

Toxine botulique

C Veres

Résumé. – L'exotoxine A, produite par la bactérie *Clostridium botulinum*, est un puissant agent paralysant des muscles striés. Cette propriété a d'abord été utilisée dans le domaine médical et ensuite, plus récemment, dans le domaine de l'esthétique. Bien que l'effet de la toxine soit temporaire, sa sécurité d'utilisation due à l'absence d'effets secondaires majeurs et les bons résultats qu'elle permet d'obtenir quand elle est bien utilisée font qu'elle occupe désormais une place de choix dans le traitement des rides d'expression.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : toxine botulique, rides.

Introduction et historique

Depuis près de 15 ans, l'utilisation de la toxine botulique fait partie des traitements courants des dystonies musculaires localisées comme, par exemple, les blépharospasmes, le torticolis spasmodique, l'hémispasme facial, etc. Mais depuis 7 ans environ, le traitement des rides d'expression est en passe de devenir l'indication la plus fréquente.

En 1895, après avoir consommé du jambon cru salé, trente-quatre membres d'un club de musique en Belgique furent atteints de paralysie, fatale pour trois d'entre eux. Le professeur Van Ermengen s'est penché sur la cause de cette « catastrophe » et a isolé le micro-organisme responsable, qu'il a appelé *Clostridium botulinum*. Il s'agit d'une bactérie anaérobie qui libère de la toxine botulique, une neurotoxine connue pour être l'un des poisons les plus violents. Cinquante ans plus tard aux États-Unis, en 1946, le docteur Shantz réussit à purifier, sous forme cristalline, le sous-type A de la toxine. Et c'est ainsi, grâce à ses travaux, que quelques années plus tard le docteur Vernon Brooks suggère l'utilisation de la toxine à des fins thérapeutiques pour traiter des hyperfonctionnements musculaires. Mais il a fallu attendre encore la fin des années 1960 pour qu'un autre américain, le docteur Scott, s'intéresse à la toxine du docteur Shantz, recherchant un moyen de traiter le strabisme en paralysant le muscle hyperactif responsable. Après l'avoir essayée sur les singes, il l'utilise chez l'homme dès 1978^[6]. C'est grâce au docteur Carruthers, en 1982, que l'âge d'or de la toxine botulique commence, avec ses applications esthétiques. En effet, celle-ci remarque, sur un patient dont elle a traité le blépharospasme, l'aspect détendu de sa région glabellaire. Elle attend 1992 pour publier ses premiers résultats sur le front, la glabelle, les pattes-d'oie, les sillons nasogénien et mentonnier^[1]. D'autres publications ont suivi, étendant le champ des indications au traitement du platysma et à celui, non esthétique, de l'hyperhidrose. Dans le futur, il est pratiquement certain que de nouvelles applications verront le jour et que ce traitement sera de pratique courante.

Source de la toxine botulique

Il a été décrit huit sous-types différents de toxine libérés par la bactérie : A, B, C1, C2, D, E, F et G. C'est en novembre 1979 que le

docteur Shantz prépare, à partir d'une souche de *Clostridium*, une toxine botulique type A cristallisée (souche 79-11), qui fut la seule source de toxine jusqu'en septembre 1990. Les types B et F sont à l'étude pour traiter les sujets ayant développé des anticorps contre le type A.

Les cultures de *C. botulinum* sont fermentées, puis subissent une autolyse qui libère les complexes de toxine botulique. Celles-ci sont ensuite centrifugées, acidifiées et purifiées avant d'être diluées puis lyophilisées. Actuellement, deux fabricants dans le monde fournissent la toxine botulique : le laboratoire Allergan, qui produit le Botox®, sous forme de flacon contenant 100 U de toxine botulique A, et le laboratoire Ipsen/Biotech, qui produit le Dysport®, avec un flacon de 500 U. La comparaison entre les deux est difficile : une unité de Botox® est approximativement équivalente à quatre unités de Dysport®. Étant donné que la plupart des publications internationales concernent le Botox® et que celui-ci est utilisé par la majorité des praticiens, nous ne décrivons que l'utilisation de ce produit.

