

Dr A. Vanheuverzwyn et Dr D. Tennstedt
Service de dermatologie
Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCL
1200 Bruxelles

LA TOXINE BOTULIQUE TYPE A. INDICATIONS ESTHETIQUES

Les causes du vieillissement de la peau sont liées à plusieurs facteurs :

- l'atrophie des tissus avec une perte d'élasticité, une diminution d'épaisseur du derme et des cassures qui entraînent des rides et ridules,
- le relâchement lié à la ptose des tissus et l'atrophie de la graisse de la peau et des muscles au niveau de la partie moyenne et basse du visage,
- les rides d'expression suite à la contraction musculaire volontaire et involontaire à la partie supérieure du visage ; c'est à ce niveau qu'on peut intervenir grâce à la toxine botulique,
- et enfin les facteurs d'environnement comme le tabac, la pollution et le soleil.

I. HISTORIQUE DE LA TOXINE BOTULIQUE.

La toxine botulique de type A est sécrétée par la bactérie *Clostridium Botulinum*, identifiée au 19^{ème} siècle. J.Kerner décrit cette maladie apparue suite à la consommation de saucisses infestées et dont les symptômes sont liés à une interruption de la conduction nerveuse. Il lui donna le nom de Botulisme car en latin « Botus » veut dire « Saucisse ».

Ensuite en 1920, H.Sommer isole la toxine botulique et vers 1950, Brooks démontre que la toxine botulique de type A injectée dans un muscle hyperactif bloque la libération d'acétylcholine par les terminaisons des nerfs moteurs, provoquant un relâchement temporaire du muscle traité.

Dès 1980, A.Scott, un ophtalmologiste, l'utilisa pour traiter les strabismes de l'enfant ainsi que les blépharospasmes. La FDA accorde la commercialisation du produit BOTOX® (Forme purifiée de la toxine botulique de type A) en 1989.

En 1992, A. et J.Carruthers, couple de dermatologue et ophtalmologue, ont eu l'idée de l'utiliser dans les rides périorbitaires, ayant constaté la diminution de celles-ci lors de l'utilisation de la toxine botulique dans le blépharospasme.

Depuis 1980, les injections de toxine botulique ont prouvé leur efficacité en ophtalmologie (strabisme, nystagmus, blépharospasme), en neurologie (spasme hémifacial, torticolis spasmodique, myoclonies et tremblements, céphalées, etc), en O.R.L. (dystonie laryngée), en stomatologie (dystonie oromandibulaire, bruxisme), en orthopédie (IMC, spasticité des membres chez l'adulte, tennis elbow), en gastro-entérologie (achalasia, fissures anales, anisme), en urologie (dysynergie vésico-sphinctérienne, hyperréflexie du détrusor), en dermatologie (hyperhidrose focale et rides d'expression).

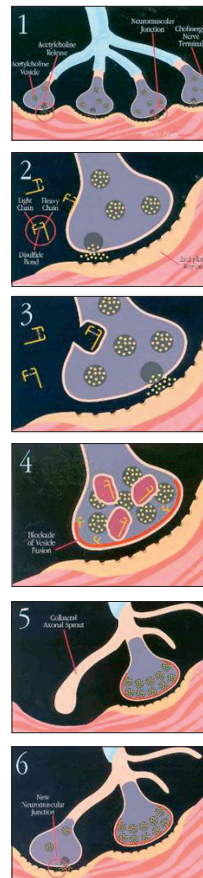
Actuellement, le produit d'origine nord-américaine est enregistré dans 15 pays .

II. PHARMACOLOGIE ET MODE D'ACTION

La toxine botulique est une protéine purifiée produite par la bactérie *Clostridium Botulinum*. Cette bactérie est largement répandue dans la nature et est tout à fait inoffensive. Ce n'est que privée d'oxygène qu'elle produit 8 toxines différentes dont la plus puissante est la toxine de type A.

