



HAL
open science

La place de la toxine botulique dans ses indications thérapeutiques

Chama Rekik

► **To cite this version:**

Chama Rekik. La place de la toxine botulique dans ses indications thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03225480

HAL Id: dumas-03225480

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03225480>

Submitted on 12 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PROFESSIONNELLE

En vue de l'obtention du

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue par

Mlle Chama REKIK le Mercredi 28 Octobre 2020 à Amiens

-

« La place de la toxine Botulique dans ses indications
thérapeutiques »

Membres du Jury

Président : M.Saïd KAMEL

Juge et Directeur : M.Michel BRAZIER

Juge : Dr.Pierre-Louis ROUBELAT



SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



*« La volonté de gagner, l'envie de réussir,
l'envie d'atteindre votre plein potentiel...
ce sont les clés qui vous ouvriront la porte
de l'excellence personnelle ».*

Citation célèbre

Remerciements

Je souhaite adresser tous mes remerciements professionnels :

A mon directeur de thèse, Monsieur Michel BRAZIER, pour son accompagnement, ses précieux conseils et son soutien dans la rédaction de ce mémoire ainsi que tout au long de mon apprentissage.

A tous les professeurs et intervenants du l'UFR Pharma Amiens, pour la qualité de la formation que j'ai eu la possibilité de suivre durant ces années.

A toutes les personnes avec qui j'ai eu la joie de travailler tout au long de ces années. Je remercie également toutes les personnes qui par leur soutien, leurs conseils et leurs relectures ont contribué à l'écriture de cette thèse.

Je souhaite adresser tous mes remerciements personnels :

A mes parents, merci pour tout, pour l'éducation que vous m'avez apportée, pour votre soutien, vos encouragements et pour votre confiance.

A mon mari, merci pour son soutien et sa présence tout au long de la rédaction de ma thèse.

A mes 2 sœurs adorées, merci de m'avoir accompagnée, soutenue et conseillée durant toutes ces années. Unies pour la vie !

A mon grand-père Maternelle, de la où tu es aujourd'hui, tu aurais été fier de ta petite fille. Merci de nous avoir transmis les valeurs du partage, de la persévérance et d'aller chercher toujours le meilleur de nous.

A mon oncle, Kamel Masmoudi, merci pour son soutien tout au long de mon cursus universitaire.

CONFIDENTIEL

Table des matières

RÉSUMÉ.....	9
1^{ère} partie : Rappels	
I. Toxine	
botulique.....	10
I.1. Histoire et origine de la toxine.....	10
I.1.1. De la bactérie aux neurotoxines.....	10
I.1.2. Les applications thérapeutiques de la toxine botulique.....	11
I.2. Mécanisme d'action de la toxine.....	11
I.2.1. Mécanisme d'action moléculaire.....	12
I.2.2. Mécanisme d'action cellulaire.....	14
I.2.3. Explication de la réversibilité de l'effet de la toxine botulique.....	14
I.3. Molécules disponibles et produits pharmaceutiques.....	14
I.3.1. Propriétés pharmacocinétiques.....	15
I.3.2. Toxicité du produit.....	16
II. Utilisation de la toxine botulique.....	17
II.1. Modalités d'administration.....	17
II.2. Techniques d'injection.....	18
II.3. Pharmacovigilance.....	21
II.3.1. Précautions d'emploi et contre-indication.....	21
II.3.2. Effets indésirables.....	23
II.3. Indications en France.....	24
II.3.1. Le blépharospasme.....	26

II.3.2. L'hémispasme facial.....	26
II.3.3. Le torticolis spasmodique.....	27
II.3.4. L'hyperhidrose axillaire sévère.....	27
II.3.5. La spasticité.....	28
II.3.6. L'hyperactivité détrusorienne neurologique.....	29
II.3.7. Indication esthétique.....	31
2^{ème} partie : L'art de la toxine botulique en esthétique et des techniques combinées	
I. Rappel historique.....	31
II. Aspects médico-légaux.....	32
II.1. Autorisation de mise sur le marché.....	32
II.2. Conditions de prescription et de délivrance.....	33
III. La région périorbitaire.....	33
III.1. Anatomie de la région périorbitaire	33
III.1.1. Rappels anatomiques.....	33
III.1.2. Le muscle frontal.....	35
III.1.3. Les muscles abaisseurs / La glabelle.....	37
III.1.4. La zone orbitaire.....	41
III.1.5. Le sourcil et la balance musculaire frontale.....	43
III.1.6. Les autres muscles qu'il faut connaître.....	45
III.2. Effets du vieillissement sur la région périorbitaire	46
IV. Les molécules disponibles.....	48
IV.1. Les indications thérapeutiques.....	48
IV.2. Vistabel®.....	50

IV.3.	Azzalure®.....	53
IV.4.	Bocouture®.....	54
V.	Les étapes du traitement par la toxine botulique en médecine esthétique.....	56
V.1.	Consultation et analyse avec le professionnel de santé.....	57
V.2.	Reconstitution et mode d'administration.....	58
V.3.	Plan d'injection.....	61
V.4.	Le post traitement.....	62
VI.	Cas cliniques.....	65
VII.	Conclusion.....	66
VIII.	Références.....	

INTRODUCTION

La toxine botulique est une neurotoxine. A ce jour, elle est considérée comme le poison le plus toxique et le plus puissant au monde, comme cinq fois plus active que la toxine tétanique. Sa dose fatale est extrêmement faible. En effet, la mort d'un adulte (70 kg) peut être entraînée par l'ingestion entre 0,1 et 1 microgramme pour la toxine botulique de type A (2). Du fait de cette extrême toxicité, la toxine botulique peut constituer des armes biologiques (20).

Les différentes utilisations de la toxine botulique en thérapeutique ont incité la réalisation et la mise en place de plusieurs études mais aussi des études en cours.

On distingue aujourd'hui sept sérotypes de cette neurotoxine (A, B, C, D, E, F et G) associées à des protéines protectrices non toxiques. Les neurotoxines forment un complexe appelé toxine botulique. Parmi elles, seules les toxines de type A et B sont employées en thérapeutiques.

Après quelques rappels sur la neurotoxine, nous nous intéressons à l'histoire, l'origine de cette toxine non seulement chez l'homme mais également chez les animaux ainsi que ses propriétés. Pour finir, nous évoquerons la toxine dans ses différentes indications aussi bien en thérapeutiques qu'en esthétique.

1^{ère} partie : Rappels

I. Toxine botulique

I.1. Histoire et origine de la toxine

La toxine botulique (ou botulinique) est une toxine secrétée par *Clostridium botulinum*, lors de sa germination. A la suite d'une épidémie de botulisme ou « poison de la saucisse », le Dr Kerner suggère d'utiliser d'infimes quantités de ce poison pour traiter des pathologies caractérisées par une hyperactivité motrice.

I.1.1. De la bactérie aux neurotoxines

Émile Pierre Marie van Ermengem (1851-1932) est un bactériologiste belge connu pour avoir, en 1895, réussi à isoler le germe *Clostridium botulinum*, la bactérie responsable du botulisme, à partir d'un morceau de jambon qui avait intoxiqué trois personnes. C'est la bactérie responsable du botulisme (toxi-infection alimentaire généralement contractée lors de la consommation de conserves et responsable de paralysies musculaires).

Elle produit une toxine qui est une protéine dont les propriétés neurotoxiques en font le plus puissant poison connu (40 millions de fois plus que le cyanure). La toxine est thermolabile mais résistante aux acides et aux sucs digestifs. C'est au début du XIX^{ème} siècle qu'un médecin allemand, le Dr Kerner donne la première description clinique du botulisme. Il décrit un état de paralysie généralisée chez des patients victimes d'intoxication alimentaire consécutive à l'ingestion de charcuteries, état qu'il attribue à la présence d'une bactérie productrice de toxine : *Clostridium botulinum*.

Plus d'un siècle plus tard, en 1946, le Dr Schwantz, biologiste américain parvient à isoler la toxine botulique sous forme cristalline dont on dénombre à l'heure actuelle sept stéréotypes (A, B, C1, D, E, F et G).

I.1.2. Les applications thérapeutiques de la toxine botulique

La première application thérapeutique de la toxine botulique apparaît dans les années 1980 avec le Dr Scott, ophtalmologiste américain, qui met en évidence l'intérêt des injections de toxine botulique comme traitement non chirurgical du strabisme. (1)

La FDA (Food and Drug Administration) approuve l'utilisation de la toxine botulique de type A dans le traitement du strabisme, de l'hémispasme facial et du blépharospasme.

I.2. Mécanisme d'action de la toxine

Les neurotoxines botuliques sont constituées de protéines de 1300 acides aminés, produites par la bactérie *Clostridium botulinum*. Les neurotoxines botuliques sont les endopeptidases à zinc, c'est à dire des enzymes capables de couper des protéines. Les protéines sont la WAMP / synaptobrévine, la SNAP25 et la syntaxine. Les 3 protéines sont appelées : Complexe SNARE. Elles sont impliquées dans la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane des cellules neuronales. Ainsi, la SNAP25 est coupée par les neurotoxines de type A, E et C. La WAMP / synaptobrévine est la cible des neurotoxines B, D, F et G. La neurotoxine de type C attaque aussi la syntaxine.

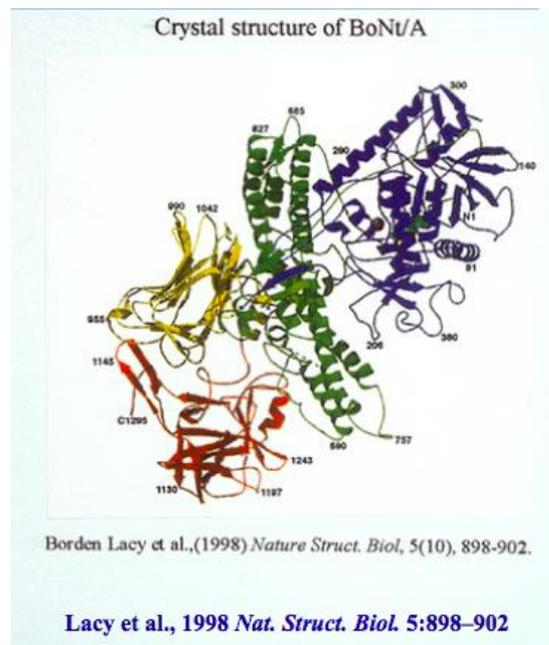


Figure 1 : Caractéristiques pharmacologiques de la toxine

I.2.1. Mécanisme d'action moléculaire (3)

En temps normal, une cellule musculaire est stimulée lorsqu'elle reçoit un signal. Ce signal est transmis sous la forme d'un potentiel d'action qui migre le long d'un neurone : on parle d'influx nerveux.

Au niveau de la synapse nerveuse, des vésicules d'acétylcholine fusionnent avec la membrane du neurone pour relâcher des molécules d'acétylcholine dans le milieu. Les cellules musculaires entrent en contraction tant que ces récepteurs membranaires reçoivent des molécules d'acétylcholine.

La toxine botulique agit au niveau périphérique en inhibant la libération d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine au niveau de la plaque motrice. Les récepteurs à

l'acétylcholine des fibres musculaires restent donc vides. Ce qui engendre une paralysie flasque.

Il faut noter que la toxine n'agit que sur la libération du neuromédiateur sans affecter les autres modes de libération, que sont le transport membranaire et la libération calcique dépendante. Que la toxine soit ingérée ou injectée en périphérie, son action reste limitée au système nerveux périphérique par le fait qu'elle ne franchit pas la barrière hémato-méningée.

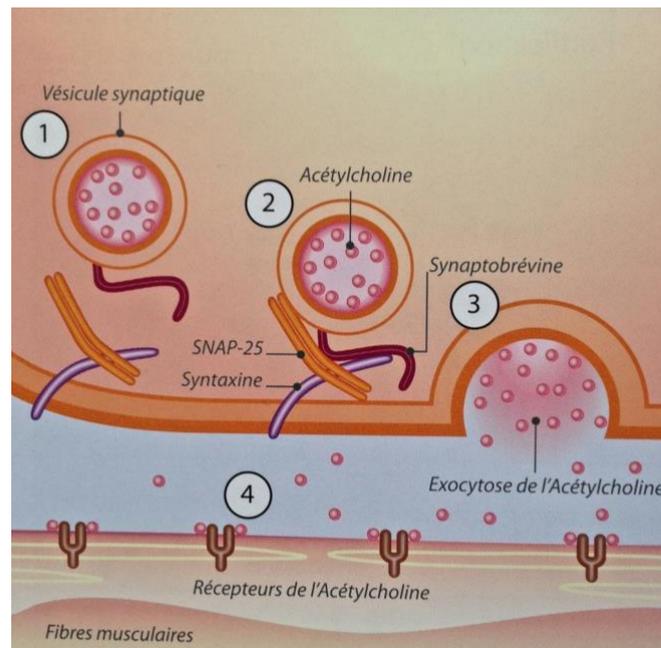


Figure 2 : Mécanisme d'action de la toxine botulique de type A

Secrétée par *Clostridium botulinum*, la toxine botulique est un polypeptide à 2 chaînes reliées par un pont disulfure :

- La chaîne lourde qui lie la molécule de toxine sur le récepteur neuronal ;
- Et la chaîne légère qui est une protéase qui attaque le complexe SNARE, empêchant les vésicules d'acétylcholine de fusionner à la membrane présynaptique pour libérer l'acétylcholine dans l'espace synaptique.

Une fois fixée de façon irréversible sur le récepteur neuronal via sa chaîne lourde, la neurotoxine est internalisée par endocytose (processus au cours duquel la membrane d'une cellule enveloppe et absorbe une particule). Rupture du pont disulfure avec translocation de la chaîne légère. Et la toxine botulique encapsulée dans un endosome est migrée dans le cytoplasme du neurone.

La chaîne légère de la toxine botulique, quant à elle, détériore les 3 protéines impliquées dans l'exocytose.

Conséquence la fusion des vésicules avec la membrane est bloquée et donc le muscle ne se contracte pas.