Pour l'instant, aussi bien en France qu'aux États-Unis, le traitement des rides ne fait pas partie des indications officielles, le Botox® ne possédant d'autorisation de mise sur le marché (AMM) que pour les indications suivantes : le blépharospasme, l'hémispasme facial, le torticolis spasmodique et le strabisme.

Mécanisme d'action

Toutes les neurotoxines botuliques agissent de la même manière en empêchant la libération d'acétylcholine contenue dans les vésicules des neurones présynaptiques, au niveau de la jonction neuromusculaire des muscles striés, et ceci d'une manière définitive^[7]. La toxine A, la plus toxique, est celle qui a été la plus étudiée. L'effet clinique visible est une relaxation musculaire durable, avec une régression des rides, mais cette action est limitée dans le temps, à cause de la régénération de nouvelles jonctions neuromusculaires fonctionnelles, assurant une réinnervation des muscles. Aucune étude n'a prouvé une dégénérescence ou une atrophie définitive de ceux-ci. En revanche, les patients qui reçoivent de grandes doses de façon répétitive peuvent développer des anticorps dirigés contre la toxine. Dans ce cas, le patient ne risque pas de réaction d'hypersensibilité mais devient résistant à des traitements ultérieurs.

Claude Veres : Dermatologue-vénérologue, 5, rue Villebois-Mareuil, 75017 Paris, France.

Indications et contre-indications

BONNES INDICATIONS

Les meilleures indications des injections de Botox® sont le traitement des rides de la glabelle et du front (souvent traitées simultanément, pour éviter un déséquilibre entre les muscles abaisseurs et éleveurs du sourcil), ainsi que les rides de la patte-d'oie. Il existe d'autres sites d'injection moins classiques et de réalisation plus délicate, dont les résultats sont plus aléatoires : ridules de la lèvre supérieure, plis d'amertume, ride mentonnière, fanons et rides du cou et enfin les sillons nasogéniens. Dans ce dernier cas, il est difficile d'obtenir de bons résultats sans altération du sourire. En dehors du traitement des rides, la toxine botulique peut être utilisée pour corriger une chute naturelle de la queue du sourcil, ou pour élever des sourcils trop bas^[2].

MAUVAISES INDICATIONS

Il faut éviter de traiter les rides du front chez un sujet qui contracte son muscle frontal pour assurer une vision directe, gênée par une ptôse du sourcil. Dans ce cas, l'injection de Botox® aggraverait cette ptôse. Une autre mauvaise indication est le traitement des rides non causées par l'hyperfonctionnement du muscle sous-jacent, mais par une laxité cutanée due au vieillissement. Enfin, les patients à peau épaisse séborrhéique, présentant de profonds sillons glabellaires, ne seront presque pas améliorés par le traitement. Ces mauvais candidats sont aisément repérés, lorsque l'on essaye de détendre manuellement leur glabelle, avec le pouce et l'index, sans beaucoup de résultats.

CONTRE-INDICATIONS

Les seules contre-indications formelles aux injections de toxine botulique sont les maladies musculaires. Il faut aussi éviter les sujets qui prennent des médicaments interférant avec la transmission neuromusculaire (curares etc). D'autre part, bien qu'un effet tératogène n'ait jamais été prouvé, il faut éviter de traiter les femmes enceintes ou qui allaitent. Enfin, comme pour toute injection, les troubles de la coagulation et l'inflammation au site du traitement doivent faire reporter celui-ci.

Matériel et méthode

PRÉPARATION ET DILUTION

Chaque flacon de Botox® contient 100 U de toxine botulique A sous forme cristalline, 0,5 mg d'albumine humaine et 0,9 mg de chlorure de sodium. Une unité de toxine est, par définition, la DL50 qui est la quantité active causant la mort chez 50 % d'un certain groupe de souris femelles (chez l'homme, la DL50 est de 3 000 U). Les flacons sont conservés au congélateur, à - 5 °C ou moins, avant utilisation. La dilution au sérum physiologique est réalisée juste avant le traitement. Comme la toxine est très fragile, le sérum est utilisé la plupart du temps sans conservateur (celui-ci pourrait désactiver la toxine selon certains) et doit être aspiré par le vide du flacon, et non pas être injecté en appuyant sur le piston. D'autre part, si de l'alcool est utilisé pour nettoyer le bouchon du flacon, il faut attendre son évaporation, sinon il risque d'inactiver la toxine. Enfin, le flacon doit être manié avec précaution, ne pas être agité pendant la dilution et le remplissage de la seringue, car la formation de mousse, elle aussi, dénature le produit. Une fois reconstitué, le flacon doit être stocké au réfrigérateur, à + 4 °C environ, et il est recommandé par le fabricant de l'utiliser dans les 4 heures suivantes. En fait, certaines études ont démontré que le produit restait efficace pendant 30 jours. Mais comme ni le flacon, ni le sérum ne contiennent de conservateur, la stérilité du produit ne peut être garantie. D'autre part, quelques