Une fois injectée en intramusculaire, cette molécule va pénétrer dans les terminaisons nerveuses ou synapses et bloquer la libération d'acétylcholine (Figure 1) . Ceci entraîne une disparition de la transmission de l'influx nerveux et donc une diminution de la fonction musculaire.

Fig.1. Mécanisme d'action de la toxine botulique



- Site d'action :
Jonction neuromusculaire (plaque motrice)
- Liaison rapide et forte de la toxine
- Une chaîne lourde/légère
- Pont disulfure
- Passage de la toxine à travers la membrane présynaptique par endocytose
- Lyse des protéines SNAP-25 impliquées dans l'exocytose de l'Ach (méc. Pré-synaptique)
- Inhibition de la libération de l'Ach dans la fente synaptique (méc. Enzym. ZN dépendant)
- Chémodénervation sélective
- Ré-innervation par bourgeonnement axonal collatéral ("sprouting")
- Muscles : 3 à 6 mois
- Glandes : 5 à 9 mois
- Ré-expression des récepteurs post-synaptiques
- Parésie réversible (muscle ou glande)

Au bout d'environ 4 mois, des microfilaments nerveux vont se développer et se reconnecter avec le muscle qui fonctionnera à nouveau (Figure 1). Ceci explique l'effet réversible de la toxine botulique de type A.

Le blocage de la transmission cholinergique permet la relaxation musculaire localisée et donc la disparition des rides d'expression. L'effet clinique apparaît entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour après l'injection, met 15 à 21 jours à s'installer et dure environ 4 à 6 mois en fonction de la répétition du traitement et de la susceptibilité individuelle.

Les indications classiques sont les rides glabellaires, les rides de la patte d'oie, et les rides frontales, donc l'étage supérieur de la face.

III. PRÉPARATION DE LA TOXINE BOTULIQUE ET TECHNIQUE D'INJECTION

La toxine botulique de type A est commercialisée par deux firmes pharmaceutiques : le Botox® (Allergan) auquel on fera référence dans cet article pour la préparation du produit et les doses à utiliser, et le Dysport® (Ipsen Beaufour).

Le flacon de Botox® contient 100 unités et le flacon de Dysport® 500 unités, sous forme d'une poudre lyophilisée. Les doses recommandées pour le Botox® ne sont pas interchangeables avec d'autres préparations de toxine botulique. Malgré qu'il n'y a pas de rapport de doses fixe (car chaque toxine botulique possède une formule unique qui influence

l'efficacité, la sécurité et l'antigénicité du produit), 1 unité de Botox® est approximativement équivalente à 4 ou 5 unités de Dysport® dans les indications esthétiques. La toxine botulique de type A doit être conservée au réfrigérateur ou au congélateur. Elle est sous vide et doit être mélangée à du sérum physiologique (chlorure de sodium à 0.9%). Une fois reconstitué, le Botox® doit idéalement être utilisé dans les 4 heures mais cliniquement il semble rester efficace pendant 8 jours, voire plus longtemps malgré qu'il n'existe pas d'études scientifiques à ce sujet.

A l'aide d'une seringue, on prélève 2ml de sérum physiologique et on reconstitue le Botox® par une aspiration douce et lente. Il ne faut pas agiter le flacon afin d'éviter la formation de bulles qui dénatureraient la toxine; 100U de Botox® diluées dans 2ml produisent 5U/ 0.1ml .

Les dilutions trop importantes présentent 2 désavantages : une durée plus courte de l'action du produit et un risque de diffusion aux muscles voisins.

Le traitement est pratiqué chez un sujet en position demi-assise. On utilise une seringue de 1 ml et une aiguille de 30G et 1/2.

- 1°) on désinfecte les sites d'injection à l'alcool.
- 2°) on réalise les marquages des zones musculaires correspondant aux rides qu'on veut mettre au repos. (cfr anatomie et repères)
- 3°) on injecte dans le corps musculaire (en contraction lors d'une mimique). Après avoir senti le contact périosté, on réalise un léger retrait, on aspire et on injecte ; ensuite on fait une légère et brève pression.
- 4°) on respecte toujours une distance de 1 cm par rapport au rebord de la fosse orbitaire.

