chaque hémiface du patient au cours de la stimulation gustative, pendant une minute. Une deuxième pesée a été effectuée après l'application. La différence entre les deux pesées donne le poids de la sueur prélevée.

L'érythème cutané a été mesuré grâce à un chromamètre digital (Minolta CR 300).

Finalement, pour mesurer la surface cutanée atteinte par le syndrome de Frey, nous avons utilisé un chablon de papier amidonné et imprégné de vapeur d'iode dont la propriété est de se colorer en bleu au contact de la sueur. Cette méthode est une amélioration d'un test décrit par Minor (11). De la même façon que pour le papier buvard, un chablon a été appliqué sur chaque hémiface du patient au cours d'une stimulation gustative, pendant une minute. Ces chablon ont ensuite été numérisés à l'aide d'un scanner (Scanjet II, Hewlett-Packard) avec une résolution de 70 dpi, ce qui correspond à 28 points par centimètre (784 points/cm²). L'intensité de la coloration a été calculée par un logiciel d'analyse numérique (Matlab, The Math Works Inc., Natick, MA, USA), en appliquant une méthode d'analyse d'histogramme. Les valeurs numériques ont été divisées en quatre parties, avec les valeurs les plus élevées correspondant à des teintes claires (couleur de fond du papier amidonné) et

FREY SYNDROME TREATMENT WITH BOTULINUM TOXIN

New quantitative measurements were developed to evaluate the amount and surface of facial sweating in patients with Frey syndrome. Available techniques for measuring skin temperature and color were also used. In six patients, sweating was induced by sucking a lemon slice, and these measurements were done bilaterally. A new technique for Frey syndrome treatment with local infiltration with botulinum toxin was applied and the measurements repeated after two weeks. Facial sweating was almost abolished after botulinum toxin infiltration and all patients became asymptomatic.

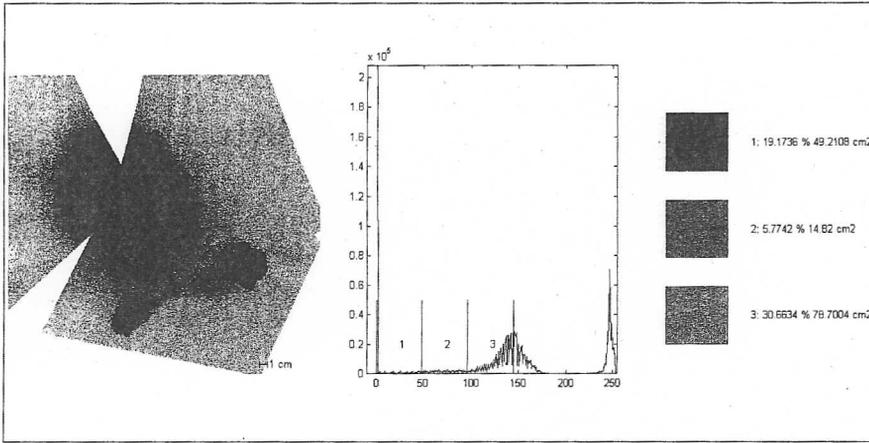


Fig. 1. Méthode de mesure de la surface par analyse d'histogramme de la coloration d'un papier amidonné imprégné d'iode. À gauche : l'image du gabarit utilisé pour une hémiface droite. L'encoche supérieure permet l'application du gabarit de part et d'autre de l'oreille. L'encoche latérale (sur la droite) correspond à la commissure labiale. L'encoche inférieure a été rendue nécessaire pour pouvoir appliquer le gabarit sans plis sur le contour irrégulier de la face et de la région cervicale supérieure. Notez la coloration foncée du gabarit par la sueur au niveau d'une zone correspondant topographiquement à la région parotidienne. Au centre : histogramme de l'image. En abscisse on trouve l'intensité de coloration noir/blanc avec une échelle arbitraire de 0 à 256. Les valeurs les plus basses correspondent à une coloration plus foncée. La région de 150 à 256 correspond à la couleur de fond du gabarit. La région entre 150 et 0 a été divisée arbitrairement en trois parties égales (1 à 3). En ordonnée on trouve le nombre de points pour une intensité de coloration donnée. Notez le pic à une valeur de coloration proche de 0 correspondant à la surface teintée en noir par la sueur. À droite : surface des trois parties (1, 2 et 3) en pourcentage de la surface du gabarit et en centimètres carrés.