auteurs ont essayé, avec succès semble-t-il, d'utiliser du sérum contenant un conservateur.

Un autre sujet de controverse est la dilution du produit. Bien que certains praticiens proposent une dilution de 10 mL pour 100 U^[3], la plupart d'entre eux utilisent 1 à 2 mL seulement. Avec une dilution de 1 mL, une dose de 0,1 mL (10 U) diffuse, sur un diamètre de 1,5 cm environ, alors que, avec une dilution de 2 mL par flacon, cette même dose de 10 U diffuse sur 2,5 cm. Une plus grande dilution paralyse des zones plus larges, mais ceci n'est pas toujours souhaitable, surtout dans certaines localisations (comme la glabelle par exemple) où il faut éviter de toucher des muscles dont on ne souhaite pas la paralysie. Par ailleurs, avec des dilutions importantes, l'effet du traitement est plus court. Certains praticiens utilisent des dilutions variables, de 1 à 4 mL par flacon selon la zone traitée (concentration plus forte au niveau de la glabelle, plus faible au niveau du front et de la patte-d'oie).

La plupart du temps, on utilise une seringue à tuberculine de 1 mL ou une seringue à insuline 30/100 mL, et une aiguille de 30 gauge. Quelques praticiens utilisent un électromyographe pour augmenter la précision de l'injection^[4]. Le bénéfice supplémentaire de cette technique reste à prouver.

MÉTHODE D'INJECTION

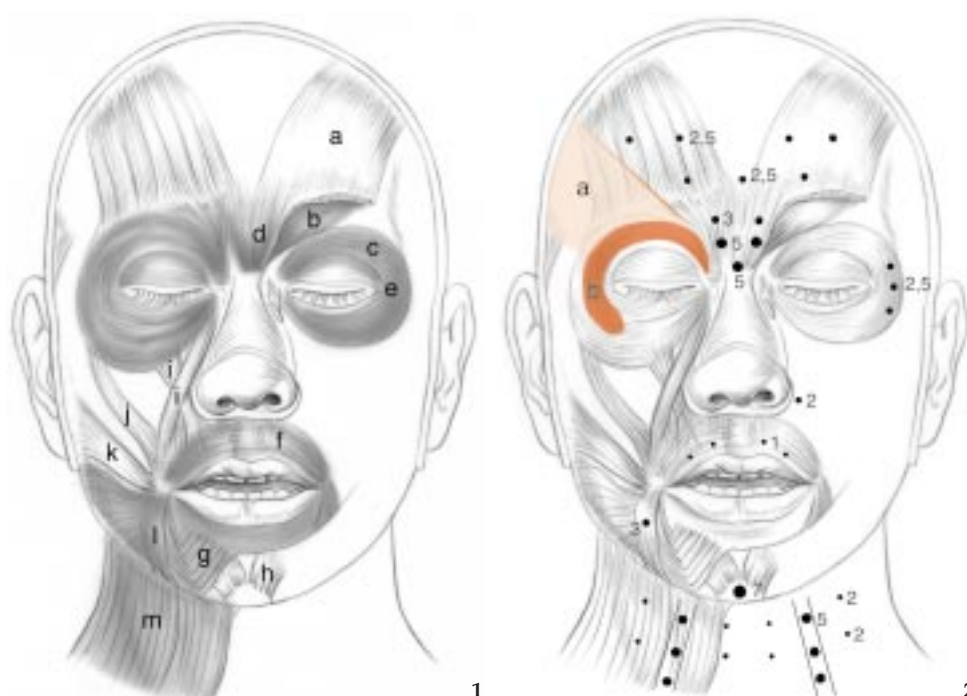
Avant le traitement, tout patient doit être pris en photo et il faut s'assurer qu'il a signé son consentement éclairé.

