

LA TOXINE BOTULIQUE

Dr Bernadette Pasquini

HISTORIQUE

1895 : Découverte de la Toxine Botulique par Van Ermengen (Belge).

1978 : Alan Scott, ophtalmologiste à San Francisco : traiter les strabismes de l'enfant puis les blépharo et hémispasmes.

1988 : Marie Hélène Marion, neurologue l'introduit en France.

1992 : Alastair Carruthers, dermatologue à Vancouvers, et sa femme ophtalmologiste : utiliser dans une indication esthétique : les rides glabellaires.

LA TOXINE BOTULIQUE

A.M.M. en France délivrée en 1993 pour :

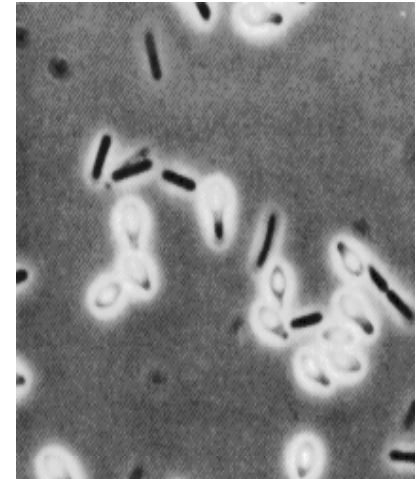
- Blépharospasme
- Hémispasme facial
- Torticolis spasmodique
- Troubles de l'oculomotricité

1998 : Pied en équin chez l'enfant IMC

2003 : Les rides de la région glabellaire

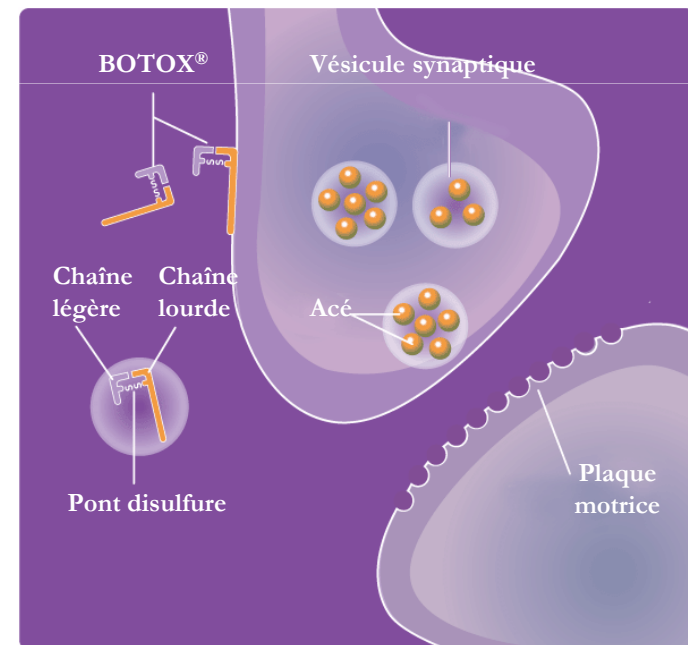
PHARMACOLOGIE

- Plus puissante des neurotoxines.
- 7 sérotypes marqués de A à G produits par la bactérie anaérobie Clostridium Botulinium.
- Type A est utilisé en clinique humaine, la toxine entraîne une paralysie flasque par inhibition de la libération présynaptique d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire.
- D'où disparition de la transmission de l'influx nerveux et donc diminution de la fonction musculaire.



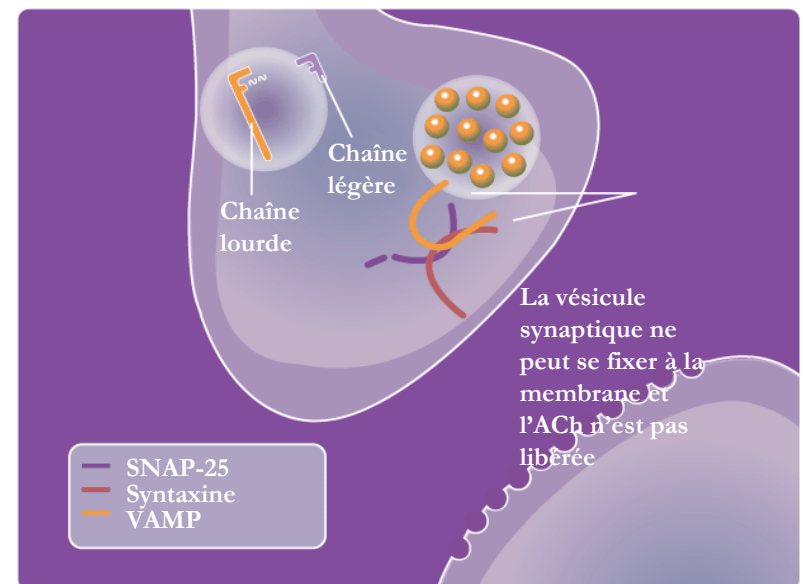
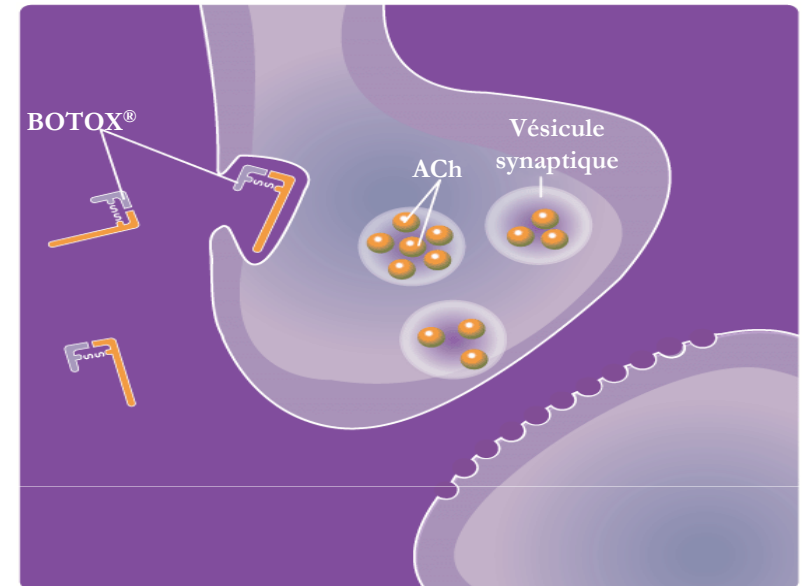
PHARMACOLOGIE