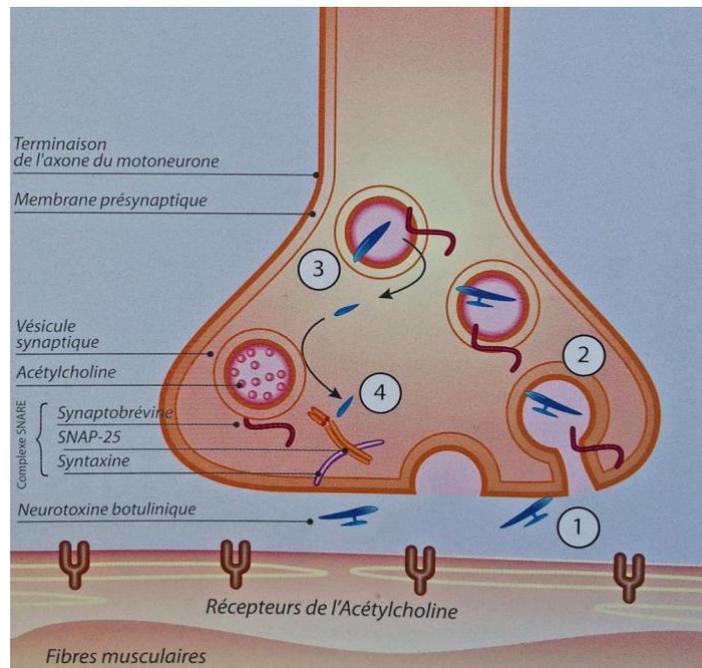


Figure 3: Mécanisme de l'inhibition de la neurotransmission par la toxine botulique

I.2.2. Mécanisme d'action cellulaire

Sur le plan cellulaire, le blocage de la libération d'acétylcholine est responsable du relâchement et de l'atrophie des fibres musculaires striées. La toxine botulique, au niveau des muscles hyperactifs, entraîne donc une faiblesse musculaire locale. Cet effet est à l'origine de son utilisation thérapeutique.

Mais le détail du processus par lequel les muscles récupèrent après une injection de toxine botulique reste inconnu.

I.2.3. Explication de la réversibilité de l'effet de la toxine botulique

Bien que la jonction neuromusculaire soit inactivée de façon permanente, elle n'est pas détruite. Il en est donc de même pour les terminaisons synaptiques.

Le clivage du complexe protéique est irréversible, mais les changements induits par l'utilisation de la toxine botulique comprennent des terminaisons nerveuses axonales sur le muscle cible, et la régénération de plaques motrices.

L'interruption de la fonction musculaire intervient en 24 heures à 2 jours. Elles donnent naissance à de nouvelles synapses, une à deux semaines après l'injection. La récupération demande en moyenne 14 semaines.

Ces phénomènes expliquent la réversibilité d'action de la toxine, nécessitant la répétition des injections.

I.3. Molécules disponibles et produits pharmaceutiques

A ce jour, il existe quatre types de toxine botulique ayant une autorisation de mise sur le marché en France. Il s'agit :

D'une toxine botulique de type B :

- Neurobloc® commercialisée par les Laboratoires Eisai et n'est indiquée que dans le traitement de la dystonie cervicale (torticolis spasmodique). Il ne doit pas être administré chez les patients connus pour présenter d'autres maladies neuromusculaires (exemple : sclérose latérale amyotrophique ou neuropathie périphérique) ou des troubles de la jonction neuromusculaire (myasthénie).

Et de trois toxines botuliques de type A :

- Botox® commercialisée par les Laboratoires Allergan ;
- Dysport® commercialisée par les Laboratoires Ipsen;
- Et Xeomin® commercialisée par les Laboratoires Merz.

Possédant les mêmes indications, ces trois toxines botuliques Botox®, Dysport® et Xeomin® présentent la particularité d'être dosées en unités différentes.

I.3.1. Propriétés pharmacocinétiques

En raison de la nature du produit, aucune étude cinétique n'a été conduite chez l'homme. Il y aurait peu de distribution systémique après administration de doses thérapeutiques.

La voie d'administration est intramusculaire stricte ou intradermique stricte suivant l'indication

La toxine extraite de la bactérie se stabilise promptement et fermement aux muscles et, lors d'injections délimitées dans un groupe musculaire donnée, poursuit à agir sur une période continue. On peut donc réfléchir qu'après une introduction spécifique de doses très faibles, très peu de produit passe dans la circulation sanguine susceptible de produire un effet systémique. La toxine est rapidement dégradée et éliminée de la circulation pour se fixer sur les fibres nerveuses terminales et autres sites cellulaires.

Des études ont été réalisées en marquant la toxine. Lorsque le produit est injecté dans le muscle jumeau de rat, la radioactivité locale décline rapidement de telle façon que seulement 5% de la radioactivité persiste après 24 heures. La radioactivité n'apparaît pas au-delà de dix millimètres du chemin de l'aiguille. Des observations comparables ont été faites lors d'injections réalisées dans la partie supérieure de la paupière de lapin. On ne retrouve dans les urines que 7% du produit intact.

Cette toxine n'agit pas au niveau central du fait qu'elle ne semble pas pouvoir franchir la barrière hémato-encéphalique. D'après des études menées sur des souris avec de la toxine non purifiée, seule l'injection de doses massives est à l'origine de la présence de toxine résiduelle dans la circulation sanguine, avec passage à travers la barrière hémato-encéphalique.

Les résultats optimaux de la toxine botulique sont visibles à partir de deux semaines après l'injection, même s'il peut être plus précoce (jusqu'à 72 heures post injection). Cette propriété est caractéristique du produit. En effet, la liaison de la toxine botulique aux muscles a été montrée dans les 30 minutes suivant l'injection.

Pour finir, il faut noter qu'il n'existe aucun antidote à la toxine botulique.

I.3.2. Toxicité du produit

Les neurotoxines botuliques sont les toxines les plus violentes existantes. Après injection, la dose létale est comprise entre 0,1 et 1 µg. Il a été confirmé qu'1 g de toxine propagé et inhalé, pourrait tuer plus d'un million de personnes.

La toxicité résulte des divers paramètres qui sont la voie d'administration et l'espèce contaminée : les toxines sont moins efficaces par voie orale, et la souris et le cobaye sont les deux animaux les plus vulnérables.

I.3.2.1. Toxicité aiguë

La dose létale n'a jamais été exprimée chez l'homme mais en supposant que celui-ci soit aussi sensible à la toxine que le singe, et en extrapolant les résultats de diverses précédentes études sur la dose létale 50 chez le singe ou la souris, la dose létale 50 chez l'homme est de 70 kg, par voie intramusculaire, serait comprise entre :

- 2100 et 2800 mU Allergan
- Et 6200 et 8400 mU Speywood.

Alors que l'autorisation de mise sur le marché limite la dose maximale de toxine botulique administrée chez l'homme par voie intramusculaire à :

- 360 mU Allergan
- Et 1600 mU Speywood

I.3.2.2. Toxicité à long terme

On différencie 2 types de toxicité à long terme :

- Toxicité au niveau du point d'injection :

La toxicité à long terme de la toxine botulique au niveau du site d'injection est encore mal illustrée. Après de multiples injections, des fibroses ont été détectées. Des atrophies musculaires locales ont été soulignées.

- Toxicité immunologique :

A long terme, l'effet secondaire majeur de la toxine botulique est la manifestation de réaction immunologique par production d'anticorps antitoxine A. Après le début d'administration de la toxine botulique, plusieurs cas de patients résistants ont été corrélés à l'existence d'anticorps antitoxine A dans leur sérum. Cette supposition a été

affirmée par l'efficacité de la toxine botulique B chez ces patients résistants à la toxine A et détenant des anticorps anti-A.

II. Utilisation de la toxine botulique

II.1. Modalités d'administration

La toxine botulique doit être administrée dans le cadre d'une prise en charge globale multidisciplinaire par des médecins spécialistes (neurologue, pédiatre, chirurgien orthopédiste, urologue...) ayant déjà une bonne expérience de l'utilisation de la toxine et avec un plateau technique adapté.

Il est important de ne pas utiliser la toxine botulique après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois. A conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Ne pas congeler.

Les doses de toxines ne sont pas interchangeables.

La voie d'administration est intramusculaire stricte ou intradermique stricte suivant l'indication.

Un anesthésiant local peut être appliqué avant l'injection de toxine botulique pour assurer une intervention plus confortable et quasi-indolore pendant l'injection. D'autres techniques comme le pincement de la peau et du muscle sous-jacent, ensuite introduire lentement l'aiguille de manière oblique, injecter le produit, peuvent aussi réduire la sensation d'inconfort.

L'injection de toxine botulique ne pourra pas être réalisée en cas d'infection urinaire. Celle-ci doit être traitée en priorité et l'injection reportée.

Il est recommandé de ne pas réaliser une injection de toxine botulique chez un patient sous anticoagulant oral. L'attitude vis-à-vis des antiagrégants plaquettaires est définie par la recommandation des bonnes pratiques de la Haute autorité de santé (HAS) concernant la prise en compte des risques thrombotiques et hémorragiques lors de l'intervention.

Après désinfection de la peau, la dose de toxine botulique diluée est injectée à l'aide d'une aiguille stérile de calibre adapté au muscle à injecter.

En dehors de douleurs au point d'injection, aucune complication n'a été rapportée dans les suites immédiates d'une injection de Toxine botulique. Il n'est donc pas nécessaire de mettre en place une surveillance immédiate après l'intervention.

La traçabilité de la toxine injectée, de la dose totale injectée ainsi que de la dose injectée par muscle, du numéro de lot, ainsi les informations sur la dilution sont fortement recommandées.

II.2. Techniques d'injection

Le Botox®, Dysport® et Xeomin® sont les 3 spécialités de toxine disponibles en France, leurs conditionnements sont les suivants :

- Botox® 50, 100 ou 200 Unités ;
- Dysport® 300 ou 500 Unités ;
- Et Xeomin® 50 ou 100 Unités.

La posologie varie en fonction de l'indication et de l'âge du patient. Il convient au médecin expert de déterminer la dose qui appropriée pour traiter le patient.

La reconstitution de la toxine botulique, poudre pour solution injectable est réalisée à l'aide d'un solvant : une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9%, en suivant des tables de dilution (tableau 1 et tableau 2).

Solvant ajouté*	Dose obtenue (unités par 0,1mL)
0,5 mL	20 U
1 mL	10 U
2 mL	5 U
4 mL	2,5 U
8 mL	1,25 U

*Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9%.

Tableau 1 : Dilution du Botox® 100U et Xeomin® 100U (Vidal©).

Solvant ajouté*	Dose obtenue (unités par 0,1mL)
1 mL	50 U
2mL	25 U
2,5 mL	20 U
3 mL	16 U
4 mL	12 U

*Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9%.

Tableau 2 : Dilution de Dysport® 500U (Vidal©).

Il est recommandé de nettoyer à l'alcool la partie du bouchon en caoutchouc du flacon avant de le percer. Il faut utiliser une aiguille stérile de 23 ou 25 Gauge.

Il est important de ne pas agiter fortement, ni chauffer la solution lors de la reconstitution, et de ne pas, lors de dilution, introduire de bulles d'air qui sont susceptibles de diminuer l'activité biologique de la toxine botulique.

Le Botox® et le Dysport® doivent être conservées au réfrigérateur entre +2° et +8°. Le Xeomin®, quant à lui, peut être conservé à température ambiante.

Après dilution, la toxine doit être utilisée dans un délai de quatre heures à température ambiante.

Les doses recommandées par muscle diffèrent entre les recommandations de l'AFSSAPS et celles du Vidal©.

L'AFSSAPS, par exemple, proposent dans les 3 différents groupes de muscles selon leur taille, 3 doses maximales qui sont les suivantes :

	Botox® Unités Allergan	Dysport® Unités Speywood
Muscles de grande taille : triceps sural	400	1 000
Muscles de taille moyenne : fléchisseur radial du carpe	100	300
Muscles de petite taille : interosseux	20	50

Tableau 3 : Botox® et Dysport®, les doses recommandées par muscle (AFSSAPS).

Contrairement au Vidal©, qui proposent des doses plus faibles sur les mêmes muscles :

	Botox® Unités Allergan	Dysport® Unités Speywood	Xeomin® Unités DL50
Soléaire	50 à 200 U ; 2 à 4 sites	250 à 750 U ; 1 à 2 sites	—
Gastrocnémien chefs médial et latéral	50 à 200 U ; 2 à 4 sites	250 à 750 U ; 1 à 2 sites	—
Grand palmaire	15 à 60 U ; 1 à 2 sites	150 U ; 1 site	25 à 100 U ; 1 à 2 sites
Adducteur du pouce	20 U ; 1 à 2 sites	—	5 à 30 U ; 1 site
Long fléchisseur propre du pouce	20 U ; 1 à 2 sites	—	10 à 50 U ; 1 site

Tableau 4 : Botox®, Dysport® et Xeomin®, les doses recommandées par muscle (Vidal©).

A noter que Xeomin® ne possédant actuellement l'AMM que pour le blépharospasme, le torticolis spasmodique et la spasticité des membres supérieurs avec flexion du poignet après un accident vasculaire cérébral.

Chez les patients ayant des comorbidités ou une masse musculaire moins importante, il est recommandé d'utiliser des doses initiales plus faibles lors de la première injection.

Il est également recommandé de faire un suivi post injection pour évaluer en permanence les résultats de l'injection (entre trois et six semaines après la première injection).

La répétition des injections se justifie par l'effet transitoire de la toxine. Un délai minimum de trois mois doit être respecté entre chaque injection et le renouvellement de l'intervention sera évaluée en fonction de la tolérance et des bénéfices, avec nouvelle discussion des doses et du choix des muscles à injecter.

Il n'y a pas de contre-indication à la répétition des injections tant que les effets bénéfiques sont observés après chaque intervention.

II.3. Pharmacovigilance

II.3.1. Précautions d'emploi et contre-indication (Vidal©)

II.3.1.1 Précautions d'emploi :

L'injection doit être réalisée par un médecin spécialiste ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine botulique dans les indications prévues par l'autorisation de mise sur le marché.

Entre deux injections, un intervalle minimum est à respecter du fait de la survenue possible d'une réaction immunitaire. Les anticorps dirigés contre la toxine botulique sont susceptibles de réduire l'efficacité du traitement et donc une résistance au traitement, d'où la nécessité, par mesure de prudence, d'un délai minimum de 3 mois entre deux séances.

Pour le traitement des patients de plus de 70 ans, il est recommandé d'utiliser des doses inférieures aux doses indiquées, mais aucune recommandation n'existe à l'heure actuelle quant à la dose à administrer.

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients en insuffisance hépatique ou rénale chronique. Cependant les caractéristiques pharmacodynamiques n'indiquent pas de nécessité d'adaptation de la dose.

L'existence d'antécédents d'atteinte neurogène de la face (paralysie faciale, polyradiculonévrite...) nécessite lors de la première injection, d'utiliser des doses égales au quart de la dose recommandée.

Les patients souffrants de blépharospasme peuvent avoir été sédentaires pendant un très long moment. En conséquence, lors d'un traitement par la toxine botulique, il est nécessaire de leur conseiller une reprise d'activité progressive.

Chez les patients souffrants de troubles neurologiques incluant des difficultés de déglutition, le traitement devra être utilisé sous le contrôle d'un médecin spécialiste et uniquement si le bénéfice du traitement l'emporte sur le risque. Les patients ayant des antécédents de dysphagie et de pneumopathie d'inhalation doivent être traités avec la plus grande précaution.

Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, ces spécialités sont à employer avec prudence chez les personnes présentant des troubles de la coagulation et chez les patients recevant un traitement par anticoagulant.