La zone à traiter est désinfectée et les sites d'injection repérés au crayon dermatographique, en demandant au patient de contracter les muscles qui vont être traités. Le patient est placé en position semi-assise et l'aiguille est introduite en plein muscle, entre les rides. Le patient peut contracter ses muscles pendant l'injection. Pour les rides horizontales du cou, le produit est injecté en sous-cutané. Quant à l'injection du platysma, celle-ci se fait directement dans les fanons en pinçant les bandes entre le pouce et l'index. Avant d'appuyer sur le piston, il faut s'assurer que l'aiguille n'est pas dans un vaisseau. Enfin, sauf dans des cas particuliers (comme une asymétrie préexistante par exemple), les points injectés ainsi que les doses sont identiques dans les deux côtés du visage. La position allongée est déconseillée pendant les 4 heures qui suivent l'injection, pour éviter la diffusion du produit vers l'arrière (surtout à travers le septum orbitaire). Il est déconseillé de masser la région traitée pendant les 12 heures suivantes.

SITES D'INJECTION ET RAPPEL ANATOMIQUE

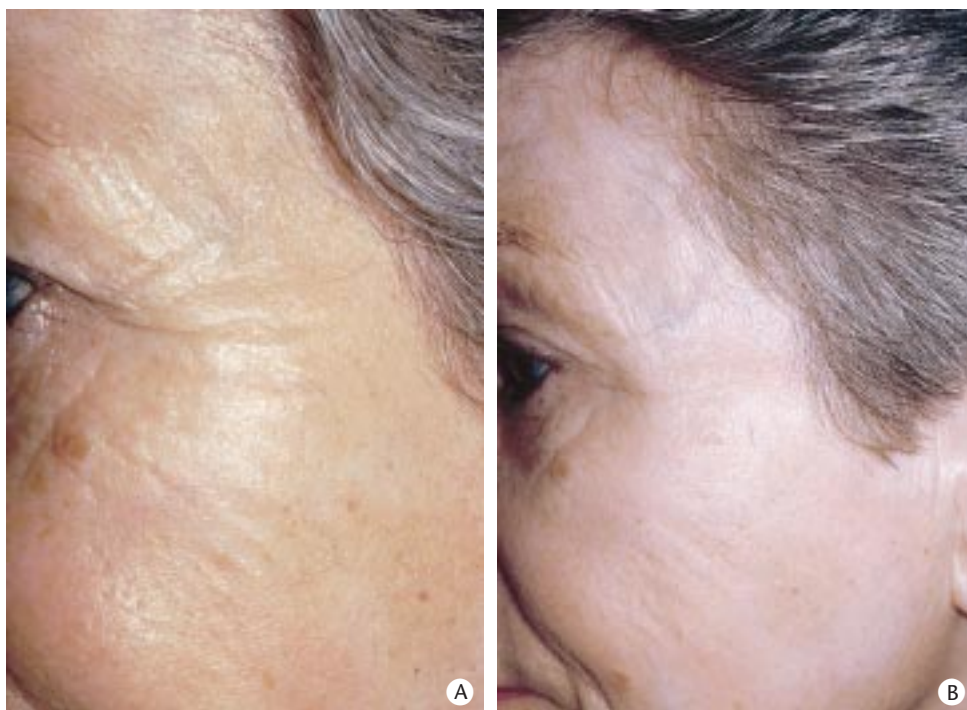
■ Rappel anatomique et fonction des muscles (fig 1)