- Gros complexe protéiné qui se divise en une partie non toxique et d'une toxine proprement dite avec une chaîne lourde et une chaîne légère reliées entre elles par un pont disulfite.
- Cette structure entraîne une grande instabilité mécanique et thermique.
- La chaîne lourde se fixe au niveau des récepteurs spécifiques de la membrane présynaptique des terminaisons nerveuses cholinergiques.



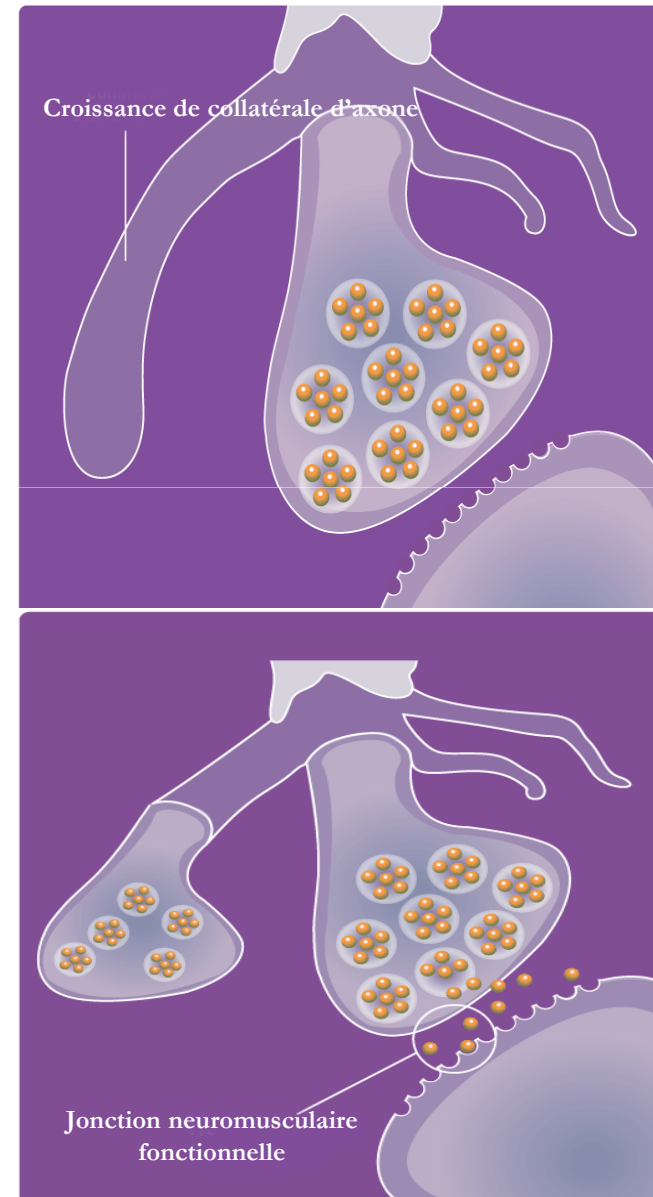
PHARMACOLOGIE

- Le pont disulfite se brise.
- La chaîne légère migre dans le cytoplasme et inhibe les protéines responsables de l'exocytose des vésicules d'acétylcholine et de la capture de l'acétylcholine par la plaque motrice.
- Il s'ensuit une dénervation chimique.



PHARMACOLOGIE

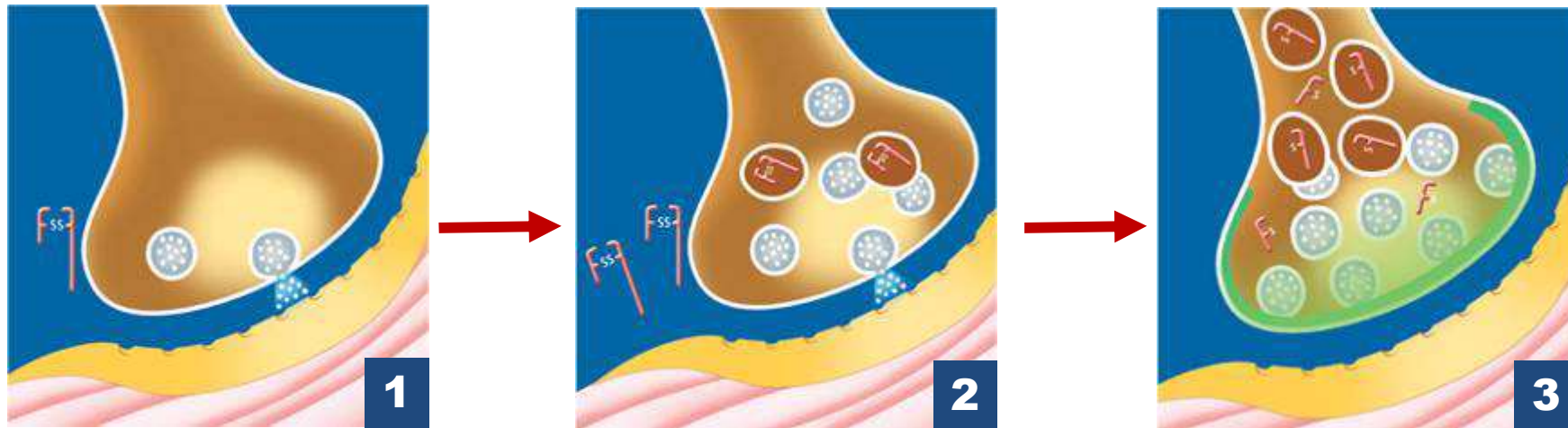
- La synthèse et le stockage de l'acétylcholine ou la transmission de signaux électriques le long des fibres nerveuses ne sont pas affectés.
- La terminaison nerveuse va être recrée par des collatérales synaptiques.
- Ces bourgeonnements peuvent ensuite libérer l'acétylcholine.
- Après 3 à 6 mois, le mouvement se rétablit, la croissance axonale régresse et la plaque motrice initiale reprend sa fonction originale.