II.3.1.2. Contre-indications :

La toxine botulique est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la toxine botulique ou aux autres excipients ;
- Maladies de la jonction musculaire (myasthénies et syndrome de Lambert-Eaton) ;
- Grossesse et allaitement : il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la toxine botulique lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de la toxine botulique est déconseillée pendant la grossesse. Cet élément ne constitue pas l'argument pour conseiller une interruption systématique de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale soigneuse.

L'innocuité de l'utilisation de la toxine botulique chez la femme allaitante n'a pas été démontrée. En conséquence l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement.

- Infections ou inflammations aux sites d'injection ;
- Association déconseillée avec les aminosides ou les curares par risque de potentialisation de l'effet de la toxine ;
- Association avec d'autres médicaments tels que les polymyxines, tétracyclines, lincomysines et des myorelaxants (notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques d'asthénie et de faiblesse musculaire liés à l'emploi de cette association médicamenteuse, pouvant rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines).

II.3.2. Effets indésirables (Vidal©)

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Généralement, les effets indésirables se manifestent au cours de la première semaine suivant le traitement et sont de nature transitoire. Ils sont dus à la substance active (indépendants du site d'injection), à la technique d'injection (dépendants du site d'injection) ou aux deux.

II.3.2.1. Effets indésirables indépendants de l'indication (12) :

Ces effets indésirables peuvent être classés selon qu'ils sont liés à l'injection, à la classe, à la diffusion de la toxine ou aux réactions d'hypersensibilité. Ces effets sont transitoires et disparaissent en quelques semaines.

Effets indésirables liés à l'injection : Des douleurs localisées, une inflammation, une sensibilité, un œdème, un érythème, un gonflement, un prurit, une infection localisée, un hématome, des paresthésies, une hypoesthésie, un saignement et/ou des ecchymoses peuvent apparaître. La douleur liée à la piqûre et/ou à l'anxiété peut induire une réponse vagale, avec hypotension transitoire, acouphène, nausée et syncope.

Effets indésirables liés à la classe : Une faiblesse musculaire localisée est un effet pharmacologique attendu de la toxine botulique de type A.

Effets indésirables liés à la diffusion de la toxine : Très rarement rapportés, une faiblesse musculaire excessive, dysphagie, pneumopathie d'inhalation avec issue fatale dans certains cas.

Effets indésirables liés aux réactions d'hypersensibilité : Des réactions d'hypersensibilité graves et/ou immédiates incluant des chocs anaphylactiques, une maladie sérique, une urticaire, un œdème des tissus mous et une dyspnée ont été rarement rapportés. Certaines de ces réactions ont été décrites à la suite d'injection de toxine botulique de type A conventionnelle soit seule, soit en association avec d'autres agents connus pour causer des réactions similaires.

II.3.2.2. Effets indésirables dépendants de l'indication (12) :

Les effets secondaires sont classés dans les catégories suivantes, en fonction de leur fréquence : très fréquents, fréquents, peu fréquents, rares, très rares.

Le traitement du torticolis spasmodique peut causer une dysphagie d'intensité variable avec un risque de fausses routes nécessitant une intervention médicale. La dysphagie peut persister 2 à 3 semaines après l'injection. Un cas de dysphagie persistant jusqu'à cinq mois a été rapporté.

Dans le traitement du blépharospasme et du spasme hémifacial, ont été rapportées les manifestations suivantes : céphalées, ptosis, sécheresse oculaire, fatigue, faiblesse musculaire, paralysie faciale, dysphagie avec possibilité de sécheresse buccale.

Dans le traitement de la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs chez l'adulte, les effets indésirables suivants ont été rapportés : céphalées, hypoesthésie, dysphagie avec possibilité de sécheresse buccale et nausée, faiblesse musculaire accompagnée ou pas de douleur au niveau des extrémités, myalgie, une insomnie, un prurit, éruption cutanée.

Dans le traitement de l'hyperhidrose axillaire, ont été observés les effets secondaires suivants : Une augmentation de la transpiration autre qu'axillaire a été rapportée chez 4,5% des patients dans le mois suivant l'injection, sans corrélation avec les sites anatomiques affectés. Ces effets disparaissent chez approximativement 30% des patients dans les 4 mois suivant l'injection.

II.3. Indications en France

La toxine botulique développée initialement à des fins guerrières est devenue une arme thérapeutique importante en neurologie et ses indications se sont considérablement développées en plus de 25 ans. Depuis son utilisation princeps, les indications de la toxine botulique se sont élargies (tableau 1). Et c'est dans le domaine de la neurologie que l'on compte le plus grand nombre d'indications.

La toxine est le traitement de première intention de la dystonie focale de l'adulte, elle est essentielle dans le traitement médical du blépharospasme, de l'hémispasme facial, du torticolis spasmodique, de l'hyperhidrose axillaire sévère et de la spasticité, mais ses effets dépassent largement le cadre de l'AMM.

Dystonies focales	Blépharospasme Dystonies oro-mandibulaires Torticolis spasmodique Dystonie laryngée (dysphonie spasmodique) Dystonie des membres Crampes taches dépendantes Autres dystonies focales
--------------------------	--

Autres mouvements involontaires	Hémispasme facial Tremblements des membres, tête, voix Myoclonies vélopalatines Tics Nystagmus Myokimies
Autres contractions	Spasticité Contractions musculaires douloureuses Strabisme Bruxisme et syndrome de l’articulation temporo-mandibulaire Bégaiement Céphalées de tension / Migraines Contractures paravertébrales lombaires Radiculopathies avec contractures musculaires Syndrome douloureux myofacial Achalasie (contracture du sphincter bas-oesophagien) Contracture du muscle constricteur inférieur du pharynx Contracture du sphincter d’Oddi Vessie spastique, dyssynergie vésico-sphinctérienne Anisme – Vaginisme
Autres indications	Ptosis thérapeutique Hyperlacrymation Hypersialorrhée Hyperhidrose Fissure anale Constipation Médecine esthétique (Rides, asymétrie faciale) Tennis Elbow

Tableau 5: Applications clinique de la toxine botulique selon Jankovic (13).

II.3.1. Le blépharospasme

Le blépharospasme est une forme localisée de dystonie se manifestant par des contractions répétées et involontaires des muscles orbiculaires des paupières, sourciliers et intersourciliers.

Cette maladie se présente sous plusieurs formes, de gravité variable. Elle peut toucher un seul côté appelé l'hémispasme facial ou les deux côtés.

Le blépharospasme peut être isolé, ne concernant que les muscles des paupières, ou associé à une contracture d'autres muscles de la face appelé le « syndrome de Meige » ou d'autres parties du corps réalisant des « dystonies généralisées ».

La cause du blépharospasme reste encore inconnue. Elle atteint, en général, les adultes de 50 à 70 ans, avec une prédominance féminine.

L'évolution de la maladie, en l'absence de traitement, peut provoquer un handicap personnel et pour la vision.

II.3.2. L'hémispasme facial

L'hémispasme facial est une affection périphérique non dystonique, il est dû à un dysfonctionnement du 7^{ème} nerf crânien (nerf facial) et/ou de la zone du cerveau le contrôlant (centre ou noyau). Cette affection se caractérise par des contractions musculaires involontaires, indolores, rapides d'un côté du visage par le nerf facial (front, sourcils, paupières, commissure labiale). La maladie débute par des contractions tonico-cloniques de l'orbiculaire de l'œil, puis s'étend progressivement aux muscles faciaux inférieurs (muscle zygomatique, orbiculaire des lèvres...). Ces spasmes peuvent être causés par une courbure d'une artère qui appuie ou comprime sur le nerf crânien du visage.

L'hémispasme facial touche les deux sexes, mais est plus fréquent chez les femmes d'âge moyen (50 ans) et/ou les femmes âgées (70 ans).

Injectée dans les muscles atteints, la toxine botulique est aujourd'hui le traitement de choix pour l'hémispasme facial. La durée du traitement est de 3 à 4 mois, il est donc recommandé de renouveler le traitement à intervalles réguliers.

De nombreuses études scientifiques ont démontrées l'efficacité de la toxine botulique de type A à court et à moyen terme dans le traitement de l'hémispasme facial.

II.3.3. Le torticolis spasmodique

Le torticolis spasmodique, appelé également la dystonie cervicale, est une maladie rare.

Cette dystonie cervicale est caractérisée par des contractions musculaires anormales et involontaires au niveau des muscles du cou, qui peut entraîner une position anormale de la tête. Cette déviation peut être tonique et/ ou clonique.

Cette maladie rare touche environ trois personnes sur 10 000 selon l'association des malades atteints de dystonie. Elle touche aussi bien les hommes que les femmes, de n'importe quelle tranche d'âge. Mais elle est plus fréquente après 50 ans.

Le traitement de référence du torticolis spasmodique consiste à pratiquer des injections à une dose infime de toxine botulique dans les muscles du cou et des épaules concernés.

Ces injections vont entraîner une paralysie des muscles « hyperactifs » et réduire les mouvements ou inclinaisons de la tête.

La durée de l'effet est généralement entre 2 à 3 mois.

II.3.4. L'hyperhidrose axillaire sévère

La transpiration est un phénomène naturel. Mais il est difficile de définir clairement la différence entre une transpiration naturelle et une transpiration excessive.

Dans nos sociétés modernes, la transpiration n'entre pas dans les normes esthétiques et d'hygiène et peut devenir source de complexes quand elle est excessive.

L'hyperhidrose est une pathologie qui se traduit par une production excessive de sueur par les glandes sudorales dépassant les besoins de la thermorégulation.

Touchant les femmes et les hommes de tout âge, l'hyperhidrose axillaire est l'indication la plus étudiée dans le traitement par la toxine botulique.

Les injections de toxine botulique de type A est indiquée en deuxième intention pour l'hyperhidrose axillaire sévère, après les antiperspirants topiques.

La chirurgie, quant à elle, est indiquée en dernier recours en cas d'échec des deux précédents traitements ou en complément des injections de toxine botulique de type A en cas d'échec du traitement.

II.3.5. La spasticité

La spasticité est une pathologie complexe, tant en termes d'évaluation que le traitement.

D'après Lance en 1980 : « La spasticité est un désordre moteur caractérisé par une augmentation du réflexe tonique d'étirement sensible à la vitesse et une augmentation des réflexes ostéo-tendineux ».

On déduit que cliniquement la spasticité est identifiée comme la résistance passive à l'étirement d'un muscle, la vitesse d'étirement augmente avec la résistance. Elle peut être souvent accompagnée de contractions involontaires d'un muscle ou un groupe de muscles, de spasmes en flexion et en extension et est parfois douloureuse.

C'est une des trois composantes du syndrome pyramidal, qui inclut un déficit sensoriel et perte de la motricité volontaire.

Actuellement, la spasticité est comptée le seul symptôme accessible aux thérapeutiques pharmacologiques, physiques ou chirurgicales.

La spasticité est fréquente, tandis que la spasticité sévère reste moins répandue.

Les indications de la toxine botulique étaient initialement réservées à la spasticité du membre supérieur chez l'adulte et au pied équin chez l'enfant. Au vu des données de la littérature, ces indications ont été ensuite élargies .

La spasticité est un trouble moteur qui peut être traité par la toxine botulique. Chez l'adulte, les principales études ont été menées auprès de patients hémiplegiques après accident vasculaire cérébral, qui coïncident sur l'efficacité de la toxine botulique à réduire l'hypertonie musculaire et augmenter les amplitudes articulaires (14).

Concernant la posologie de la toxine botulique, elle doit être exacte. Et le nombre de sites d'injection doit être adapté à chaque individu en fonction de la sévérité de l'atteinte, de la taille, du nombre de muscles impliqués, de la présence d'une faiblesse musculaire localisée et la réponse du patient au traitement précédent.

Cliniquement, une amélioration de l'hypertonie musculaire est observée à partir de la deuxième semaine qui suivent la séance d'injection. Le résultat clinique est optimal généralement quatre à six semaines après les injections.

Lors d'une nouvelle séance d'injection, l'intensité et le type de spasticité musculaire peuvent amener à adapter la dose de toxine botulique administrée et le choix des muscles à injecter.

Ainsi pour rendre possible une correction des symptômes, le traitement par des injections de toxine botulique doit être associé à des mesures de prise en charge globale complémentaires de type neurostimulation et kinésithérapie.

II.3.6. L'hyperactivité détrusorienne neurologique

L'incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN) est caractérisée par « la présence de contractions vésicales anormales non inhibées, involontaires ou enclenchées lors de la phase de remplissage de la vessie, d'origine neurologique et responsables de fuites urinaires». Elle est souvent constatée en cas d'atteinte neurologique centrale, particulièrement en cas de lésions médullaires et de sclérose en plaques.

L'incontinence urinaire et les symptômes qui en résultent tels que l'impériosité mictionnelle ou « urgenturie » ont une incidence très importante sur la qualité de vie des patients avec impact sur la fonction sexuelle, ses activités sociales et familiales. En outre, elle peut faire l'objet de complications engageant le pronostic vital.

La prise en charge de l'hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN) associe autosondage et traitement pharmacologique de l'HDN ou chirurgie.

L'autosondage aide à faire une évacuation complète de la vessie. Le traitement pharmacologique, de première intention, par anticholinergiques à une action contre l'origine de l'incontinence et contribue à anticiper les risques de complications sur le haut appareil urinaire en atténuant les pressions endovésicales au cours du remplissage.

En cas d'échec aux traitements anticholinergiques et dans certains cas cliniques, il est indispensable d'avoir recours à la chirurgie urologique (l'entérocystoplastie particulièrement).

Chez les patients blessés médullaires et chez les patients ayant une sclérose en plaques et utilisant l'autosondage comme mode de miction, les injections précises de toxine botulique de type A ont confirmé leur efficacité dans la prise en charge de l'incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN) ne répondant pas de manière adéquate aux traitements anticholinergiques (après 3 mois de traitement).

Après échec ou intolérance aux anticholinergiques, la toxine botulique de type A est par conséquent le traitement de deuxième intention et peut être considérée comme une alternative aux patients non répondeurs et qui présentent des nombreux problèmes d'efficacité et de tolérance.

Les injections sont effectuées dans le détrusor et la dose injectée est distribuée en plusieurs sites d'injection comme le démontre le schéma ci-dessous.

Les injections de toxine botulique de type A sont réalisées après instillation d'anesthésie locale dans la vessie puis drainage ou sous anesthésie générale.

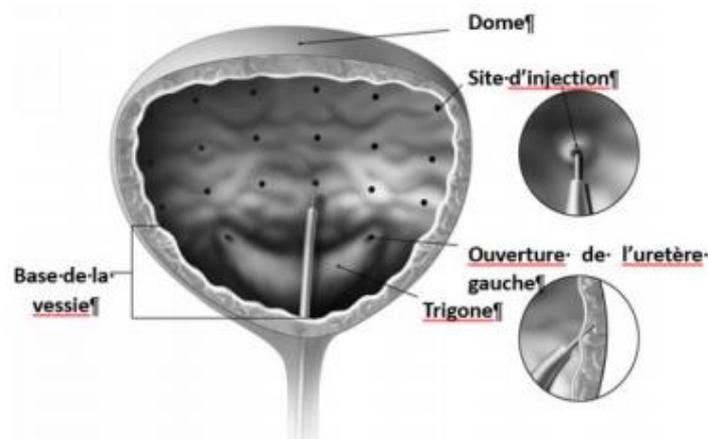


Figure 4 : Sites d'injections de la toxine botulique de type A au niveau du détrusor (Vidal©)

Les résultats sont visibles à partir de la deuxième semaine après les injections de toxine botulique de type A. La durabilité du traitement est d'environ six à neuf mois en fonction des indications.