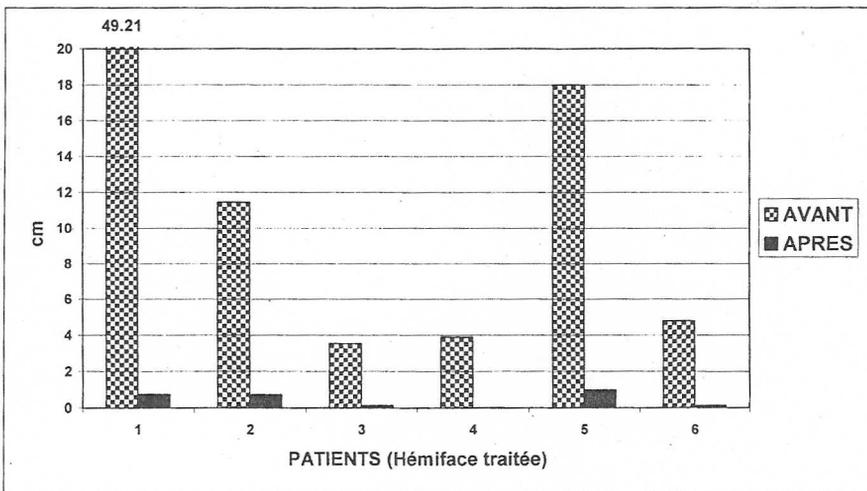


Fig. 2. Résultats - Surface de sudation. Surface de sudation, en cm², avant et après traitement du syndrome de Frey par une infiltration avec la toxine botulinique chez six patients.

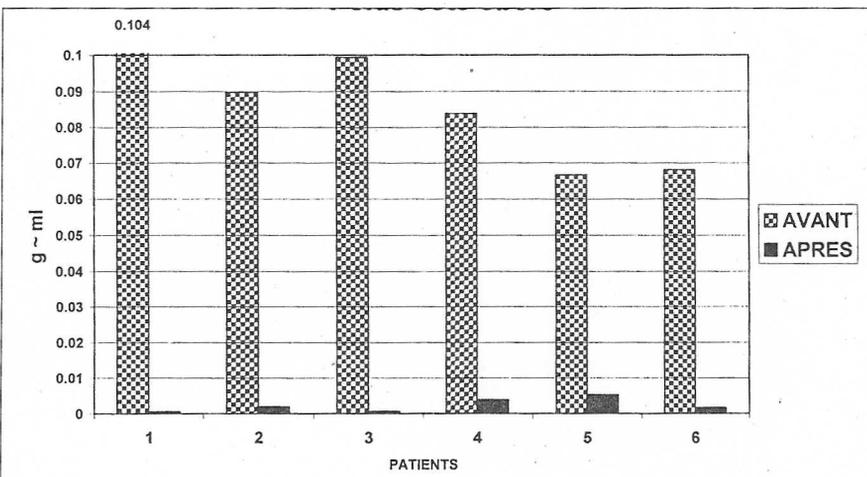


Fig. 3. Poids de la sudation du côté opéré. Quantité de sueur, exprimée en grammes, avant et après traitement du syndrome de Frey par une infiltration avec la toxine botulinique chez six patients.

les valeurs les plus basses à des colorations foncées. Seule la portion la plus foncée a été considérée comme représentative de la surfa-

ce de la sueur (fig. 1).

Après cette dernière étape, nous avons infiltré la surface cutanée atteinte par le syndrome de Frey avec de la toxine botulinique en pratiquant des papules intradermiques de 1 cm² à l'aiguille fine. Chaque papule contient un volume d'environ 0,1 ml correspondant à 5 UI de toxine. Les doses totales de toxine par patient ont été de 0,8 à 2 ml, soit 40 à 100 Unités. L'intensité de la douleur à l'infiltration a été évaluée par une méthode d'échelle visuelle analogique (12).

Toutes ces mesures ont été répétées 2 semaines après l'infiltration de toxine botulinique.

Pour l'analyse statistique de nos résultats, nous avons utilisé le test T de Student.

Résultats

Subjectivement, la sudation perprandiale a disparu chez tous nos patients après le traitement par la toxine. La douleur à l'infiltration a été évaluée de 1 à 2 sur 10 et n'a duré que quelques minutes. Il n'y a pas eu d'effets secondaires relevés par les patients ou par l'examineur.

En ce qui concerne les résultats objectifs, seules les mesures évaluant la quantité de sueur produite et l'étendue de la surface cutanée atteinte ont été concluives chez tous nos patients. Ces résultats sont respectivement représentés sur les figures 2 et 3.

La quantité de sueur récoltée pendant une minute au cours d'une stimulation gustative a diminué de manière statistiquement significative ($p < 0,05$) après le traitement à la toxine botulinique (fig. 2). De la même façon, il y a une diminution significative de la surface cutanée atteinte avant et après l'infiltration ($p < 0,001$) (fig. 3).

Un érythème a été objectivé chez les deux patients qui se plaignaient spontanément d'une rougeur locale apparaissant pendant les repas. Chez ces deux patients, on note une diminution de l'érythème après infiltration, sans que cette différence ne soit significative.

