

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Dermatologie esthétique : quoi de neuf ?



→ C. BEYLOT

Professeur Émérite de Dermatologie
de l'Université de Bordeaux,
BORDEAUX.

Comme les années précédentes, l'actualité en dermatologie esthétique est dominée par les injectables, toxine botulique et produits de comblement. Là encore, j'ai choisi d'analyser des points originaux, souvent inédits, susceptibles d'intéresser ceux qui ont déjà une assez large pratique en dermatologie esthétique, plutôt que les grandes revues, reprenant l'expérience de tel ou tel auteur sur des techniques maintenant bien connues ou sur les mérites comparés de tel ou tel produit.

Anatomie fonctionnelle, techniques d'imagerie : quelle utilité pour la pratique ?

1. Controverse : les rides obliques latérales du front (dites "rides de l'oreiller") sont-elles vraiment des rides de froissement ?

Oui, pour la plupart des auteurs, notamment L. Belhouari et V. Gassia dans leur livre sur la toxine botulique. Elles seraient provoquées par l'appui de la tête sur l'oreiller et s'impriment définitivement sur une peau photovieillie. Non, pour De Boulle [1] qui note la direction toujours oblique de ces rides et jamais verticale comme elle devrait l'être si elles étaient dues à cet appui. Il n'y en a pas en région zygomatique et préauriculaire pourtant en contact avec l'oreiller ; chez les chauves, ces rides obliques se poursuivent jusqu'au sommet du crâne peu concerné par un froissement cutané dû à l'oreiller, et surtout elles sont bien plus fréquentes chez les hommes qui ont des muscles puissants que chez les femmes. Alors que le poids de la tête et la surface de contact avec l'oreiller varient peu d'un sujet à l'autre, les uns ont des rides

obliques latérales et d'autres n'en ont pas. Pourquoi ? Parce que l'oreiller n'y est pour rien !

Pour De Boulle, ces rides qui partent du tiers interne du sourcil et se dirigent obliquement vers le haut et en dehors seraient la résultante des forces des muscles sous-jacents s'exerçant par l'intermédiaire du SMAS sur une peau photovieillie : les fibres centrales du muscle frontal tirent verticalement vers le haut, les fibres latérales de ce muscle frontal obliquement vers le haut et le muscle orbiculaire verticalement vers le bas (**fig. 1A et 1B**).

L'intérêt de cette discussion et de l'hypothèse musculaire est que cette hyperactivité musculaire peut être traitée par la toxine botulique (TB). De Boulle le démontre chez 2 patients avec 3 points d'injection de 2 U d'onabotulinum toxine A (2 points situés sur la ride à 2 cm l'un de l'autre, le point inférieur étant à 1,5 cm au-dessus du rebord orbitaire, un 3^e point à 1 cm à l'extérieur de la ride, à mi-distance entre le sourcil et la lisière du cuir chevelu) (**fig. 1C**) : les rides obliques s'effacent presque complètement (**fig. 1D**).

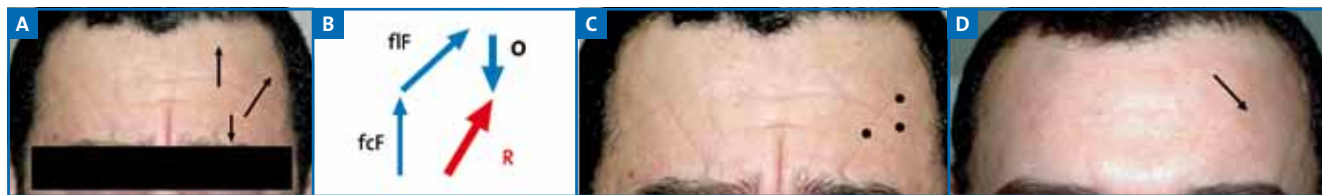


FIG. 1 : Rides obliques frontales : la théorie musculaire (d'après [1]). **1A :** sur une peau photovieillie, les forces musculaires qui s'exercent dans cette zone sont responsables des rides obliques frontales : l'orbiculaire (O) tire vers le bas, les fibres centrales du frontal (fcF) vers le haut, les fibres latérales du frontal (fLF) vers le haut et vers l'extérieur. **1B :** la résultante R de ces forces représente la direction des rides frontales obliques. **1C :** localisation des points d'injection de la toxine botulique. **1D :** en neutralisant ces forces musculaires par la toxine botulique, on constate la disparition de cette ride oblique frontale.