II.3.7. Indication esthétique

A partir de la trentaine, la peau perd son élasticité et la contraction quotidienne répétée de certains muscles faciaux conduit inexorablement à la formation de rides : ce sont les fameuses rides d'expression.

L'injection d'infimes doses de toxine botulique directement dans ces muscles à l'aide d'une aiguille très fine est particulièrement efficace dans la prévention et la correction des rides dans les régions du front, du contour de l'œil (les rides de la patte d'oie) et la zone inter-sourcilière (la glabelle).

2^{ème} partie : L'art de la toxine botulique en esthétique et des techniques combinées

I. Rappel historique

La toxine botulique est utilisée depuis plus de 25 ans en thérapeutique dans les maladies de la contraction musculaire par les ophtalmologues (blépharospasme, strabisme) et par les neurologues (hémispasme facial, torticolis spasmodique, pied équin de l'enfant...).

L'indication esthétique de la toxine botulique a été découverte par hasard à la fin des années 1980 par Le Dr Jean Carruthers, ophtalmologiste et sa femme dermatologue lors du traitement d'une patiente pour blépharospasme constatent une atténuation des rides de la glabelle.

Il poursuit des recherches avec son épouse qui est dermatologue, le Dr Alastair Carruthers. Leur première présentation à un congrès scientifique de l'usage du produit à des fins esthétiques est fort mal reçue.

II. Aspects médico-légaux^(4,5)

II.1. Autorisation de mise sur le marché



Figure 5 : Développement de la première neurotoxine botulique commerciale à usage clinique.

Depuis février 2002, la toxine botulique de type A (Vistabel®) a obtenu l'AMM dans une indication esthétique : « le traitement des rides verticales inter sourcilières observées lors du froncement des sourcils, lorsque celles-ci entraînent un retentissement psychologique important chez les patients adultes ».

Depuis février 2009, une deuxième toxine botulique de type A, a l'AMM dans cette même indication ; Azzalure®. Ce médicament, connu et utilisé depuis plus de 20 ans dans les maladies de la contraction musculaire, agit sur les rides d'expression en relâchant le ou les muscles responsables, par inhibition de la libération d'Acétylcholine (AC) au niveau de la jonction neuromusculaire (JNM).

En 2014, Vistabel® obtient son AMM pour les rides canthales latérales modérées à sévères (les pattes d'oie) observées lors d'un sourire forcé.

Et en 2016, Vistabel® obtient son AMM pour les rides du front modérées à sévères lors de l'élévation maximale des sourcils.

II.2. Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

Réservé à l'usage professionnel selon l'article R.5121-80 du Code de la santé publique.

Prescription réservée aux spécialistes en chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, en dermatologie et en chirurgie de la face et du cou et chirurgie maxillo-faciale et en ophtalmologie.

III. La région périorbitaire

III.1. Anatomie de la région périorbitaire

III.1.1. Rappels anatomiques

L'ensemble des muscles peauciers ont, par définition, une insertion cutanée mobile. Les peauciers de la tête dérivent, par différenciation progressive, d'un peauciers primitif cervicofacial : platysma. Initialement occupant toute la face chez l'être humain, le platysma s'étend sur la partie inférieure et entre en liaison avec un grand nombre d'autres

muscles peauciers, voire avec ceux qui tapissent la voûte crânienne. Tous sont innervés par le nerf facial.

Les muscles peauciers disposent de caractéristiques communes :

- Ils possèdent une insertion osseuse fixe et une insertion cutanée mobile dans leur forme typique. Il faut savoir que l'insertion osseuse peut être substituée par une insertion fibreuse ou périostée ;
- Ils sont disposés autour des orifices opérant comme dilatateurs ou constricteurs ;
- La plupart des muscles peauciers sont continus avec les muscles voisins. Soit par adhésion des deux bords sur un certain nombre de muscles, soit par échange de fibres musculaires le plus souvent.
- Il faut savoir que la musculature faciale varie d'un sujet à un autre.

Le SMAS est une forme anatomochirurgicale complètement superficielle, dérivée du platysma primitif et ne présentant aucune insertion osseuse. Il est formé seulement du muscle platysma, du muscle risorius et de leurs diffusions.

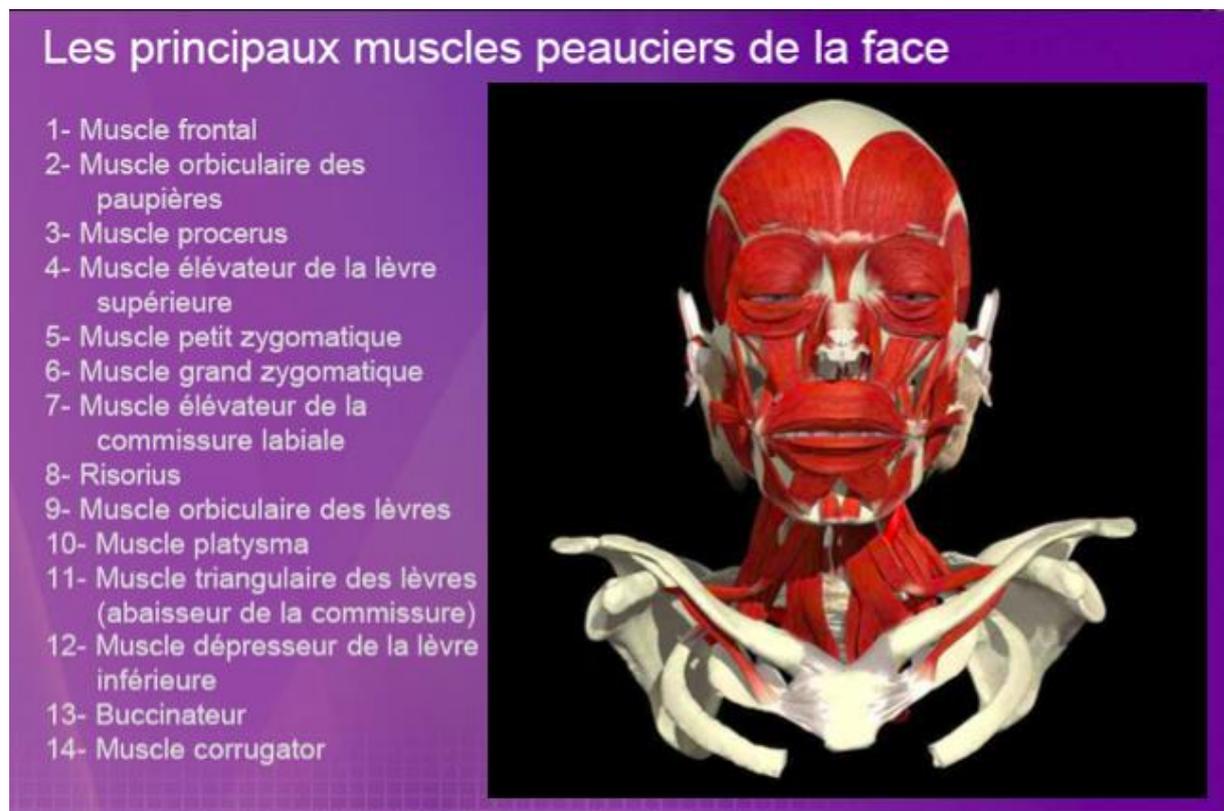


Figure 6 : Schéma des principaux muscles peauciers de la face

Il est important de maîtriser l'anatomie et connaître les structures anatomiques. Il ne faut jamais injecter :

- Les éleveurs du sourire, le grand zygomatique (pour les injections du haut du visage) ;
- Les abaisseurs du sourire (pour les injections du bas du visage).

Il existe deux types de muscles contrôlant la mimique (l'étonnement, la douleur, l'agressivité, l'attention, un soucis...), il s'agit des muscles abaisseurs et éleveurs du front et des sourcils :

- Le muscle éleveur définit par le muscle frontal. Sauf au niveau de la queue du sourcil, il n'y a pas de frontal.
- Les muscles abaisseurs : le procerus, l'orbiculaire des paupières, le corrugator et le depressor supercilii.

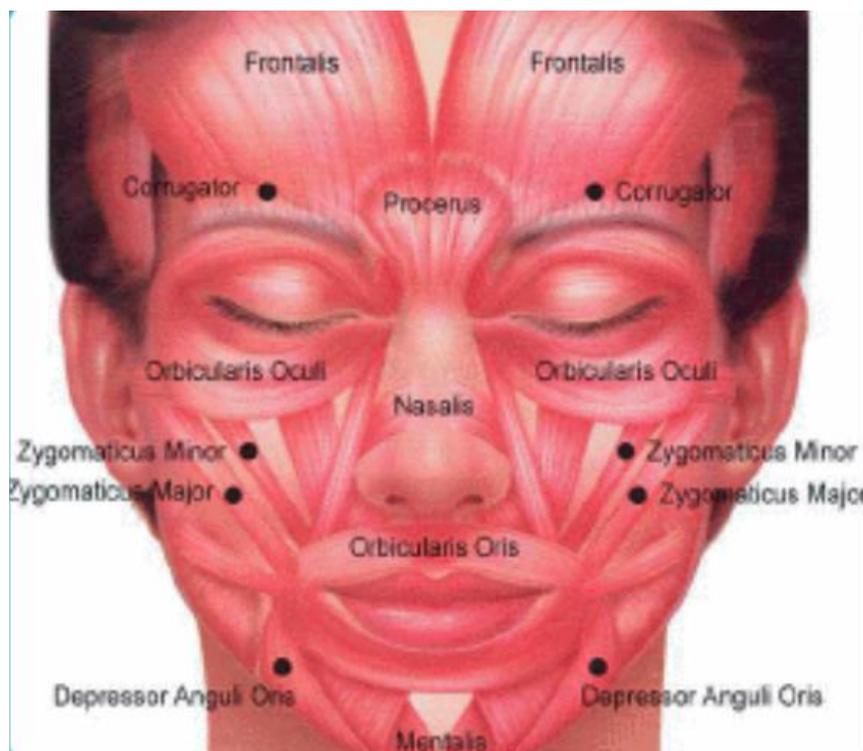


Figure 7 : Schéma des principaux muscles de la face

III.1.2. Le muscle frontal

Le muscle occipito-frontal est un muscle plat, possédant deux masses de fibres reliées par un tendon, la partie occipital qui est insérée sur la ligne nucale supérieure de l'os occipital et la partie frontal qui se termine dans la peau du front et des sourcils.

Les deux muscles sont séparés par une zone aponévrotique, appelée la galéa.

Le muscle frontal est un muscle symétrique, mince, pair en forme de quadrilatère et recouvrant la partie antérieure de l'os frontal, séparé par un tissu cellulo-graisseux qui facilite son glissement. La partie antérieure du muscle occipito-frontal « le ventre frontal » est reliée par la galéa.

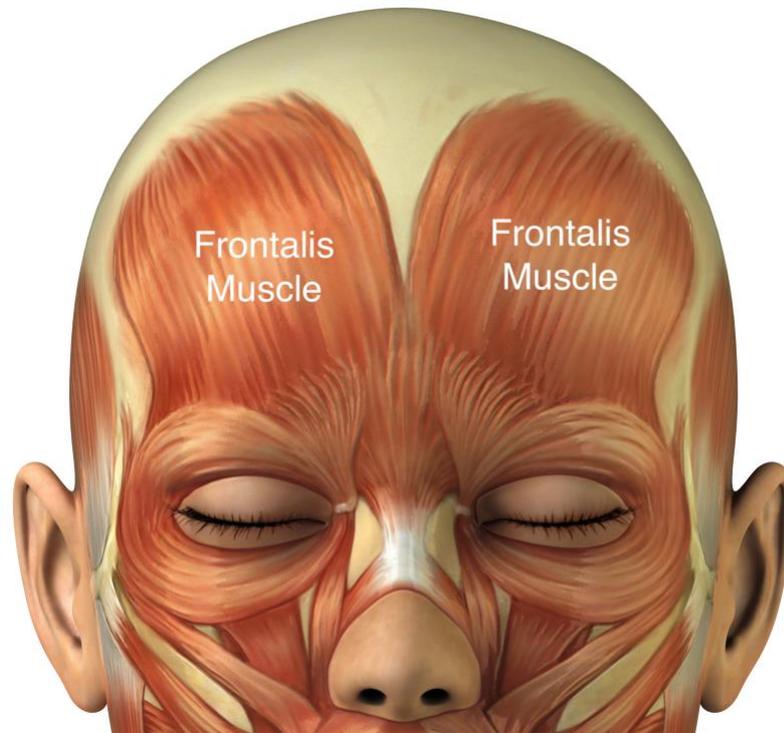


Figure 8 : Anatomie du muscle frontal.

Le muscle peaucier est, quant à lui, un muscle sans attache osseuse et tapisse le front et la glabella. Au moins une de ses extrémités s'attache à la face profonde du derme de la peau, il s'agit d'une insertion sous-cutanée. Cette insertion s'attache des deux tiers internes des sourcils où il surcroise les fibres de l'orbiculaire des paupières et celles du corrugator. L'autre insertion, quant à elle, s'attache souvent sur l'os ce qui permet le plissement de la peau. Le muscle peaucier n'est pas recouvert par une membrane fibro-élastique qui est le fascia. C'est ce dernier, qui via des tractions répétées sur la peau, va être à l'origine de l'apparition des rides et ridules qui se forment avec l'âge sur une peau de moins en moins élastique.

Au niveau de la région inter-sourcilière, il y a une inter digitation avec les fibres du procerus et celles de l'orbiculaire.

Latéralement, sa limite externe se situe au niveau de la crête osseuse temporale avec une terminaison en haut sur la galéa.

Sa contraction plisse le front et soulève le sourcil, il est l'unique muscle élévateur du sourcil. On peut aussi constater que par sa contraction, la partie supérieure du frontal abaisse la ligne chevelue et la partie inférieure élève le sourcil.

Les rides frontales sont horizontales et perpendiculaires à la direction des fibres musculaires du muscle frontal, soit à prédominance latérale du fait d'un diastasis médian, soit continues car ce diastasis n'est pas constant surtout dans sa répercussion clinique.



Figure 9 : Apparence des rides frontales.

III.1.3. Les muscles abaisseurs / La glabelle

On peut distinguer 3 muscles abaisseurs :

- Le muscle corrugator :



Figure 10 : Apparence du muscle corrugator.