Discussion

L'incidence du syndrome de Frey est variable. Les publications de Laage-Helmann (13, 14, 15) constituent le premier essai dans l'étude sérieuse de ce problème. Il a évalué rétrospectivement 230 patients ayant subi une parotidectomie à l'aide d'un questionnaire et d'un test de Minor. Subjectivement, il y avait 62% des patients avec des plaintes perprandiales : 22% avaient à la fois des sudations et une rougeur cutanée, 26% seulement une sudation et 14% seulement une rougeur. Le test de Minor a été effectué après

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Frey L. Le syndrome du nerf auriculo-temporal. *Rev Neurol* 1923; 2: 92-104.
- 2 Thomas A. Le double réflexe vaso-dilatateur et sudoral de la face consécutif aux blessures de la loge parotidienne. *Rev Neurol (Paris)* 1927; 1: 447-60.
- 3 Ford FR, Woodhall B. Phenomena due to misdirection of regenerating fibers of cranial, spinal, and autonomic nerves: Clinical observations. *Arch Surg* 1938; 36: 480-96.
- 4 Laage-Hellman J-E. Treatment of gustatory sweating and flushing. *Acta Otolaryngol* 1958; 49: 132-43.
- 5 Hays LL. The Frey syndrome: A review and double blind evaluation of the topical use of a new anticholinergic agent. *Laryngoscope* 1978; 88: 1796-824.
- 6 Hemenway WG. Gustatory sweating and flushing. The auriculo-temporal syndrome - Frey's syndrome. *Laryngoscope* 1960; 70: 84-90.
- 7 Golding-Wood PH. Tympanic neurectomy. *J Laryngol Otol* 1962; 76: 683-93.
- 8 Sessions RB, Roark DT, Alford BR. Frey's syndrome - a technical remedy. *Ann Otol* 1976; 85: 734-9.
- 9 Schulze-Bonhage A. Botulinum toxin in the therapy of gustatory sweating. *J Neurol* 1996; 243: 143-6.
- 10 Drobnik C, Laskawi R. Frey's syndrome: Treatment with botulinum toxin. *Acta Otolaryngol* 1995; 115: 459-61.
- 11 Minor V. Ein neues Verfahren zu der Klinischen Untersuchung der Schweißabsonderung. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1927; 101: 302-8.
- 12 Quinding H. Visual analog scale and the analysis of analgesic action. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 24: 475-8.
- 13 Laage-Hellman J-E. Gustatory sweating and flushing after conservative pa-

stimulation gustative, la rougeur a été observée chez 92% des patients et la sudation chez 98%. La conclusion que donne Laage-Hellmann est que le syndrome de Frey est une séquelle inévitable de la parotidectomie, même si tous les patients ne sont pas symptomatiques. Dans une étude utilisant des critères similaires, Kornblut montre que 97% des patients opérés d'une parotidectomie ont un test de Minor positif (16).

La toxine botulinique est une substance anticholinergique qui agit en inhibant la libération d'acétylcholine au niveau présynaptique (17). Son action reste localisée dans son site d'application car elle ne traverse pas la paroi des vaisseaux ni les aponévroses musculaires. Sa durée d'action est de 6 mois environ. Cette toxine est déjà employée comme option thérapeutique dans diverses pathologies ORL telles que la dysphonie spasmodique, les dystonies cervicales, les spasmes du muscle cricopharyngien ou encore des myoclonies du voile du palais (17).

- rotidectomie. *Acta Otolaryngol* 1957; 48: 234-52.
- 14 Laage-Hellman J-E. Gustatory sweating and flushing. Aetiological implications of response of latent period and mode of development after parotidectomy. *Acta Otolaryngol* 1958; 49: 306-14.
 - 15 Laage-Hellman J-E. Gustatory sweating and flushing. Aetiological implications of response of separate sweat glands to various stimuli. *Acta Otolaryngol* 1959; 49: 363-74.
 - 16 Kornblut AD, Westphal P, Miehle A. The effectiveness of a sternomastoid

muscle flap in preventing post-parotidectomy occurrence of the Frey syndrome. *Acta Otolaryngol* 1974; 77: 368-73.

- 17 Jankovic J, Hallet M, Eds. *Therapy with botulinum toxin. Neurological Disease and Therapy*. New York: Marcel Dekker Inc., 1994.

Adresse des auteurs:
Drs D. Quinodoz, Pavel Dulguerov et G. Cosenday

En ce qui concerne le syndrome de Frey, l'intérêt d'employer la toxine botulinique comme mode de traitement réside dans sa simplicité d'utilisation. Il permet d'éviter au patient une nouvelle opération. L'infiltration pourra être répétée après récurrence. Au niveau des glandes sudoripares, l'action de la toxine se ferait en inhibant la libération d'acétylcholine dans les synapses cholinergiques sympathiques des cellules acineuses et myoépithéliales responsables de la production et de la sécrétion de sueur.

Les résultats de notre étude révèlent que l'infiltration intradermique locale de toxine botulinique dans le traitement du syndrome de Frey est une méthode qui est efficace, simple, peu invasive et rapide. L'analyse de la quantité de sueur produite, à l'aide d'un papier buvard, et de la surface cutanée atteinte, à l'aide d'un papier iodé, sont des méthodes efficaces pour quantifier et localiser le syndrome de Frey. Elles permettent d'évaluer de façon précise la réponse à un traitement.

Clinique et Policlinique d'oto-rhinolaryngologie et de chirurgie cervico-faciale

Drs A. Arechalde et P. Piletta
Clinique et Policlinique de dermatologie et vénéréologie
Département des neurosciences cliniques et dermatologie
Hôpital cantonal universitaire
1211 Genève 14