MÉCANISME D'ACTION

DE LA TOXINE BOTULINIQUE DE TYPE A DANS LE MUSCLE STRIÉ

► Hypothèse actuelle au niveau synaptique:



Affinité de la chaîne lourde pour les récepteurs des terminaisons nerveuses présynaptiques cholinergiques.

Pénétration de la toxine par endocytose via les récepteurs membranaires.

1. Chaîne légère de la toxine libérée dans le cytosol.
2. Clivage de la protéine SNAP-25.
3. Blocage de la liaison des vésicules d'acétylcholine à la terminaison nerveuse.
4. Inhibition de la libération de l'acétylcholine.

MÉCANISME D'ACTION

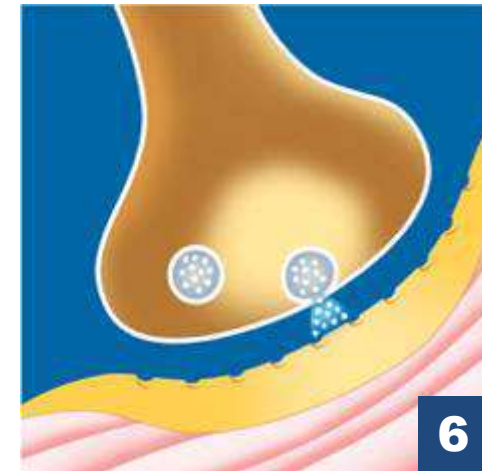
DE LA TOXINE BOTULINIQUE DE TYPE A DANS LE MUSCLE STRIÉ



Emission de bourgeons
de la terminaison nerveuse.



Libération d'acétylcholine
à partir des bourgeons
et régulation par des récepteurs
nicotiniques
Neurotransmission fonctionnelle
à partir des bourgeons.



Après un certain temps,
la conduction normale est
rétablie.

TOXICITE

- L'activité de la molécule est mesurée en Mouse-Unité (unité souris) soit la dose létale médiane des souris injectées.
- Dose létale moyenne : 40U/kg soit 2800 UB (70kg).
- L'utilisation en médecine esthétique est de 50 à 100 UB.
- Ces doses sont 10 fois moins importantes que celles utilisées dans le torticolis spasmodique et 1000 fois moins importantes que les doses à l'origine du botulisme.
- Jamais chez l'homme, on n'a pu constater de nécrose ou d'inflammation due à l'injection de toxine botulique.
- La toxine est facilement inactivée par la chaleur, le mouvement, les produits chimiques (hypochlorite de sodium ou eau de javel).
- La substance sèche peut se conserver entre 1 et 2 ans au réfrigérateur (2-8°) et une fois la solution reconstituée, elle doit être utilisée rapidement.

CONTRE-INDICATIONS

- Inflammation au site de l'injection.
- Patients ayant une hypersensibilité connue à la toxine botulique de type A ou à l'un des excipients du produit.
- Antécédents personnels ou familial de maladies musculaires : myopathies, dermato poly-myosites, fibromyalgies...

LA TOXINE BOTULIQUE

Précautions d'emploi

- Patients présentant un risque ou des signes cliniques de déficit marqué de la transmission neuromusculaire.
- Tenir compte des interférences médicamenteuses : aminoglycosides et myo-relaxants qui potentialisent l'effet de la toxine botulique.
- Les anticoagulants et anti-aggrégants plaquettaires notamment l'aspirine.
- Coagulopathies.
- Grossesse, allaitement.
- Profil psychologique inadapté.

LA TOXINE BOTULIQUE

PRODUITS

2 produits de type A : BOTOX VISTABEL (BTX) (toxine américaine)
DYSPOUR (DSP) (toxine anglaise)



*Sérum physiologique, seringue 0,5 cc ou 1 cc
et aiguille 30 G*



PRODUITS

- L'Azzalure ® 125U speywood est au Dysport ® 500U Speywood ce que Vistabel ® 50UB est au Botox ® 100UB
- Allergan distribue Botox ® 100U (1989) et Vistabel ® 50U (1983)
- Ipsen commercialise Dysport ® 500U (1991)
- Galderma distribue Azzalure ® (2009).
- Cette toxine a également obtenu son AMM dans l'indication esthétique du traitement des rides intersourcillières.

PRODUITS

- Le rapport d'efficacité est de 1 à 3 pour le Dysport comparé au Botox.
- C'est la technique de purification des protéines de Speywood qui lui permettrait d'obtenir une activité pharmacologique beaucoup plus puissante pour le même poids en protéines.
- Plus puissant, plus efficace, pouvoir de diffusion supérieur, source d'effets secondaires plus importants.
- Botox diffuse environ 1 cm autour du point d'injection.

DILUTION

Seringue à insuline, aiguille 30G

500 UDSP + 2,5 ml de sérum physiologique

d'où 1 ml = 200 UD

d'où 0,1 ml = 20 UD, d'où 0,02 ml = 4 UD

Azzalure (Galderma) 125 US + 0,63 ml sérum phy

d'où 0,05 ml = 10 US

100 UBTX + 2,5 ml de sérum physiologique

d'où 1 ml = 40 UB

d'où 0,1ml = 4 UB

Vistabel (Allergan) 50 UB + 1,250 ml de sérum phy

d'où 0,1ml = 4 UB

La dilution importante présente 2 désavantages : durée trop courte de l'action du produit et risque de diffusion aux muscles voisins par la quantité injectée.