Appelé aussi muscle sourcilier, de 3 à 4 cm de longueur, ce petit muscle est situé au niveau de la partie interne de l'arcade supra-orbitaire et de la partie interne du sourcil. Il est placé en profondeur et s'oriente transversalement en dehors et légèrement en haut pour être recouvert par le procerus, le frontal et la portion orbitaire de l'orbiculaire.

Son insertion interne sur l'éminence osseuse glabellair est autour de 7 mm de la ligne médiane et 11 mm au-dessus du rebord orbitaire. Son insertion externe est, quant à elle, sous-cutanée au milieu du sourcil.

Par leur mouvement conjuguée, les muscles corrugators attirent les sourcils en les condensant vers le bas et en dedans. Ils sont donc abaisseurs et adducteurs de la tête des sourcils. L'explication clinique est la genèse de rides verticales appelées les rides du lion.

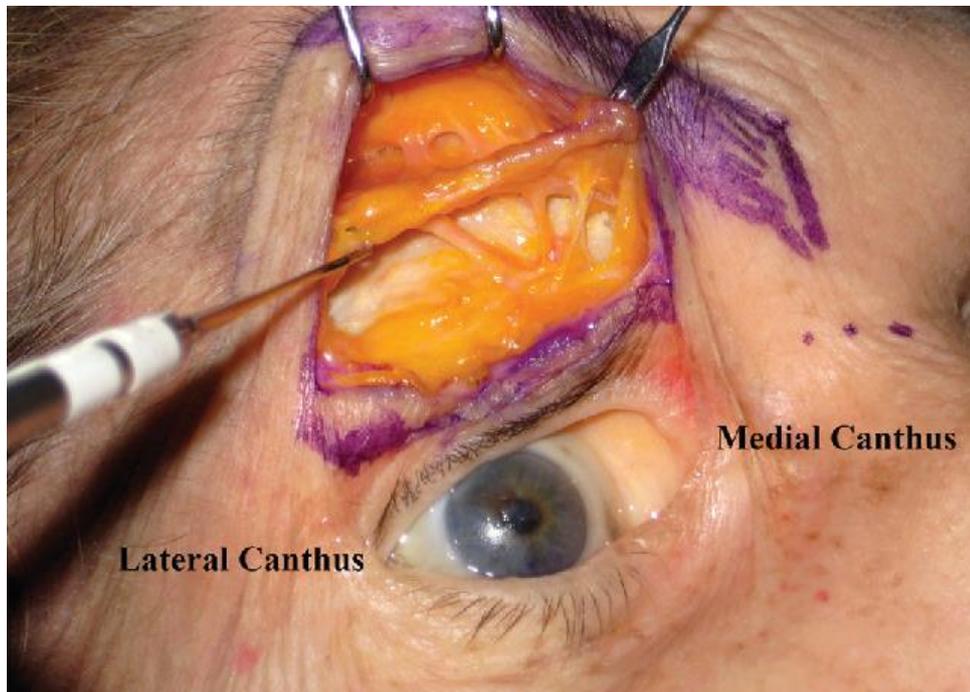


Figure 11 : Dissection anatomique du muscle corrugator.

- Le muscle procerus ou le muscle pyramidal :

Il est étudié comme une expansion médiale inférieure du muscle frontal s'insérant sur les os propres du nez et les cartilages triangulaires et en passant sur le corrugator sous la peau inter-sourcilière mêlé au muscle frontal. Il est abaisseur de la tête du sourcil et donnera les rides glabellaires horizontales.

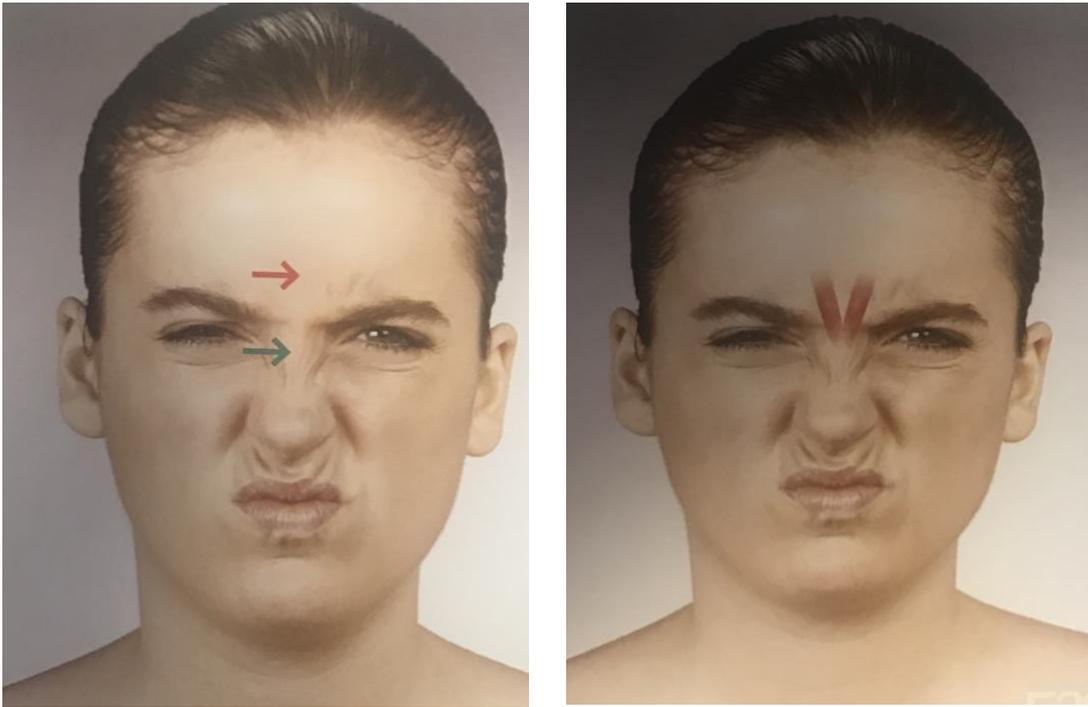


Figure 12 : Apparence des rides glabellaires.



Figure 13 : Dissection anatomique du muscle procerus.

- Et le muscle depressor supercilli :

3 hypothèses se présentent : Ce muscle existe-t-il ? N'est-ce, en fait, qu'un faisceau interne du muscle frontal ? ou plutôt, un faisceau divergent de l'orbiculaire ?



Figure 14 : Apparence du muscle depressor supercilli qui joue un rôle dans l'apparition des rides glabellaires.

Ce muscle a pour caractéristique de s'insérer sur la région intercanthale à quelques mm au-dessus du ligament canthal interne. Puis remonte derrière le muscle orbiculaire pour s'insérer sous la peau au niveau de la tête du sourcil en rejoignant les faisceaux internes du frontal à ce niveau. Ce dernier est aussi un muscle abaisseur, abaisseur de la tête du sourcil.



Figure 15 : Dissection anatomique du muscle depressor supercilli et l'artère.

III.1.4. La zone orbitaire

Dans la zone orbitaire, on distingue :

- Le muscle orbiculaire des paupières ou encore orbicularis oculi :
C'est un muscle superficiel, pair, formant un large anneau plat, étalé circonscrivant la fente palpébrale au niveau du pourtour de l'orbite et des paupières. Il joue le rôle d'un véritable sphincter d'occlusion palpébrale et protecteur du globe oculaire.



Figure 16 : Dissection anatomique du muscle orbiculaire.

Il exprime 2 portions :

La portion palpébrale qui masque tarse et septum et englobe plusieurs faisceaux (pré et rétrociliaire, préarsale et préseptale). Cette portion est responsable des mouvements involontaires. Son hypertonie réactionnelle diminue l'ouverture de la fente palpébrale. Et la portion orbitaire qui forme un large anneau plat et tapisse le rebord orbitaire, les muscles faciaux (corrugator, petit zygomatique...) et d'autres parties encore.

Cette portion est chargée des mouvements volontaires. L'orbiculaire est abaisseur des sourcils et par là antagoniste du muscle frontal, élévateur de la joue et du tissu graisseux jugo-malaire. Il se contracte donc lors du sourire en élevant la paupière inférieure et donne naissance aux rides de la patte d'oie.

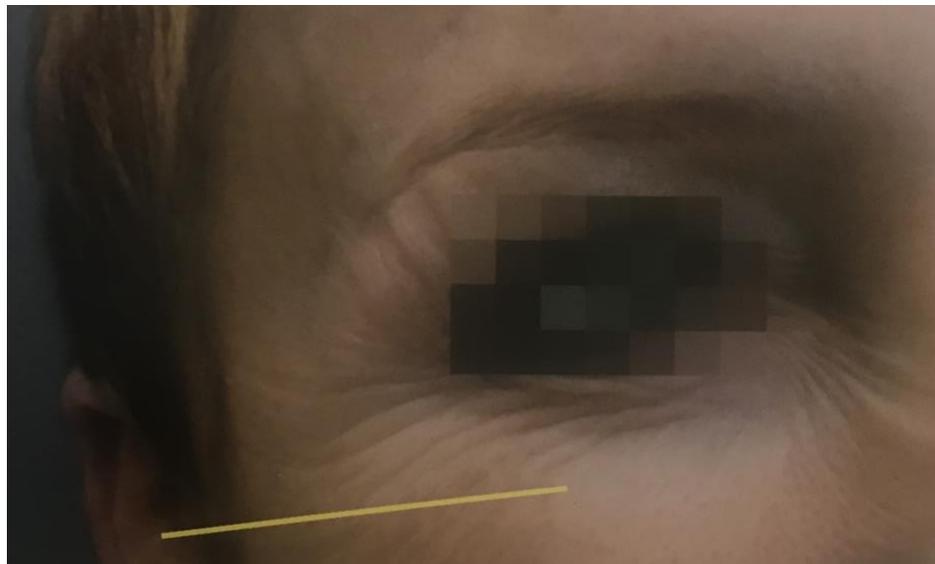


Figure 17 : Apparence des rides de la patte d'oie.

- Les pattes d'oie :

Les rides de la patte d'oie se constituent perpendiculairement aux fibres du muscle orbiculaire. Afin d'éviter la diffusion intra-orbitaire vers les muscles oculomoteurs et donc un effet secondaire, il est recommandé que l'injection du muscle orbiculaire se fait à minimum 1 cm à l'extérieur du rebord orbitaire osseux. En veillant à rester à 2 cm au moins du muscle grand zygomatique, on effectue un point médian sur la ligne du canthus externe, 2 points supplémentaires 1 cm au-dessus et 1 cm au-dessous. Si l'orbiculaire est large, il est possible qu'une deuxième ligne de 1 à 2 points soit effectuée en dehors. L'effet « œil de biche » est obtenu suite à des injections au niveau de la queue du sourcil qui va permettre d'agrandir le regard en rehaussant la queue du sourcil. A 1 mm au-dessous ou au-dessus du canthus externe, l'injection de toxine

botulique permet un agrandissement de la fente palpébrale, par décontraction de la portion palpébrale du muscle orbiculaire. Il est préconisé d'injection une faible quantité en haute concentration pour éviter la diffusion aux muscles oculomoteurs. Attention à d'autres effets indésirables, tel que l'œdème matinal, qui est dû à l'injection intradermique à 1 mm en dessous du rebord ciliaire à l'aplomb de la pupille et à la croisée rides de la patte d'oie et rides palpébrales inférieures. Cette injection va provoquer une diminution de la tonicité musculaire et donc des mouvements palpébraux entraînant un mauvais drainage lymphatique.

III.1.5. Le sourcil et la balance musculaire frontale

- La balance musculaire frontale :

La balance musculaire frontale se caractérise par l'équilibre, dans cette zone du tiers supérieure du visage, entre les muscles abaisseurs qui sont l'orbiculaire, le procerus et le corrugator et le seul muscle élévateur, le frontal.

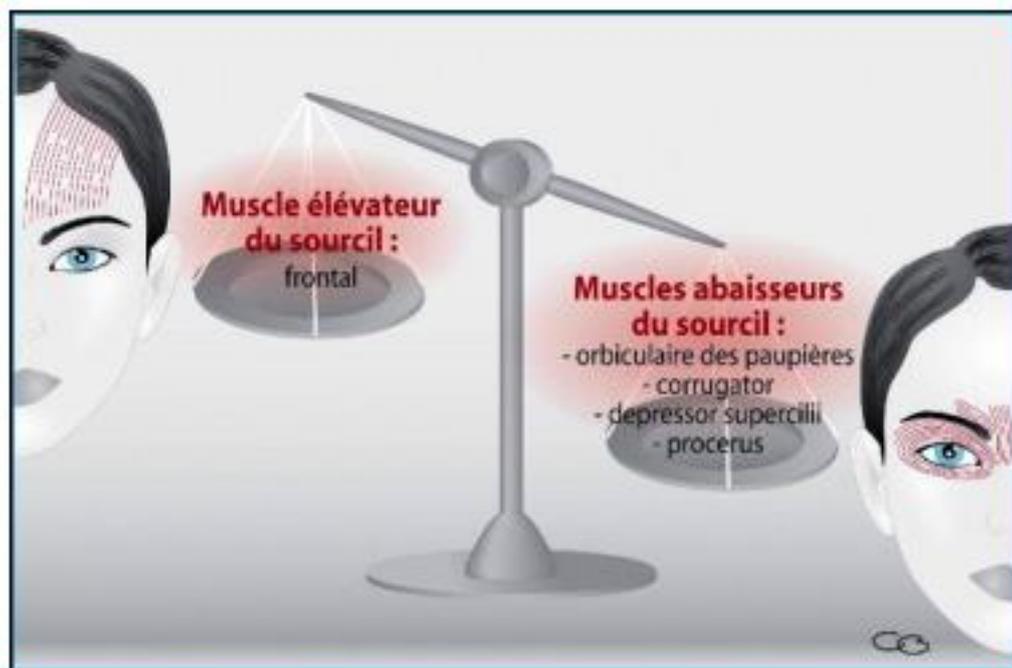


Figure 8 : Schéma de la balance musculaire frontale

- Le sourcil :

Le sourcil est, quant à lui, la marque cutané de cette balance musculaire frontale. On peut le segmenter en 3 zones (interne, médiane et externe) et comprend 2 oppositions

musculaires issues de la balance entre les muscles abaisseurs et le seul muscle élévateur :

- Zone interne (tête du sourcil) : antagonisme entre le frontal, seul élévateur du sourcil et les muscles abaisseurs (le procerus, le corrugator et le depressor supercilli).
- Zone médiane (corps) : opposition entre le frontal, seul élévateur du sourcil et l'orbiculaire, un des muscles abaisseurs.
- Zone externe (queue) : seul est présent l'orbiculaire qui est un muscle abaisseur. Il n'y a pas d'opposition. En effet, le muscle frontal, seul muscle élévateur du sourcil, n'est pas présent sur cette partie latérale, il s'arrête au tiers externe du sourcil au niveau de la crête osseuse frontotemporale.