Il est important de noter sur le dossier : le numéro du lot, la date de conditionnement et la dose totale injectée en réalisant un schéma avec les sites et les doses injectées. Il est souhaitable aussi de prendre des photographies chronologiques, afin de corriger par des injections ultérieures et pour des précautions médico-légales.

Il pourrait être utile de présenter au patient un consentement éclairé qu'il doit signer avant un acte esthétique.

Après injection, une légère tuméfaction fugace apparaît au niveau des sites injectés, ce qui n'empêche aucunement de poursuivre une vie socio-professionnelle normale. Aucun traitement antiseptique n'est nécessaire. Il faut conseiller au patient de ne pas se coucher dans les 3 heures qui suivent le traitement, de ne pas toucher la zone injectée et par contre de mettre en action les régions traitées.

IV. ANATOMIE ET REPÈRES (Figure 2).

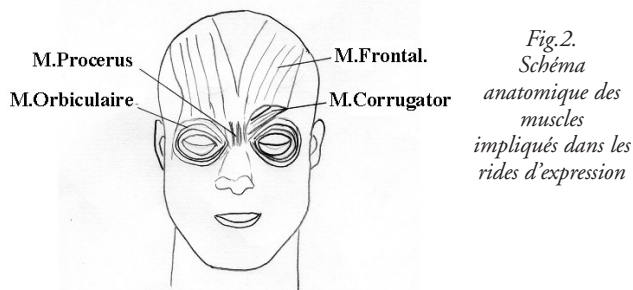


Fig. 2. Schéma anatomique des muscles impliqués dans les rides d'expression

Les rides glabellaires (Figure 3).

Le muscle PROCERUS est un muscle plat qui part de la glabelle et rejoint la racine du nez. Par

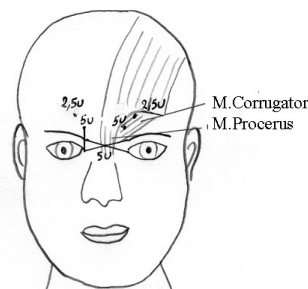


Figure 3. Sites d'injection des rides glabellaires. Il est très important de rester à 1 cm du rebord orbitaire.

sa contraction, il abaisse la région intersourcilière et est donc responsable des rides horizontales à la racine du nez.

Le muscle CORRUGATOR est un muscle plus profond intersourcilier qui par sa contraction entraîne un rapprochement de la tête des sourcils. Il est responsable de la ride du Lion ou rides verticales intersourcilières.

Pour le muscle procerus, on effectue un premier point d'injection (5U) à l'intersection des lignes reliant le canthus interne et la partie interne du sourcil.

Pour le muscle corrugator, on effectue 2 points d'injection à 1 cm du rebord orbitaire selon une ligne verticale élevée à partir du canthus interne (5U par point) et on établit encore 2 autres points d'injection en dehors de ces derniers en faisant froncer le patient de manière à bien repérer les muscles (2,5U par point).

La dose totale injectée dans le site glabellaire varie de 15 à 25U.

Il est très important de ne pas s'étendre au-delà de la zone pupillaire ou région médiane du sourcil, pour éviter la diffusion vers le releveur de la paupière supérieure à l'origine du ptosis. Il faut faire froncer le patient pendant les 3 premières heures et ne pas masser pour mieux fixer le produit.

Les rides frontales (Figure 4).

Le muscle FRONTAL est un muscle plat qui par sa contraction est responsable de l'élévation des sourcils et des paupières supérieures. Il est à l'origine des rides horizontales du front.

On établit les repères suivant une ligne oblique à 45° partant de la tête des sourcils et à 3 cm au-dessus de la paroi orbitaire. On effectue les points d'injection entre les rides à environ 1.5 cm de distance, en quinconce, et de façon symétrique. En général, 5 à 10 sites d'injection sont nécessaires (2,5U par site).