DILUTION

- Le choix des concentrations est fondamental :
 - « Très fort » : **BTX 100 U/1 ml (0,5)**; DSP 500 U/1 ml (0,25), pour les zones à très haut risque de diffusion comme la paupière inférieure.
 - « Fortes concentrations » : **BTX : 100 U/2,5 ml (1,25)**; **DSP 500 U/2,5 ml (0,63)**, pour les zones à hauts risques de diffusion : rides de la face, cordes platysmales.
 - « Faibles concentrations » : **BTX : 100 U/5 ml (2,5)**; DSP : 500 U/5 ml (1,25), pour les zones où l'on doit jouer sur un effet de diffusion : nappage des rides du cou, rides du décolleté, hyperhidroses.

BASES ANATOMIQUES

Les rides d'expression sont liées à l'activité des muscles sous-jacents qu'il faut bien connaître et analyser avant d'injecter.

Leur action antagoniste constitue les balances musculaires de la face.

En dedans, le froncement générateur des rides du lion est dû à l'action de 3 **muscles abaisseurs** :

- **Le corrugator vertival** (rides verticales)
- **Le procerus** (rides horizontales)
- **Le depressor supercillii** (rides obliques)

LA TOXINE BOTULIQUE

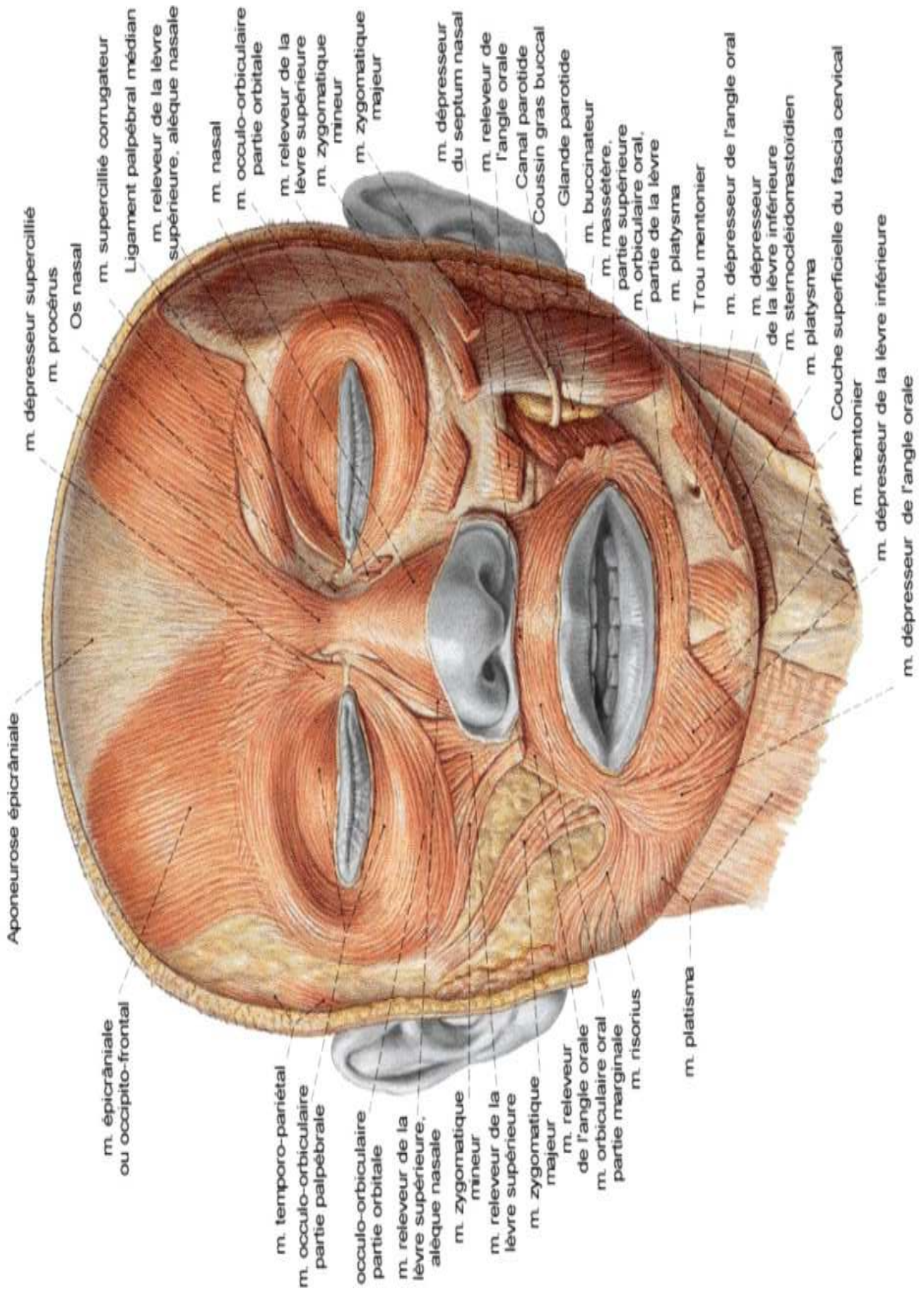
Les antagonistes élévateurs :