Ainsi avec l'âge, la balance musculaire frontale peut modifier le positionnement du sourcil :

- La partie externe, sans antagoniste musculaire, où seul est présent le muscle abaisseur orbiculaire, va se ptôser.
- La partie médiane, suite au vieillissement et à la ptôse cutanéomusculaire, va se relever car le muscle frontal réagira et luttera son allongement par une hypertonie musculaire, qui le stimule et relèvera cette partie médiane.
- La partie interne, qui est l'opposition des muscles abaisseurs puissants qui sont le procerus, le depressor supercilli et corrugator avec le seul muscle élévateur le frontal, va se ptôser.

III.1.6. Les autres muscles qu'il faut connaître

Il s'agit de muscles qui peuvent, par malchance, être atteints par la diffusion de toxine botulique.

- Muscle releveur de la paupière supérieure :

Introduit au sommet de l'orbite au-dessus du trou optique, le corps aplati du muscle releveur de la paupière supérieure chemine immédiatement au-dessous de la voûte orbitaire, avant de se détendre en avant en un large éventail tendineux triangulaire dont la base s'implante d'une part sur la largeur de la face antérieure du tarse et d'une autre part sur la largeur de la face profonde de la peau de la paupière supérieure à une distance de 1 cm du bord ciliaire. L'action de ce muscle est de relever la portion

tarsale de la paupière supérieure. Lors de l'injection du corrugator, soit trop basse et trop proche du rebord orbitaire soit trop externe, le danger est la diffusion de la toxine botulique à ce muscle qui peut provoquer un ptosis, certes réversible en 3 ou 4 semaines mais importun. Il est donc recommandé de respecter les bonnes règles d'injection de la toxine botulique.

- Muscle oculomoteur :

On compte 4 muscles droits oculomoteurs, le supérieur, l'inférieur, l'interne et l'externe. Ils s'allongent du sommet de l'orbite à l'hémisphère antérieur du globe oculaire. Le petit et le grand oblique paraissent cet arsenal musculaire oculo-motrice.

La diplopie est provoquée lors de la paralysie d'un de ces muscles suite à une diffusion de la toxine botulique lors du traitement de la patte d'oie.

- Muscle grand zygomatique :

Inséré sur l'os malaire, le muscle grand zygomatique descend obliquement en bas et en dedans vers la commissure des lèvres. Il rehausse et isole la commissure labiale.

Lors de la diffusion de la toxine botulique, suite à une injection trop basse de la patte d'oie, le muscle grand zygomatique va engendrer une gêne de l'expression du sourire et une accentuation du sillon nasogénien.

III.2. Effets du vieillissement sur la région périorbitaire

Dès l'âge de 30 ans, la peau commence à devenir moins élastique et moins ferme. Nous remarquons alors la formation des cassures... sur le front quand nous faisons l'air étonné. Au début, ces ridules s'atténuent spontanément puis avec le temps et en fonction de l'hygiène de vie de chacun deviennent permanentes. Ce sont nos premières rides d'expression.

Les rides d'expression sont les rides de la partie supérieure du visage, celles qui apparaissent verticalement entre les sourcils, en éventail de chaque côté des yeux, appelées les rides du lion ou encore les rides de la glabelle.

Avec le temps, les patients peuvent se sentir, également, moins séduisants et vieillir à cause des rides de la patte d'oie (6).



Le front est une zone d'expression majeure. Les rides frontales sont dues à l'action répétée des muscles de la zone du regard. Les mouvements répétitifs de ces muscles combinés à la perte d'élasticité de la peau sont responsables de l'apparition des rides.

La peau du visage est plus fine dans le haut que dans le bas du visage (7).

Au fil du temps, la peau s'épaissit au niveau des joues, des lèvres, du menton et du nez mais s'affine dans la zone du regard (7).

Avec les années, le front a tendance à se creuser et le relief gagne en irrégularité, ce qui donne un air disgracieux. Les rides frontales accentuent la sévérité. Alors qu'un front détendu exprime sérénité et épanouissement.

Le regard peut être altéré par trois principaux facteurs :

1. La chute ou l'affaissement du Sourcil
2. L'apparition des rides du contour du regard :
 - Les rides de la Patte d'oie, situées au niveau du coin externe de l'œil
 - La ride du lion, située entre les deux sourcils. Elle durcit le regard
 - Les rides sous l'œil, au niveau de la paupière inférieure. Elles donnent un air terne et fatigué au regard
3. Le creusement des cernes et de la vallée des larmes

En général, les visage masculins ont (8) :

- Des sourcils plus proéminents
- Des bords orbitaires de formes différentes



Au cours du vieillissement, une perte significative de volume sous-cutané accentue l'apparence des structures osseuses et musculaires sous-jacentes (9).

Les rides et ridules apparaissent lorsqu'il y a une diminution des tissus sous-cutanés dans la région infra-orbitaire.



Rétrécissement important se manifestant (8) :

- Au niveau du front
- Au niveau des tempes





-Le volume du sourcil est principalement composé par les tissus mous / musculaires (10).

-Diminution du volume de tissus mous / Musculaire (10).

- Augmentation significative du volume adipeux galéal (10).

La contraction des muscles est commandée par notre cerveau et activée par les nerfs. Pour moduler la contraction excessive musculaire et atténuer l'apparence des rides nous utilisons l'action d'un neuromodulateur qui va alléger la contraction. Le médecin habilité injecte directement dans le muscle des micro doses du produit pour atténuer leur force.

IV. Les molécules disponibles

IV.1. Les indications thérapeutiques

Lorsque la sévérité des rides du visage listées ci-dessus entraîne un retentissement psychologique important chez les patients adultes, Vistabel®, Azzalure® et Bocouture® sont indiqués dans l'amélioration temporaire des :

- Rides verticales inter sourcilières modérées à sévères observées lors du froncement des sourcils (rides glabellaires) ;
- Rides canthales latérales modérées à sévères (pattes d'oie) observées lors d'un sourire forcé ;
- Rides canthales latérales modérées à sévères observées lors d'un sourire forcé quand traitées simultanément avec des rides glabellaires modérées à sévères lors du froncement des sourcils ;
- Rides du front modérées à sévères observées lors de l'élévation maximale des sourcils.

L'intervalle de temps entre 2 traitements ne doit pas être inférieur à 3 mois.

Il est contre-indiqué de faire des injections de toxine botulique de type A en cas d'hypersensibilité connue à la toxine ou à l'un des constituants du produit.

Les injections de toxine botulique de type A sont également contre indiquées en cas de myasthénie grave ou syndrome de Lambert-Eaton.

La présence d'une infection au point d'injection est une contre-indication au traitement.

L'injection de toxine botulique de type A n'est pas recommandée chez les patients ayant des antécédents de dysphagie ou de pneumopathie d'inhalation. Les patients et leur entourage doivent être avisés de consulter immédiatement un médecin s'il survenait des troubles de la déglutition, de l'élocution ou de la respiration.

La toxine botulique de type A fait l'objet d'un plan de gestion des risques. De rares réactions allergiques générales et des effets indésirables, liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration sont listés parmi les risques importants identifiés suite à un traitement par la toxine botulique, bien que tout le monde n'y soit pas sujet. Ces effets indésirables sont détaillés ci-dessous :

Sur certaines zones sensibles et après l'acte, il peut souvent avoir une gêne voir gonflements, irritation, éruption cutanée, rougeurs, démangeaisons ou encore des ecchymoses (bleus). Des douleurs et/ou maux de tête peuvent apparaître et durer 24 à 48 heures. Des réactions fréquentes touchant 1 à 10 utilisateurs sur 100 peuvent survenir telles que des yeux fatigués ou baisse de la vision, chute de la paupière supérieure, larmolement ou encore œil sec. D'autres réactions peu fréquentes touchant 1 à 10 patients sur 1 000 sont souvent présentes telles que les troubles visuels, diplopie (vision double), sensation vertigineuses, troubles des mouvements oculaires...

Les éruptions avec démangeaison de type urticaire sont des réactions rares qui se produisent généralement au cours de la première semaine suivant l'injection et sont transitoires. Elles ont habituellement une intensité légère ou modérée.

Très rarement, des effets indésirables ont été observés dans d'autres muscles que ceux dans lesquels l'injection a été réalisée. Ces effets indésirables incluent une faiblesse musculaire excessive, une difficulté à avaler, due à une toux ou à une sensation d'étouffement au moment d'avalier.

IV.2. Vistabel®

Toxine Botulique de type A des laboratoires Allergan, Vistabel® est un myorelaxant d'action périphérique.

Il a une action sur tous les muscles dans lesquels il a été injecté en bloquant les impulsions nerveuses. Cette inhibition empêche les muscles de se contracter en entraînant une paralysie temporaire et réversible.

Le complexe conventionnel de Vistabel® (mais aussi celui de Azzalure®) est composé de Neurotoxine et de protéines complexantes.



Figure 9 : Complexe conventionnel de toxine botulique de type A

Dans le botulisme alimentaire, le rôle de ses protéines complexantes est de protéger la neurotoxine contre l'attaque acide et de la protéger contre les protéases digestives. Mais aussi de favoriser le franchissement de la barrière intestinale par la neurotoxine.

Lors d'injections thérapeutiques de Vistabel®, la dissociation de la neurotoxine et des protéines protectrices est nécessaire à l'activation de la neurotoxine. Ces protéines complexantes sont dépourvues d'activité thérapeutique. La dissociation est rapide, elle est de 1 minute à pH plasmatique = 7,4.

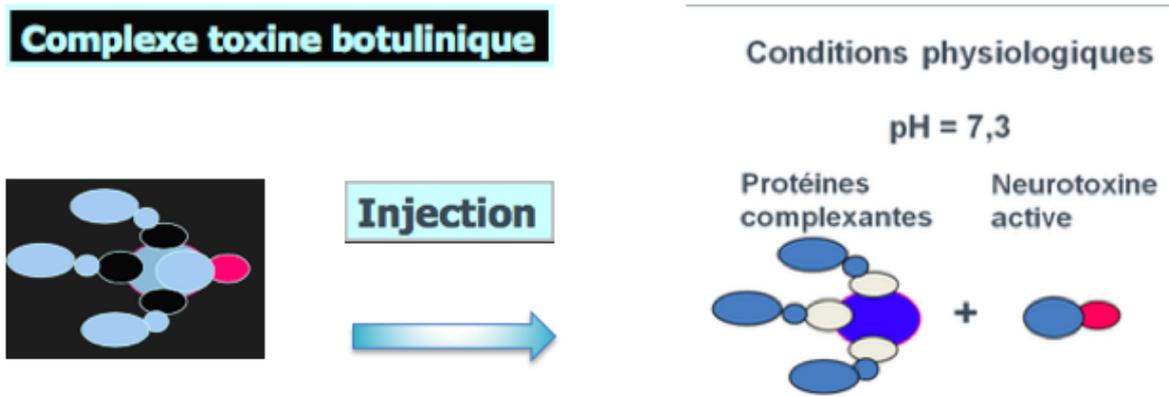


Figure 10 : Schéma de dissociation du complexe botulique (17)

Pour la reconstitution, il est recommandé d'injecter lentement 1,25 mL de chlorure de sodium à 0,9% (stérile) dans le flacon de Vistabel® 50 Unités. La dépression a entraîné l'aspiration du solvant à l'intérieur du flacon (sinon le flacon ne doit pas être utilisé).

Puis faire un mouvement lent de rotation pour éviter la formation de bulles et la dénaturation du produit.

La solution obtenue est limpide, incolore ou jaune très pâle et sans particules.

La concentration de la solution reconstituée est de 4 Unités Allergan pour 0,1 mL.

La solution reconstituée de Vistabel® (50 U / 1,25 mL) est injectée à l'aide d'une aiguille stérile 30G.

Pour la prise en charge des rides de la glabre, un volume de 0,1 mL (4 Unités) est administré dans chacun des 5 sites d'injection suivants :

- 2 injections dans chaque muscle corrugateur ;
- 1 injection dans le muscle procerus, soit une dose totale de 20 Unités.

	Points d'injection	Dose injectée	Effet souhaitée de l'injection
1	Muscle procérus	0,1 mL (4 Unités)	Relaxation des muscles procérus et corrugateurs afin d'améliorer temporairement les rides glabellaires dites rides du lion observées lors du froncement des sourcils
2	Muscle corrugateur bas (injection profonde)	0,1 mL de chaque côté (4 Unités * 2)	
3	Muscle corrugateur haut (injection plus superficielle)	0,1 mL de chaque côté (4 Unités * 2)	

Tableau 5 : Doses injectées au niveau de la zone de la glabelle.

Concernant les rides de la patte d'oie, ce sont principalement des rides situées en dessous et au-dessus du canthus latéral.

La solution de Vistabel® reconstituée (50 Unités / 1,25 mL) est injectée à l'aide d'une aiguille stérile de 30G 4 Unités soit 0,1 mL par site d'injection. Soit une dose totale de 24 Unités dans un volume total de 0,6 mL (12 Unités de chaque côté).

Les injections doivent être administrées avec le biseau de l'aiguille orienté vers le haut et en direction opposée de l'œil.

	Zone de l'injection	Dose injectée	Effet souhaitée de l'injection
1	Muscle orbiculaire latéral	0,1 mL par point	Correction temporaire des rides canthales latérales modérées à sévères observées lors d'un sourire forcé.
2		(4 Unités * 6)	
3		3 sites d'injection de chaque côté.	

Tableau 6 : Doses injectées au niveau du muscle orbiculaire latéral

Pour la prise en charge des rides au niveau du front, Vistabel® est administré dans le muscle du front à traiter directement.

La dose recommandée est de 20 Unités dans les cinq sites d'injection, soit une quantité de 0,1 mL (= 4 Unités) par point d'injection.

L'amélioration de la sévérité des rides du front observées lors du haussement des sourcils survient en moyenne une semaine après les injections.

IV.3. Azzalure®

Cette toxine botulique est fabriquée en Europe par les laboratoires Ipsen (Dysport®) depuis 2009 et distribuée uniquement par Galderma, laboratoire franco-suisse dans ses racines.

La boîte d'Azzalure® est disponible en deux conditionnements : 1 ou 2 flacons de 125 Unités Speywood / Boîte.

Soit 10 unités Speywood l'équivalent de 0,05 mL / Point d'injection.

Une quantité de 0,63 mL de sérum physiologique, une seringue qui sera utilisée pour la reconstitution et l'injection et deux aiguilles (une aiguille longue de 21G et 50 mm pour la reconstitution et pour aspirer au fond du flacon et une deuxième pour injection de 29 ou 30G et 13 mm) sont nécessaires pour la dilution de l'Azzalure®.