Pour comprendre l'effet de la toxine botulique, il est nécessaire de connaître l'anatomie et la fonction des muscles traités. Le muscle frontal, responsable des rides horizontales du front, est un éleveur du sourcil. Le corrugator, l'orbiculaire médian des paupières ainsi que le procérus (ou muscle pyramidal) sont intimement intriqués ; ils provoquent l'abaissement et l'adduction du sourcil et sont responsables des rides de la glabelle. Les rides de la patte-d'oie sont dues à l'orbiculaire latéral des paupières dont l'action est l'occlusion forcée des paupières. L'orbiculaire des lèvres, responsable des rides de la lèvre, sert à l'occlusion de la bouche. Le muscle carré du menton est un dépresseur de la lèvre inférieure en bas et en dehors. La houppette du menton, responsable de la ride mentonnière, contracte et élève le menton et la lèvre inférieure. Le petit zygomatique relève la lèvre supérieure en haut et en dehors. Le grand zygomatique porte en dehors et en haut la commissure des lèvres. Le muscle triangulaire des lèvres, responsable de la ride d'amertume, est un dépresseur de la commissure en bas et en dedans. Quant au platysma ou peaucier du cou, responsable des fanons et des rides du cou, il attire en bas la peau du menton et abaisse la commissure labiale. Il peut aussi tendre et plisser la peau du cou.



1 Anatomie du visage. Gris clair : muscles releveurs ; gris foncé : muscles déprimeurs. a. Muscle frontal ; b. corrugator ; c. orbiculaire médian des paupières ; d. procérus ; e. orbiculaire latéral des paupières ; f. orbiculaire des lèvres ; g. muscle carré de menton ; h. houppes du menton ; i. releveur de l'aile du nez et de la lèvre supérieure ; j. petit zygomatique ; k. grand zygomatique ; l. muscle triangulaire des lèvres ; m. platysma ou peaucier du cou.

2 Doses moyennes de toxine utilisées le plus fréquemment (en unités). a. Zone déconseillée ; b. zone à éviter absolument.



3 Traitement de la patte-d'oie. A. Avant traitement. B. Résultat à 3 mois.

■ Sites d'injection et quantité de toxine à injecter (fig 2)

La dose totale qu'il est recommandé de ne pas dépasser par séance est de 50 U. La dilution du Botox® avec 1mL de sérum physiologique est souvent utilisée dans des zones où il faut éviter une diffusion trop importante de la toxine, comme la glabelle et la patte-d'oie. Les autres sites sont le plus fréquemment injectés avec un produit dilué à 2 mL. Il est rare d'injecter plus de 5 U par site. Mais chez l'homme, ou dans certains cas particuliers chez la femme, comme par exemple des rides glabellaires profondes, des doses un peu plus importantes peuvent être utilisées [2]. Dans cette zone, il est possible par ailleurs, lors du traitement des rides, de corriger en même temps une asymétrie préexistante des sourcils en injectant, du côté du sourcil le plus bas, 1 à 2 U de plus par site d'injection. Enfin, pour éviter des complications, il faut impérativement éviter d'injecter dans une zone s'étendant en bande à 1 cm au-dessus du sourcil et dans une zone s'étendant latéralement à 1 cm du rebord orbitaire.

Résultats et complications

RÉSULTATS

La paralysie musculaire débute entre la vingt-quatrième heure et le quatrième jour après l'injection. Ce délai est variable selon le patient et le volume du muscle injecté. Le maximum de résultat est obtenu vers le quinzième jour et dure 4 mois environ, temps au bout duquel le traitement peut être renouvelé (fig 3A, B, fig 4A, B). Il est conseillé de revoir le patient au bout de 1 mois, car en fonction du résultat sont choisies les doses ainsi que la répartition des points d'injection lors du deuxième traitement. En effet, en cas de réponse incomplète, les doses peuvent être augmentées de quelques unités. L'effet du deuxième traitement se maintient 6 mois ou plus, selon les patients. D'après certains auteurs, chez les sujets qui présentent une réponse complète, la durée du résultat est indépendante de la concentration et de la dose de toxine utilisée. Malgré la réinnervation du muscle paralysé et donc la reprise de l'activité musculaire, la fréquence du



4 Traitement des rides frontales.
A. Avant traitement.
B. Résultat à 3 mois.

traitement peut être limitée à une fois par an car les rides restent effacées au repos pendant un certain temps, et chaque nouveau traitement les atténue un petit peu plus. Enfin, les injections peuvent être renouvelées indéfiniment.

COMPLICATIONS.