- **le corrugator**
- **le frontal interne**

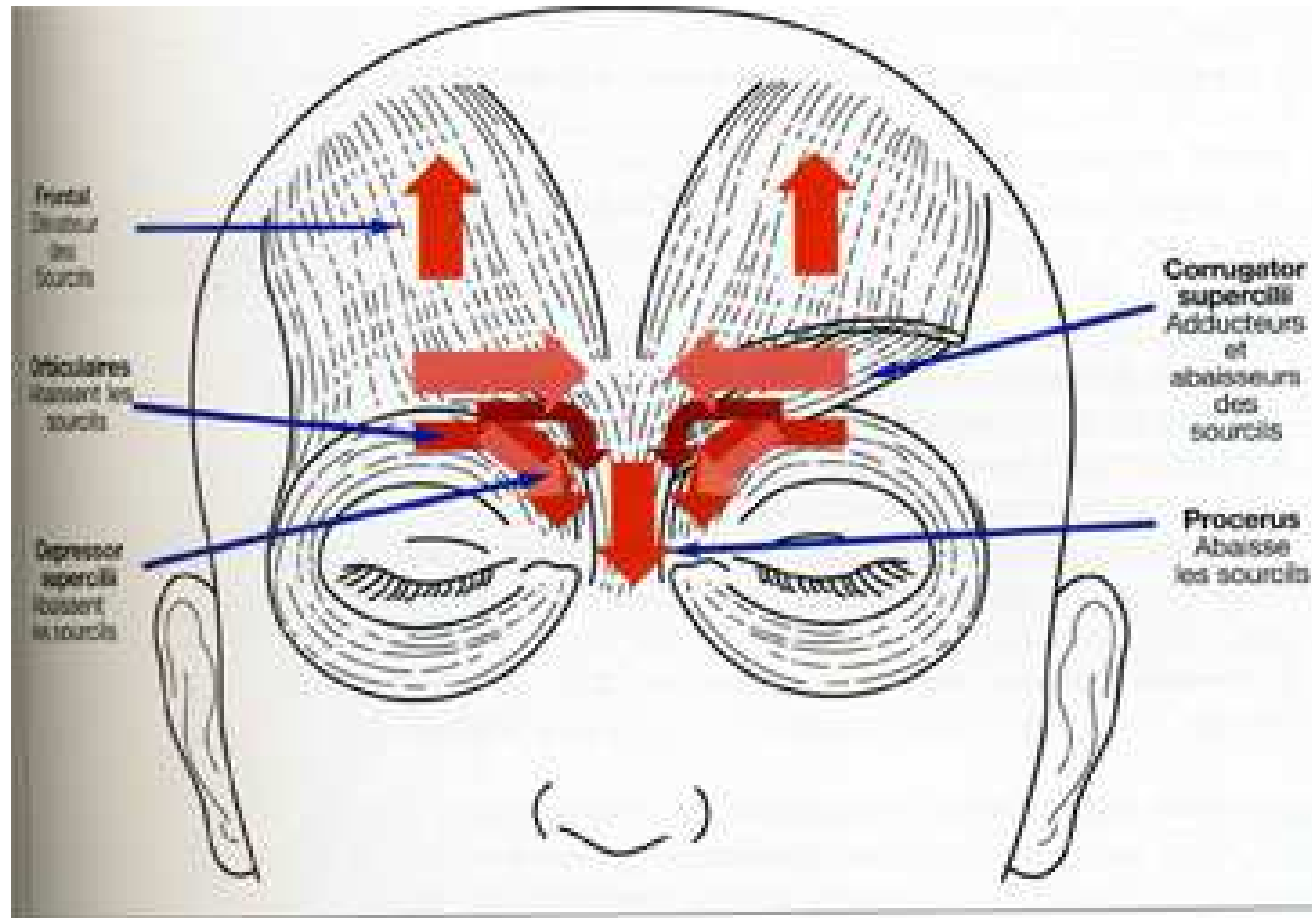
Sont responsables de l'élévation de la partie interne des sourcils.

En dehors, l'élévateur de la partie externe des sourcils :

- **le frontal externe** s'oppose au puissant abaisseur qu'est l'orbiculaire externe.



BASES ANATOMIQUES



Le muscle corrugator

- insertion osseuse sur la partie basse de l'arcus superciliaris
- orientation transversale
- terminaison sur la peau au dessus du sourcil
- Action : participe à la ride du lion (adducteur et abaisseur des sourcils)



Le muscle depressor supercilii

- insertion sur l'apophyse nasale de l'os frontal, 1 cm au dessus du ligament cantal interne
- trajet derrière le muscle orbularis oculi
- terminaison dans la peau de la tête du sourcil
- action : abaisse la tête du sourcil