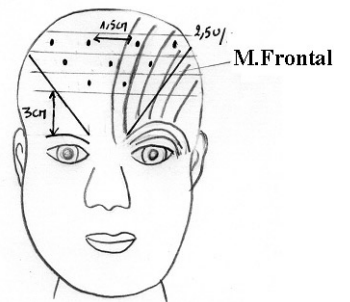


Fig. 4. Sites d'injection des rides frontales. Il est important de respecter un angle de 45° par rapport à la tête des sourcils et une distance de 3 cm au dessus du rebord orbitaire.

Ces injections haut-situées évitent la descente des sourcils, en gardant la partie inférieure du muscle frontal légèrement active. On évitera d'ailleurs d'injecter des personnes qui naturellement ont des paupières tombantes, et qui se servent du muscle frontal pour compenser ce ptosis, car la parésie de ce muscle accentuera le phénomène.

Il est possible qu'une petite ride juxta-sourcilière persiste (effet Mephisto). Une injection prudente d'une petite dose de toxine botulique (2,5U), 2 semaines plus tard, corrigera l'aspect du sourcil « en accent circonflexe » (2 à 3 cm au-dessus de la ride).

La dose totale injectée dans le site frontal varie de 20 à 30U.

Les rides périorbitaires de la patte d'oie (Figure 5).

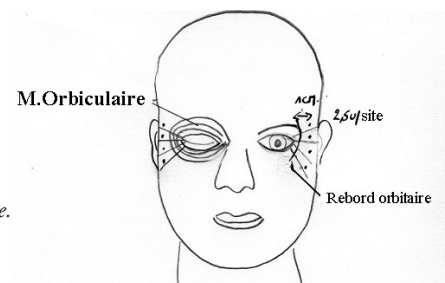


Fig. 5. Sites d'injection des rides périorbitaires de la patte d'oie.

Le muscle ORBICULAIRE est un muscle plat qui par sa contraction permet la fermeture des paupières et l'abaissement des sourcils. Il est responsable des rides du sourire et de la patte d'oie.

Pour réaliser les sites d'injection, on demande au patient de sourire et on effectue 3 à 5 points à 1 cm du rebord orbitaire (2,5U par site). L'injection peut se faire en sous-cutané selon un axe de 20°.

La dose totale injectée varie de 7,5U à 12,5U pour chaque côté.

V. RÉSULTATS.

Un traitement par la toxine botulique permet une diminution des rides au repos et lors de la mimique sans nuire à l'expression et à la personnalité du visage (Figures 6 et 7).

Actuellement, la tendance est à multiplier les sites d'injection et à diminuer les doses injectées par site pour affaiblir les muscles plutôt que les paralyser de façon transitoire puisque la durée d'efficacité est variable entre 3 et 6 mois. Il faut répéter les injections pour avoir un effet durable.

Il existe une variabilité de réponse d'un individu à l'autre, d'un site à l'autre (chez un même individu) et d'une séance à l'autre.

Il semble que pour certains auteurs (4,5), l'effet persiste jusqu'à 12 mois, après 2 à 4 ans d'injections.

L'effet est plus durable de façon décroissante au front, puis à la patte d'oie et ensuite à la glabèlle.

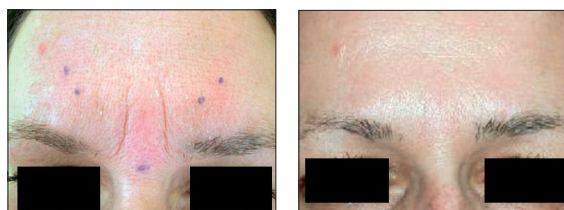


Fig. 6
Injection par le Botox® des rides glabellaires.
Avant et après traitement

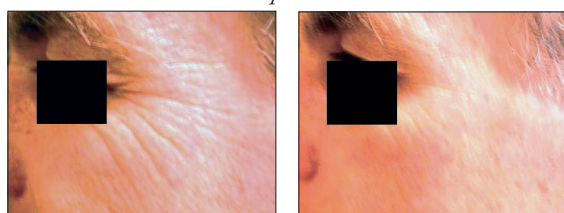


Fig. 7
Injection par le Botox® des rides de la patte d'oie.
Avant et après traitement.