Une sensation de brûlure pendant l'injection est ressentie plus ou moins intensément par les patients. En revanche, une douleur n'apparaît que si l'injection est par erreur faite trop près du périoste. Les hématomes aux points d'injection ne sont pas rares. Ils disparaissent en une dizaine de jours et sont majorés par la prise d'aspirine ou d'anticoagulants. Parmi les autres effets secondaires mineurs, on note des céphalées transitoires. Presque toutes les autres complications sont dues à une erreur de technique. Des résultats incomplets sont dus, le plus souvent, à un dosage insuffisant. En revanche, un résultat asymétrique est toujours dû à une erreur

d'injection. Au niveau du front, une injection trop basse près de l'arcade sourcilière, ou trop latérale, peut entraîner une ptôse du sourcil. Lors du traitement de la glabella, la plus redoutée des complications est la ptôse palpébrale qui survient entre le deuxième et le dixième jour, à cause de la diffusion du produit, jusqu'au muscle releveur de la paupière. Elle est en général minime, de 1 à 2 mm, et ne dure que quelques semaines. C'est aussi la seule complication pouvant être traitée. Des gouttes d'apraclonidine à 0,5 % (Iopidine®, laboratoire Alcon) sont prescrites, à la dose de une ou deux gouttes trois fois par jour, jusqu'à la disparition de la ptôse^[5]. Le traitement de la patte-d'oie peut entraîner une diplopie, un ectropion, un affaissement latéral de la paupière inférieure, un œdème des paupières et un sourire asymétrique, dus à l'atteinte du muscle petit zygomatique. Ces effets secondaires sont également dus à des sites d'injection mal choisis. Des complications peuvent apparaître aussi lorsque l'on injecte un trop grand nombre d'unités dans certaines zones : au niveau du cou, l'injection de plus de 50 U de toxine botulique risque, par diffusion au sterno-cléido-mastoïdien et aux muscles laryngés, d'entraîner une faiblesse du cou ainsi qu'une dysphagie. L'injection de plus de 4 U au total, dans l'orbiculaire des lèvres, peut gêner certains mouvements de la bouche et plus de 3 U dans chaque triangulaire des lèvres peut entraîner un sourire asymétrique ainsi qu'une bouche incontinent. Ce dernier effet peut aussi être observé lorsqu'une injection est effectuée trop proche de la ride mentonnière.

Conclusion

Les injections de toxine botulique sont efficaces pour traiter certaines rides du visage et du cou d'une manière non invasive. De nombreuses années d'utilisation sans survenue de problèmes majeurs prouvent l'innocuité du traitement. À condition de bien connaître l'anatomie des zones traitées, de respecter les indications et d'avoir une bonne technique d'injection, certains effets secondaires peuvent être évités. D'autre part, la possibilité d'obtenir d'excellents résultats, en particulier au niveau de la partie supérieure du visage, permet à ce traitement d'occuper une place de choix parmi d'autres alternatives thérapeutiques plus lourdes que le patient n'est pas toujours prêt à affronter. Pour toutes ces raisons, il est souhaitable que, dans le futur, l'indication des injections de toxine botulique pour le traitement des rides devienne officiellement reconnue, aussi bien en Europe qu'aux États-Unis.

Références

- [1] Carruthers A, Carruthers J. Treatment of glabella frown lines with clostridium botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 1992 ; 18 : 17-21
- [2] Carruthers A, Carruthers J. Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg* 1998 ; 24 : 1189-1194
- [3] Garcia A, Fulton JE. Cosmetic denervation of the muscles of facial expression with botulinum toxin. *Dermatol Surg* 1996 ; 22 : 39-43
- [4] Klein A, Mantell A. Electromyographic guidance in injecting botulinum toxin. *Dermatol Surg* 1998 ; 24 : 1184-1186
- [5] Matarasso S. Complications of botulinum A exotoxin for hyperfunctional lines. *Dermatol Surg* 1998 ; 24 : 1249-1254
- [6] Scott AB. Botulinum toxin injection in the extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980 ; 87 : 1044-1049
- [7] Simpson LL. Kinetic studies on the interaction between botulinum toxin type A and the cholinergic neuromuscular junction. *J Pharmacol Exp Ther* 1980 ; 212 : 16-21