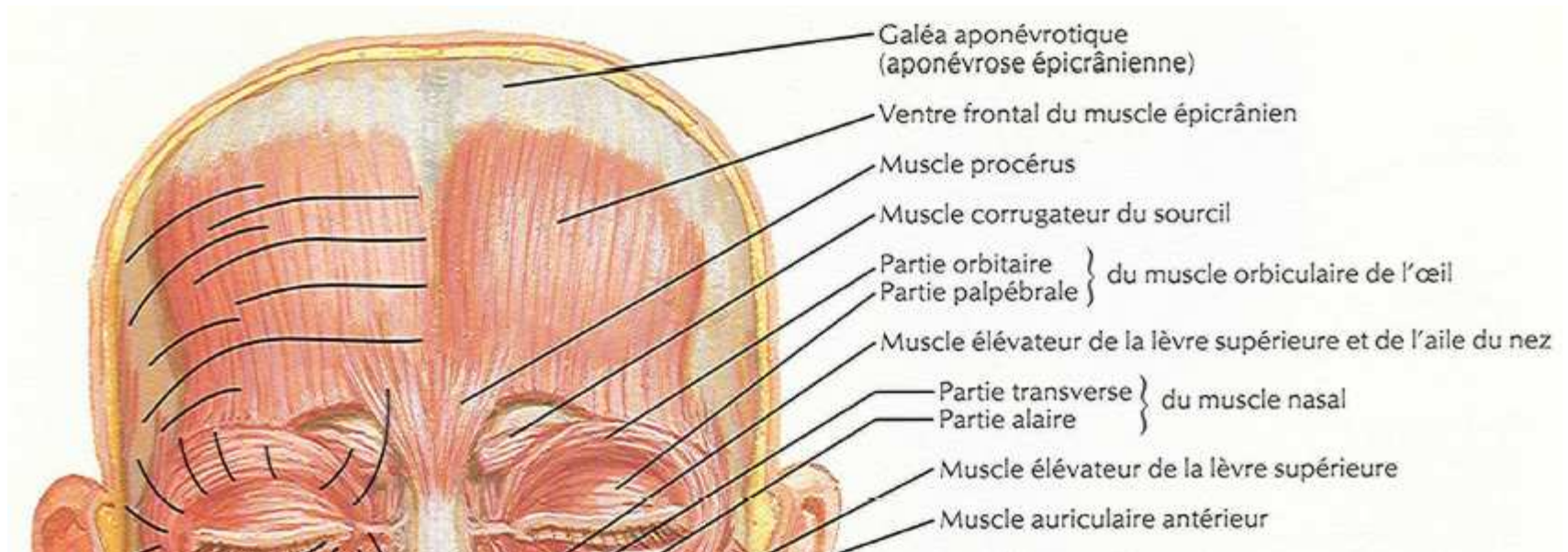
Le muscle procerus

- origine : périoste nasal
- terminaison : peau intersourcilière
- action : crée la ride horizontales de la racine du nez (abaisse les sourcils).



Le muscle frontalis

- Origine : feuillet de la galéa
- Terminaison dans la peau au dessus du sourcil
- Action : contraction de la partie supérieure baisse la ligne chevelue, la contraction de la partie inférieure élève le sourcil. Donne toutes les rides horizontales du front.



Le muscle orbicularis oculi

- Il est divisé en 3 parties :
portion orbitaire, portion
palpébrale, portion
lacrymale
- Circonscriit l'orbite
- Participe à l'occlusion
palpébrale et crée les rides
de la patte d'oie



ETUDE CLINIQUE

3 indications majeures :

- Rides de la glabelle
- Rides du front
- Rides de la patte d'oie

- Evaluation des souhaits réel du patient
- Recherche des contre-indications
- Elimination des profils psychologiques inadaptés

TECHNIQUE

Position demi assise

Pas de test préalable

Pas de prémédication

Pas d'anesthésie

Il est préférable à titre systématique d'éliminer les grands atopiques

Pas de massages

Désinfection de la peau à 1cm en dehors du pourtour du cadre orbitaire.

Aiguille 30G-13mm

TECHNIQUE

Glabelle :

On demande de froncer les sourcils et on repère avec une règle les différents points

Le marquage des points est fondamental

On pique à 90°

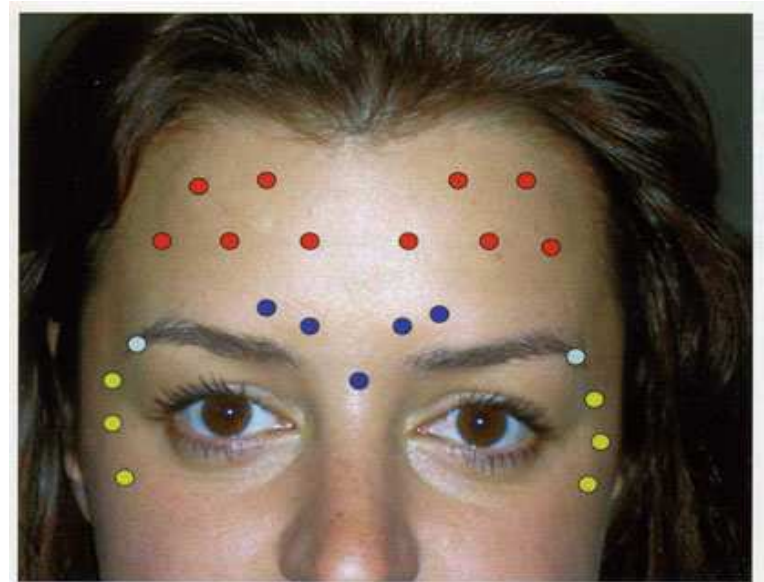
4 points à 6 points 20UB

On vérifie que l'on est pas dans un vaisseau

Aucun traitement post-injection

En cas de bleus, Arnica

Masque réfrigérant



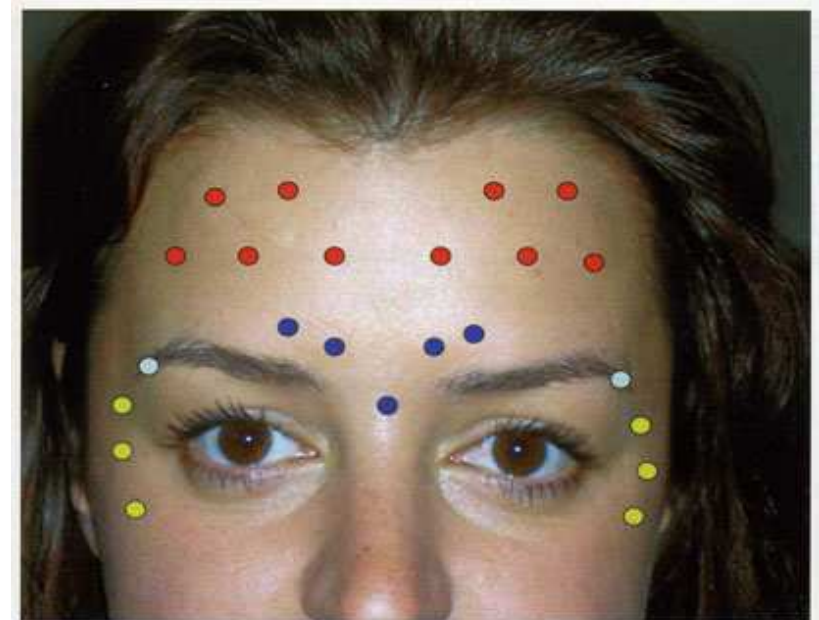
TECHNIQUE

Front :

On demande de relever les sourcils.