RÉFÉRENCES

1. Botulinum Toxin Aesthetic indications. International workshop Paris, 31/05/2003.
2. Sommer B., Sattler G. Botulinum Toxin in Aesthetic Medicine. Blackwell Science Berlin. Vienna 2001.
3. Vochelle D. La Toxine Botulique. Manuel pratique de Médecine Esthétique. Chapitre 14, 157 - 163. Société française de médecine esthétique. 1998.
4. Ascher B., Klap P., Marion MH, Chanteloub F. Botulinum toxin in the treatment of frontoglabellar and periorbital wrinkles. An initial study. Ann. Chir. Plast. Esthet. 1995, 40 : 67-76.
5. Carruthers A., Kiene K., Carruthers J. Botulinum A exotoxin use in clinical dermatology. J. Am. Acad. Dermatol. 1996, 34 : 788-797.
6. Said S., Meshkin A., Carruthers A., Carruthers J. Botulinum toxin a : its expanding role in dermatology and esthetics. Am. J. Clin. Dermatol. 2003; 4 : 609-616.
7. Song K.H. Botulinum Toxin type A for the treatment of frown lines. Ann. Pharmacother. 1998, 32 : 1365-1367.

VI. CONTRE-INDICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES.

Les contre-indications sont l'hypersensibilité connue à la neurotoxine de type A ou à l'un des constituants du produit, la myasthénie grave, le syndrome de Lambert-Eaton, la grossesse et l'allaitement, certains médicaments comme les aminoglycosides, les spectinomycines, les myorelaxants du type tubocurarine. Il faut être prudent avec les tétracyclines et les antagonistes calciques qui pourraient potentialiser l'effet de la toxine botulique. En cas de prise d'anticoagulants, il faut les arrêter quelques jours avant le traitement.

Il faut aussi éviter un traitement par la toxine botulique en cas de profil psychologique inadapté.

Les effets secondaires sont rares et transitoires comme des céphalées, un œdème glabellaire, une sensation de tension frontale, des petits hématomes aux points d'injection.

La seule réelle complication dans le cadre esthétique est le ptosis dont le risque tend à disparaître suite à l'amélioration de la technique d'injection. S'il arrive, il est modéré, résolutif en quelques semaines et peut être diminué par l'administration de l'iopidine®.

On évitera le ptosis, en utilisant de faibles quantités d'unités dans de fortes concentrations (2ml), ce qui diminuera le risque de diffusion, et en faisant particulièrement attention aux sujets présentant un excès cutané palpébral supérieur.

Les doses toxiques chez un homme de 70 kg sont de 2500 à 3000 U, soit environ 40U/kg. La dose maximale pour un traitement de rides est de 100U. La toxine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, donc elle n'affecte pas le système nerveux central. Il n'existe aucun risque d'atrophie ou de dégénérescence permanente du muscle (7).

CONCLUSION.

La toxine botulique est un traitement très efficace des rides de la glabèlle, du front et de la patte d'oie. Elle est simple à utiliser, bien tolérée, sans risque allergique, réversible et sans effets indésirables majeurs si elle est manipulée par une personne expérimentée. Elle améliore la qualité de vie sans retentissement sur la vie socio-professionnelle. Elle a les inconvénients des traitements réversibles (coût, répétition).

Ce traitement peut être répété à condition de respecter un délai de 3 mois entre chaque injection pour éviter la production d'anticorps contre la protéine vectrice de la toxine.

De nouvelles indications comme les rides de la partie inférieure de la face (paupière inférieure, « bunny lines », rides d'amertume, menton en galoche, cordes platysmales) sont à réserver à des injecteurs expérimentés.

La toxine botulique est autorisée en Belgique mais l'indication esthétique reste sous la responsabilité du praticien.