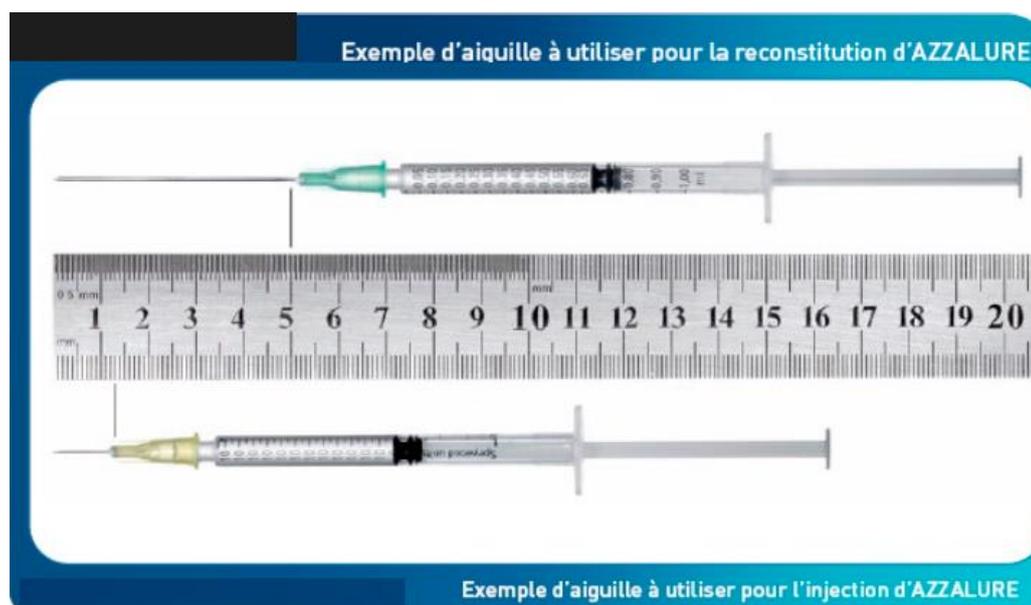


Figure 11 : Schéma des deux aiguilles de reconstitution de l'Azzalure®

	Unités Speywood	Volume de solution reconstituée
Flacon AZZALURE	125 U Speywood	0,63 ml
1 point d'injection	10 U Speywood	0,05 ml
Glabelle : 5 points d'injection	5 x 10 U Speywood	0,25 ml

Figure 12 : Tableau de reconstitution de l'Azzalure®

Seul le médecin est habilité à préparer et effectuer les injections. Un flacon d'Azzalure® ne doit être utilisé que pour le traitement d'un seul patient et au cours d'une seule séance.

Les doses recommandées pour le traitement des rides d'expression par l'Azzalure® sont :

Pour les rides glabellaires, 50 Unités, c'est à dire une injections de 10 Unités dans chacun des 5 sites d'injection dans la région située au-dessus du nez et entre les sourcils.

Pour les rides canthales latérales, il est recommandé d'injecter 30 Unités, soit 5 Unités dans chacun des 6 sites d'injection au niveau des zones des pattes d'oie.

Concernant les rides frontales, 45 Unités, soit ? Unités dans chacun des ? sites d'injection au niveau du muscle frontal.

Les unités utilisées pour les différents produits contenant de la toxine botulique de type A ne sont pas les mêmes. Les unités Speywood d'Azzalure® sont spécifiques à ce produit et ne sont pas interchangeables avec d'autres toxine botulique.

IV.4. Bocouture®

Il s'agit de la toxine botulique de type A de Merz, le Bocouture® se différencie des deux autres toxines botuliques existantes sur le marché par la pureté de sa neurotoxine.

Le Bocouture® contient une neurotoxine pure (150kD) sans protéines complexantes autour.

Complexe conventionnel
de toxine botulinique de type A
= neurotoxine + protéines
complexantes¹⁸

Merz technologie de précision :
Purification¹
Fabrication brevetée réalisée en
Allemagne

BOCOUTURE®
Contient la neurotoxine
pure (150 kD) sans
protéines complexantes¹⁹



Figure 13 : Le Bocouture® une neurotoxine pure

Des hypothèses ont été mises en évidence concernant le rôle de ces protéines complexantes. Ont-t-elles pour rôle d'inhiber la diffusion ? et/ou augmentent-t-elles la stabilité de la neurotoxine ?

Des études ont été mises en place, les produits finis ont montré leur conformité aux spécifications dans des conditions de conservation à 25°C / 60% RH.

De ces études de stabilités découlent que le Bocouture® peut être transporté et stocké sans contrainte liée à la chaîne du froid. Le produit fini est stable à une température ne dépassant pas 25°C et sa péremption est de 3 ans. La stabilité physicochimique a été démontrée pendant 24 heures entre +2 et +8°C.

Un flacon de Bocouture® contient 50 Unités de toxine botulique de type A (150 kD°, sans protéines complexantes. Avant utilisation, Bocouture® est reconstitué avec 1,25 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9mg / mL, sans conservateur. Ceci correspond à une concentration de 40 Unités / mL. La reconstitution et la dilution doivent être réalisées selon les bonnes pratiques cliniques, notamment dans le respect de l'asepsie.

	Vistabel®	Azzalure®	Bocouture®
Unités par flacon	50 UI	125 UI (Speywood)	50 UI
Reconstitution	1,25 mL	0,63 mL	1,25 mL
1 mL	40 UI	200 UI	40 UI
0,5 mL	20 UI	100 UI	20 UI
0,1 mL	4 UI	20 UI	4 UI
0,05 mL	2 UI	10 UI	2 UI
Glabelle	20 UI	50 UI	20 UI
Front	20 UI	45 UI	20 UI
Pattes d'oie	10 UI	30 UI	10 UI
Reste dans flacon	0	0	0

Tableau 7 : Récapitulatif des différentes unités des 3 toxines botulique de Type A

V. Les étapes du traitement par la toxine botulique en médecine esthétique

V.1. Consultation et analyse avec le professionnel de santé

Lors du traitement par la toxine botulique en médecine esthétique, le patient va s'entretenir avec le médecin habilité qui va prendre le temps lors de la consultation de l'écouter pour mieux comprendre ses besoins et avant tout évaluer les expressivités singulières. Dans un premier temps, le médecin va procéder au diagnostic musculaire pour estimer la puissance des muscles en jeu. Pour cela, il va commencer par le questionnaire médicale pour comprendre les antécédents du patient et s'il prend un traitement particulier (état cardiovasculaire, perfusion de la peau, tonus général et structure du squelette).

Ensuite il passe à l'analyser l'état général de la peau. La peau est-t-elle lésée par le soleil, des taches pigmentaires sont-elles visibles, le tonus est-il insuffisant ?

Puis il fera mimer le patient :

- Hausser les sourcils pour identifier les rides horizontaux au niveau du front et pour voir s'il existe un repli de peau à l'angle de l'œil qui disparaît lorsque le patient lève le sourcil ;
- Froncer les yeux pour déterminer les rides de la glabelle, examiner la distance entre les cils et les sourcils et déterminer si les rides du front proviennent du « maintien » des sourcils ;

- Sourire fortement pour repérer les ridules de la patte d'oie en cas où elles s'étendent vers le bas en direction des lignes péri-orales pendant le sourire. Le médecin va repérer, ensuite marquer au crayon les points clés et décider la dose précise utile de la toxine botulique.

Après le marquage des points, les injections seront préparées et effectuées par un médecin qualifié. Un flacon de toxine botulique ne doit être utilisé que pour le traitement d'un seul patient, au cours d'une seule séance.

V.2. Reconstitution et mode d'administration

Le médecin dissout la toxine botulique dans un liquide, le sérum physiologique, pour préparations injectables. La stabilité physique et chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C (sauf dans le cas du Bocouture® qui peut être conservé dans une température ambiante de 25°C).

A l'aide d'une aiguille et d'une seringue adaptées, prélever 1,25 mL de chlorure de sodium. La partie exposée du bouchon en caoutchouc du flacon devra être désinfecté avec de l'alcool (70%) avant d'y insérer l'aiguille. Insérer l'aiguille dans le flacon avec un léger angle. Le solvant est aspiré à l'intérieur du flacon : si la dépression n'entraîne pas l'aspiration du solvant à l'intérieur du flacon, celui-ci doit être jeté.

Dans un second temps, il faut retirer la seringue du flacon et mélanger délicatement le produit avec le solvant en renversant le flacon de haut en bas. Ne surtout pas secouer le flacon pour ne pas risquer de perdre du produit sur la paroi et sur le bouchon.



Figure 14 : Schéma de technique de reconstitution de la toxine botulique de type A

Du point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution exclue le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.

V.3. Plan d'injection

Pour la prise en charge des rides de la glabrelle, la toxine botulique est administrée dans chacun des 5 sites d'injection suivants :

- 2 injections dans chaque muscle corrugateur ;
- 1 injection dans le muscle procerus.

Afin de réduire les risques de ptôse de la paupière, la dose maximum de 4 Unités par site d'injection ainsi que le nombre de sites d'injection ne doivent pas être dépassés. De plus, les injections à proximité du muscle releveur de la paupière supérieure doivent être évitées, en particulier chez les patients dotés d'importants complexes musculaires abaisseurs des sourcils (depressor supercilii). Les injections dans le muscle corrugator doivent être faites dans la partie centrale de ce muscle, à une distance d'au moins un centimètre au-dessus de l'arcade sourcilière).

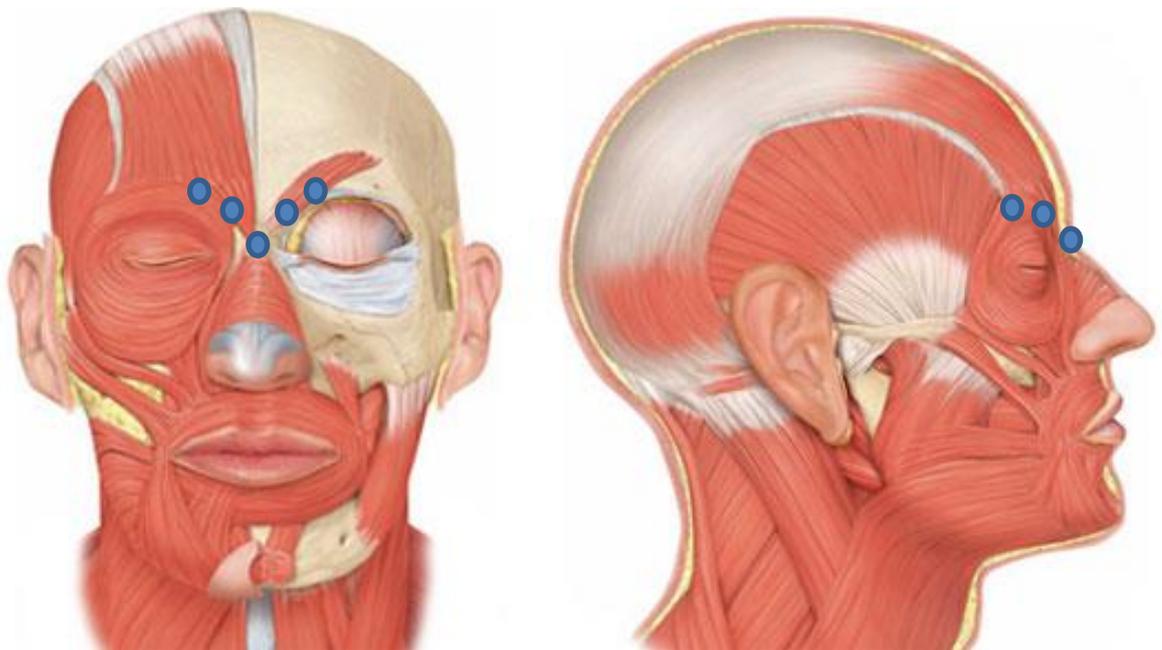
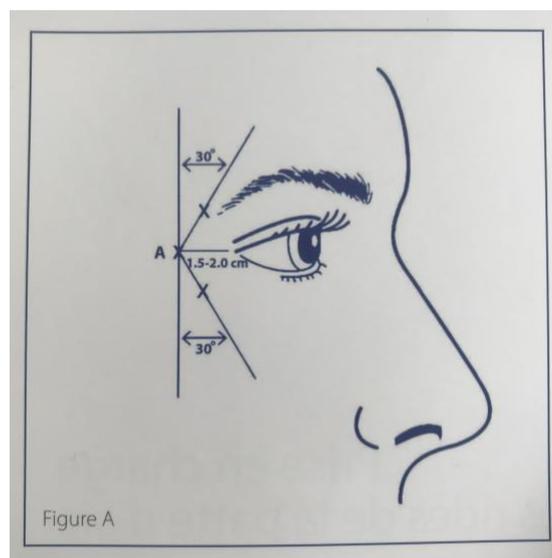


Figure 15 : Schéma sur les points d'injection de la toxine botulique dans le traitement des rides glabellaires.

Concernant les rides de la patte d'oie, ce sont principalement des rides situées en dessous et au-dessus du canthus latéral.

Si les rides de la patte d'oie sont localisées en dessous et au-dessus du canthus latéral, ci-dessous les points d'injection :



Afin de réduire les risques de ptôse de la paupière, la dose maximum de 4 Unités par site d'injection ainsi que le nombre de sites d'injection ne doivent pas être dépassés. De plus, les injections devront être faites de façon temporale par rapport à l'orbite, en s'assurant de respecter une distance de sécurité par rapport au muscle contrôlant l'élévation de la paupière.