On pique à 60° suivant une ligne en V, légèrement oblique vers le haut et le dehors à partir de son centre.

De 3 à 4cm au-dessus de la paroi orbitaire à l'aplomb de la ligne pupillaire 5 à 7 points. 20UB

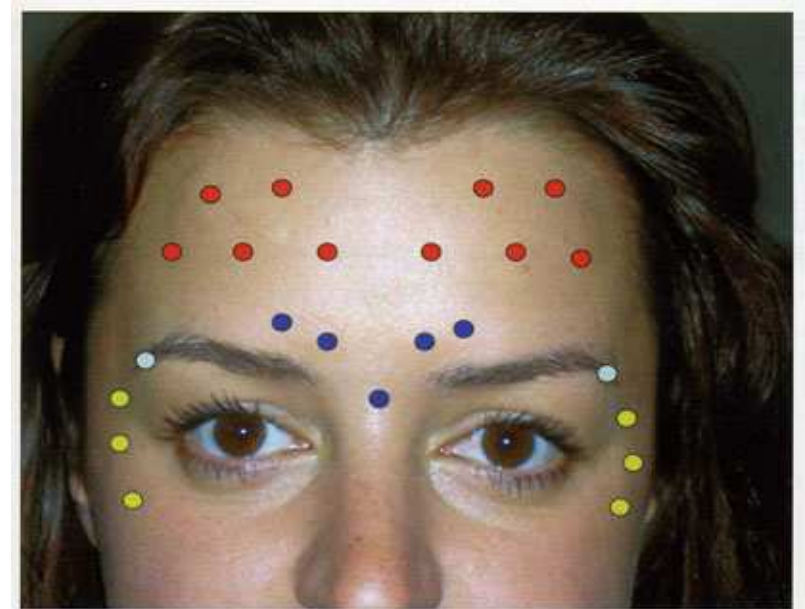


TECHNIQUE

Ces injections haut situées évitent la descente des sourcils en gardant un peu active la partie inférieure du muscle frontal.

1, 2 voire 3 rangées supplémentaires d'injection des rides horizontales peuvent s'avérer indispensables.

Le muscle frontal étant moins puissant vers les golfes temporaux, on peut diminuer les doses, tout en multipliant les points.



LA TOXINE BOTULIQUE

Patte d'oie :

On pique à 20°

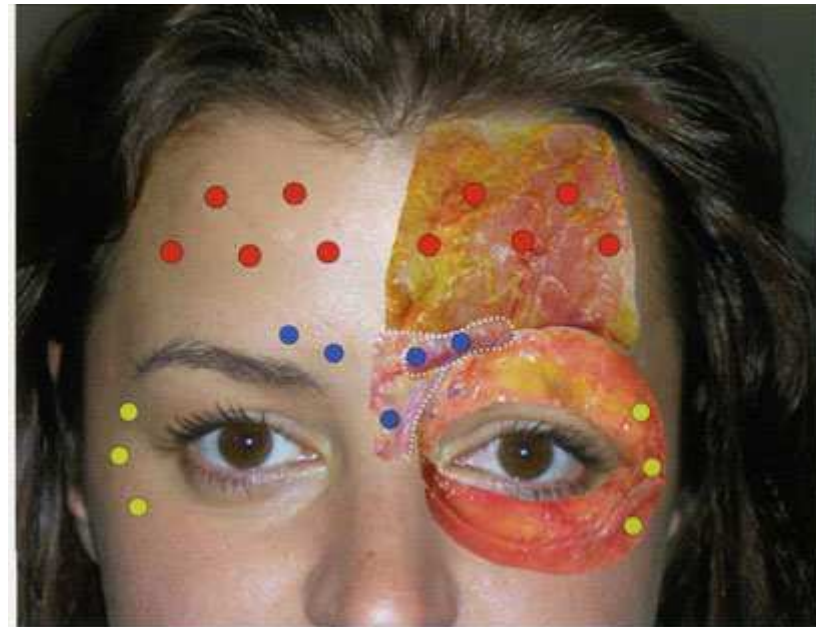
3 points perpendiculaires aux rides

1^{er}: à la queue du sourcil, 1 cm en dehors du rebord orbitaire

2^{ème} : à l'horizontal

3^{ème} : 1cm sous le 2^{ème}

20 à 50 UD = 6 à 10 UB



La technique d'injection



LA TOXINE BOTULIQUE

La paupière inférieure :

Injections dans la partie inféro-externe de la paupière inférieure, portion intra orbitaire.

Moitié externe :

1er point, 1U, à l'aplomb de la pupille, 3 à 4 mm sous le rebord ciliaire.

2ème point, 1U, à l'aplomb du canthus externe, 1 à 1,5 cm sous le rebord ciliaire.

Moitié interne :

1U, dans la zone incriminée, en intradermique, très superficiellement.



DOSES UTILISEES

GLABELLE : 20 à 80 UD = 5 à 20 UB

FRONT : 60 à 80 UD = 15 à 20 UB

PATTE D'OIE : 20 à 40 UD = 6 à 10 UB

LA TOXINE BOTULIQUE

A noter parfois :

- Douleur à l'injection
- Hématomes
- Céphalées

Après l'injection :

- Pas de sport, sauna, piscine
- Pas de peeling, traitement cosmétique,...
- Ne pas combiner le même jour à un comblement mais attendre 10 à 15 jours.