Si les rides de la patte d'oie sont principalement situées en dessous du canthus latéral, ci-dessous les points d'injection :

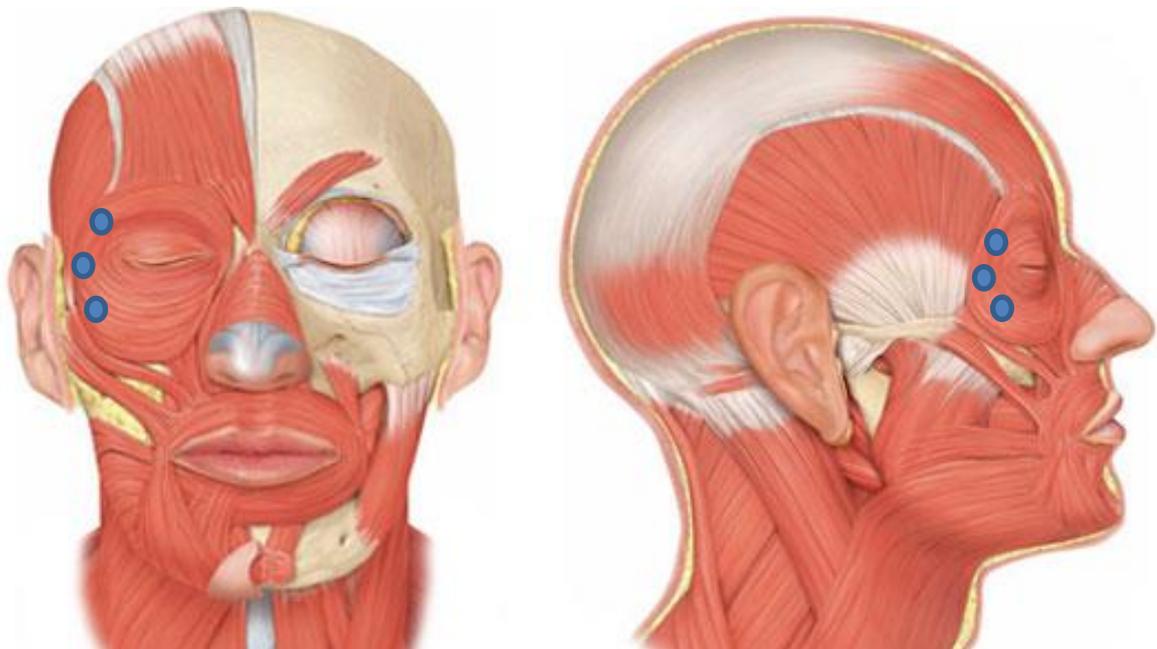
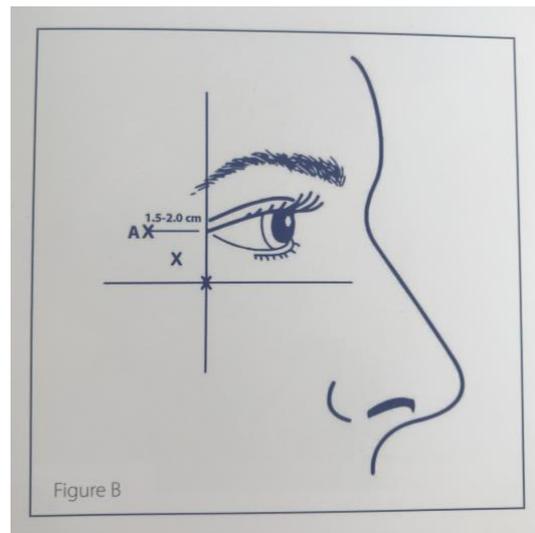


Figure 16 : Schéma sur les points d'injection de la toxine botulique dans le traitement des rides de la patte d'oie

Pour la prise en charge des rides au niveau du front, la toxine botulique est administrée dans le muscle du front à traiter directement.

L'amélioration de la sévérité des rides du front observées lors du haussement des sourcils survient en moyenne une semaine après les injections et est optimale dans les 15 jours suivant les injections.

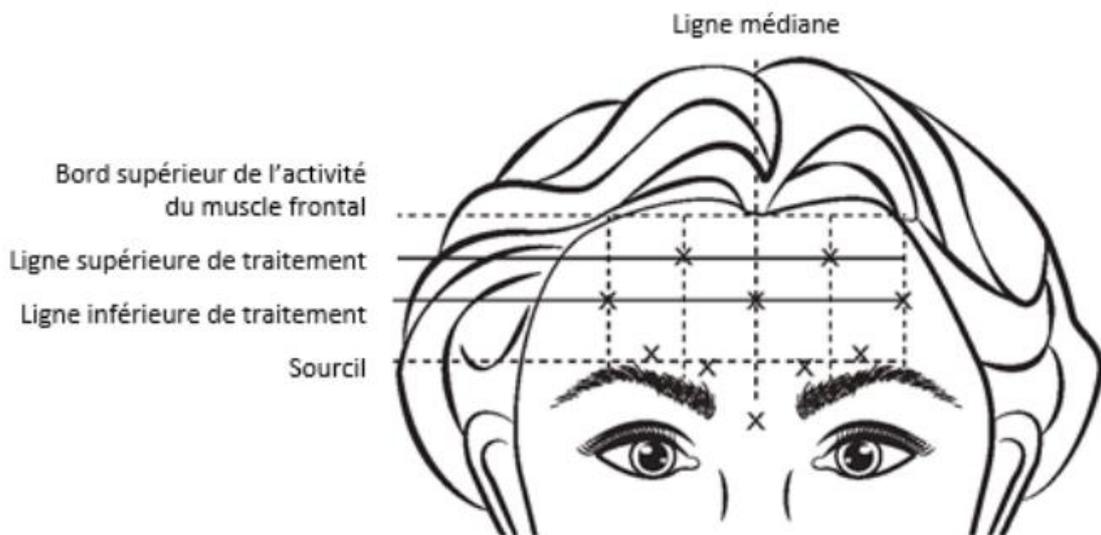


Figure 17 : Schéma sur les points d'injection de la toxine botulique dans le traitement des rides du front

V.4. Le post traitement

Selon la marque de la toxine botulique, les résultats apparaissent 3 à 5 jours après les injections et atteignent le résultat optimal au bout de 2 semaines.

Les rides sont visiblement estompées voire complètement lissées. L'aspect sévère ou soucieux du visage disparaît, l'effet jeunesse est bluffant. L'expression et la mobilité naturelles sont préservées. Le visage paraît plus jeune, détendu, le résultat est naturel et discret.

Il n'y a pas d'éviction sociale, les patients peuvent reprendre une activité normale et leur travail immédiatement après la séance.

Après la séance, le risque d'avoir des bleus (hématomes) ou des gonflements (œdèmes) est faible. Sur certaines zones sensibles et après l'acte, il peut souvent avoir une gêne voire des douleurs qui peuvent durer 24 à 48 heures. Il est recommandé dans ce cas de prendre un paracétamol. Pour les atténuer.

Il est recommandé de ne pas faire d'efforts physiques trop importants dans les quelques heures qui suivent l'acte, d'éviter l'exposition prolongée au soleil et aux rayons UV, éviter les températures inférieures à 0°C, ainsi que la pratique du sauna ou du hammam pendant les deux semaines suivant le traitement.

Il faut également éviter de se maquiller durant les 12 heures suivant l'acte, d'éviter de fumer, la toxine botulique va être beaucoup plus vite dégradé et le résultat dure moins longtemps. Ne pas réaliser de massages sur les zones traitées, ni écraser les papules pour éviter la diffusion du produit.

Les effets perdurent ensuite entre 4 à 6 mois, selon les patients, les zones traitées et les doses utilisées.

La toxine botulique étant naturellement résorbable. Il est conseillé de renouveler le traitement 3 fois au cours de l'année suivant la première séance d'injection (tous les 4 mois), puis tous les 6 mois pour un résultat plus durable.

VI. Cas cliniques

Mauvais choix des points d'injection

Non-respect de la zone tabou

Dilution trop importante ceci est dû à une mauvaise manipulation et peut avoir un effet sur la durabilité du produit. La toxine botulique injectée peut ne pas durer. Il est recommandé de ne pas réinjecter avant 8 à 12 semaines.

Mauvaise technique d'injection :

- Ptôsis ou blépharoptose, une illusion de ptôsis peut être créée par une rétraction unilatérale de la paupière provoquant l'abaissement de la paupière opposée (Loi de Hering). La toxine botulique peut aussi provoquer une ptôse des sourcils.

L'utilisation accidentelle de la toxine botulique sur le muscle releveur de la paupière supérieure peut provoquer ce ptôsis. Cet effet, qui dure jusqu'à 5 semaines mais totalement réversible, se traduit pas la diffusion de la toxine botulique à travers le septum orbitaire.

Il est recommandé de respecter une distance de 1,5 cm au-dessus de l'arcade sourcilière et d'éviter de masser les zones injectées pour éviter la diffusion du produit.



- Méphisto, il s'agit de l'aspect diabolique ou encore de sourcils en pointe. Cette réaction est très fréquente surtout chez les injecteurs débutants par souci de ne pas trop injecter le muscle frontal. Plus de 75% de la toxine botulique ont été administrés sur la partie médiale du sourcil uniquement.

La correction se fait quelques jours après la première injection, au niveau des points latéraux dans le muscle frontal. Le résultat est visible dans 4 à 5 jours après.

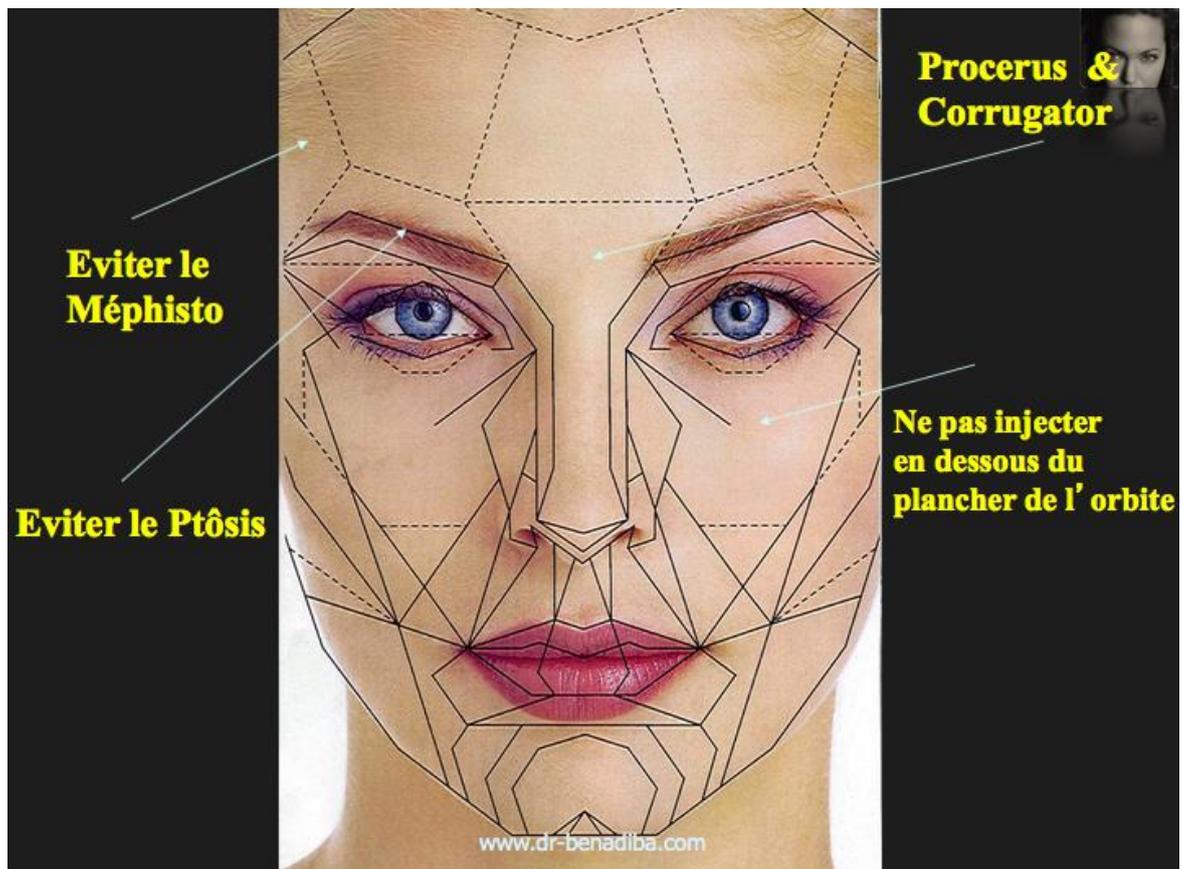


- Lourdeur de la paupière supérieure synonyme d'œdème.
- Ptôse de la partie externe du sourcil due aux injections trop basses et trop fortes en frontal externe.
- Chute des sourcils due à des injections trop basses du frontal. Il est recommandé de respecter les 2 cm sus-jacents au sourcil.

- Œdème palpébral post injection des rides de la patte d'oies conséquence de l'immobilisation trop forte de l'orbiculaire diminuant le drainage lymphatique. Éviter de placer le point inférieur en dedans de la verticale passant par le canthus externe.

Non-respect des bonnes pratiques d'usage du produit :

- Chaîne du froid
- Mode de conservation
- Dosage



CONCLUSION

Seulement une bonne pratique et une connaissance anatomique sérieuse des muscles qui permettent de bien injecter ce produit. Il faut savoir que la toxine botulique ne passe ni la barrière méningée, ni la peau, elle ne détruit aucun élément anatomique.

Comme étudier plus loin dans le contenu de ma thèse, les injections de toxine botulique sont modulables, réversibles et ne nécessitent aucune préparation. L'effet transitoire de la toxine constitue une garantie totale quant à la réversibilité des effets secondaires.

Il s'agit d'un des traitements les plus sûrs et les plus efficaces en médecine esthétique mais aussi en thérapeutique, pour autant que l'on respecte des principes de base concernant la dilution et que l'on adapte son traitement aux particularités anatomiques de chaque patient.

REFERENCES :

1. <http://www.docteurbeaute.com/PAGES/THESE/These15.html#:~:text=8.7.1%20D%C3%A9couverte%20de%20la,empoisonnements%20avec%20des%20jambons%20avari%C3%A9s>.
2. Bigalke H, Habermann E. Blockage by tetanus and botulinum A toxin of prostaganglionic cholinergic nerve endings in the mesenteric plexus. Arch. Pharmacol. 1980; 312: 255 - 63
3. Poulain B, Lonchamp E, Jover E, Popoff MR, Molgó J. Mécanismes d'action des toxines et neurotoxines botuliques. Ann Dermatol Vénérologie. 2009 ; 136, Supplement 4 : S73–S76.
4. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68150775&typedoc=R>
5. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66865211&typedoc=R>
6. 1. Étude de l'impact psychologique des rides de la patte d'oie (Rapport n°AL6385Av3.0), Février 2011.
7. Pellacani G & Seidenari S, Acta Derm Venereol. 1999 Sep;79(5):366-9.
8. Mendelson B & Wong CH. Aesthetic Plast Surg 2012;36(4):753-60.
9. Coleman SR et al. Aesthetic Surg J 2006 ;26(1S) :S4-9.
10. Papageorgiou, KI et coll. Aesthet sur J 2012;32(1):46-57.
11. eVidal. (Page consultée en Mars 2018). Botox [Internet]. https://evidal.vidal.fr/medicament/botox_100_u_allergan_pdre_p_sol_inj2470.html.
12. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0195740.htm>
13. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 ; 75(7) : 951–7.
14. Hesse S, Krajnik J, Luecke D, Jahnke MT, Gregoric M, Mauritz KH. Ankle Muscle Activity Before and After Botulinum Toxin Therapy for Lower Limb Extensor Spasticity in Chronic Hemiparetic Patients. Stroke. 1996 ; 27(3) : 455–60.

15. Sangla S. Aspects thérapeutiques actuels de la toxine botulique en neurologie. Emc - Kinésithérapie - Médecine Phys - Réadaptation. 2007 ; 3(1) : 1–13.
16. Simonetta-Moreau M. Les indications neurologiques de la toxine botulique en 2009. Neurologie.com. 2009 ; 1(5) : 155–8.
17. Poulain B. La neurotoxine botulinique. Revue Neurologique 2010 ;166: 7-20.
18. Benecke R, Jost W, Kanovsky P, Ruzicka E, Comes G, Grafe S. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. Neurology. 2005;64:1949-1951.
19. Bocouture® - Résumé des caractéristiques du produit.
Liste des excipients : albumine humaine, saccharose.
20. Arnon S.R et al. Botulinum toxin as a biological weapon. Medical and public health management. Med. Ass. 2004, 285: 1059 – 1870