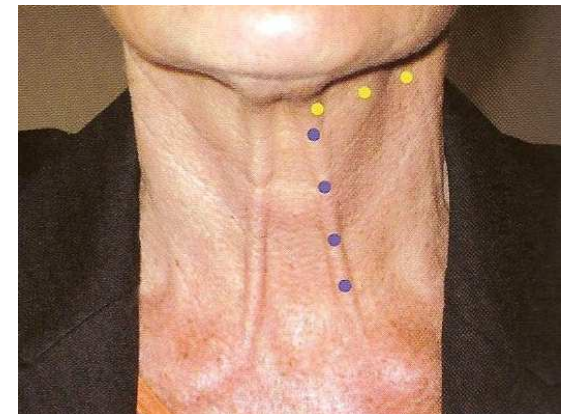
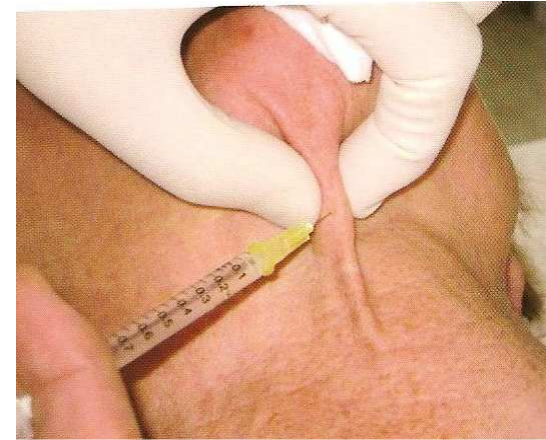
Résultats:

L'effet clinique temporaire qui apparaît entre le 2ème et le 5ème jour après l'injection met 12 à 15 jours à s'installer et dure en moyenne 3 à 5 mois.

Voir un effet d'hypocontractilité musculaire permanent après 6 ans produisant un résultat naturel et durable.

LA TOXINE BOTULIQUE

- *La ride mentonnière*, ride horizontale liée à la contraction du muscle de la houppe du menton est facilement corrigée par 0,1 ml = 20 UD = 5 UB
- Au niveau du *cou*: 2 types de traitement:
 - *Les rides horizontales* : multiples injections diluée à 5ml, 4 rangées horizontales.
 - *Les cordes platysmales*: partie antérieure du muscle platysma épaissie: 3 à 4 points espacés de 2 cm 0,05 à 0,1 ml; 60 UD/coté = 15 UB/côté.
- Les fines rides verticales de *la région inter mammaire*: un nappage intradermique en triangle du « bénitier du diable » provoquerait un relâchement du réseau musculaire sous cutanée des fibres du plathysma, du pectoral et de l'aponévrose thoracique superficielle.



PROBLEMES INEFFICACITE

- Botox peut produire un blocage insuffisant aux doses standards, mais une augmentation des doses peut y pallier, pour autant que le volume injecté ne soit pas trop grand.
- Il faut d'abord s'assurer que l'injection a été faite strictement dans le muscle en tenant compte des variations anatomiques.
- Il faut évoquer un nombre trop rapproché d'injection sans pour autant que l'on ait pu mettre en évidence une réaction véritable antigénique dans cette indication.
- Pour ce fait, les injections doivent être renouvelées en un minimum de 9 semaines entre 2 injections sans cumul des doses dans le même site afin d'éviter la potentialité de la formation d'anticorps antitoxines qui risqueraient de rendre les injections suivantes inefficaces.

Les retouches intempestives sont à proscrire.

LEGISLATION

Sur le plan civil et professionnel, en matière esthétique il y a non seulement une obligation de soin, de moyen et de résultat mais également une obligation d'information d'où la nécessité de faire signer un devis et un consentement éclairé, une note d'information incluant tous les risques.

CONCLUSION

- C'est seulement une bonne pratique et une connaissance anatomique sérieuse des muscles qui sont responsables des rides d'expression qui permettent de bien injecter ce produit puissant.
- La toxine ne passe ni la barrière méningée, ni la peau, elle ne détruit aucun élément anatomique.
- Ce traitement représente l'un des meilleurs traitements esthétiques notamment pour les rides fronto-orbitaires.

LA TOXINE BOTULIQUE

- Ce traitement est modulable, réversible et ne nécessite aucune préparation.
- Son rôle dans la prévention des rides d'expression du vieillissement paraît incontestable.
- Associé aux produits de comblement, ce traitement ne peut que satisfaire nos patients.
- L'effet transitoire de la toxine constitue une garantie totale quant à la réversibilité des effets secondaires.
- C'est l'un des traitements les plus sûrs et les plus efficaces en médecine esthétique, pour autant que l'on respecte des principes de base concernant la dilution et que l'on adapte son traitement aux particularités anatomiques du patient.

LES HYPERHIDROSES

Il faut commencer par bien évaluer les zones à traiter. Le plus facile à traiter sont les aisselles mais on peut traiter le front, les paumes de mains et les plantes des pieds.

Tout d'abord badigeonner la zone à visualiser d'une solution d'alcool iodé, sécher, puis la saupoudrer de farine de maïs.

La zone d'hyperhidrose se colore en brun-noir ce qui permet de la marquer facilement.

Une fois la zone délimitée, la partager en carrés de 1 à 1,5cm de côté.

DILUTION

Utiliser une solution de BOTOX

Diluer 100 U BOTOX pour 5 ml de NaCl

Déposer 0,05 ml de cette solution par carré délimité, soit environ 1 U par papule, au maximum 50 U par aisselle.

Les injections sont strictement intra-cutanées.

Ou 500 U DYSPORT pour 5 ml NaCl

Soit 5 U DYSPORT par point d'injection.

Le patient peut être anesthésié par crème EMLA avant le traitement. Application sous occlusion 1 heure avant.

Les effets du traitement se font sentir 3 à 5 jours après les injections et durent 6 à 12 mois.

L'effet est spectaculaire si la zone à injecter a été bien délimitée.

Effets secondaires

Des amyotrophies de l'abducteur du pouce ont été rapportées, soulignant l'intérêt de rester assez superficiel lors des injections car l'objectif que sont les glandes sudorales eccrines se situe dans le derme profond et non dans le plan musculaire.