2. Argument supplémentaire : il n'y a pas de corrélation entre la position préférée des dormeurs (appui sur le côté droit ou gauche) et l'hémiface où rides et ptose prédominent

Kotlus [2] a demandé à 100 femmes quel était le côté sur lequel elles préféraient dormir : pour 42 c'était le côté droit, pour 23 le gauche, 14 dormaient sur les deux côtés et 14 sur le dos. Des photographies de face ont été prises de façon standardisée puis divisées selon la ligne médiane. Les hémifaces ont ensuite été randomisées avec le retournement vertical de Photoshop (*flip vertical*). Un médecin indépendant a examiné ces photos et a déterminé le côté où y avait le plus de rides et de ptose.

Seules les 65 femmes qui déclaraient avoir un côté préféré pour dormir ont été retenues pour l'analyse, qui a montré par l'étude statistique (*Pearson's chi-square*) la non corrélation entre le côté préféré pour dormir et l'hémiface de prédominance des rides ($p = 0,78$) et de la ptose ($p = 0,74$). En effet, il y a plus de rides à gauche qu'on ne s'y attendait (41 femmes dont 14 dormant sur le côté gauche et tout de même 27 préférant le côté droit), alors que les rides sont prédominantes à droite dans seulement 24 cas (chez 9 femmes dormant sur le côté gauche et 15 sur le côté droit). En revanche, la ptose ne prédomine pas à gauche (30 cas pour 35 à droite).

Cette prédominance des rides à gauche s'expliquerait assez logiquement par le fait que c'est le côté le plus exposé au soleil lors de la conduite automobile. Cela a déjà été démontré dans plusieurs études et dans la population vivant en banlieue, étudiée par l'auteur (Michigan, États-Unis), où la grande majorité des femmes conduisent beaucoup. Une autre étude, réalisée sur des portraits, montre que les expressions émotionnelles seraient souvent asymétriques avec un côté gauche plus expressif que le droit et donc plus susceptible de se rider. Alors, les rides de

l'oreiller existent-elles vraiment ? Faut-il croire aux vertus des oreillers antirides ? Ou le photovieillessement, souvent asymétrique chez les conducteurs, est-il le facteur prédominant ?

3. Atrophie des tissus mous de la face avec l'âge : on le savait déjà mais dans cet article, l'atrophie a été mesurée par IRM et cela justifie le comblement volumétrique assez précoce

L'atrophie des tissus mous de la face, aux dépens de la graisse surtout, justifiant la correction par volumétrie, est bien décrite sur le plan qualitatif, mais il y a très peu d'informations sur le plan quantitatif.

Cette étude [3] est la première qui étudie cette atrophie dans quatre localisations : temporale, infra-orbitaire, partie médiane et latérale des joues au tiers moyen du visage. Les mesures ont été réalisées chez 58 femmes divisées en trois groupes : 20 jeunes (21 à 33 ans), 20 d'âge moyen (53 à 58 ans), 19 âgées (75 à 85 ans). L'épaisseur mesurée correspond essentiellement à la graisse, mais prend en compte aussi la peau, les muscles et les fascias. L'épaisseur moyenne du tissu sous-cutané en zone

temporale est de 12,3 mm chez les jeunes, 8,4 mm à l'âge moyen, 8,9 mm chez les plus âgées ($p < 0,001$) (*fig. 2*). Pour la région infra-orbitaire : 8,3 – 6,7 – 6,1 ($p < 0,001$), pour la joue dans sa partie médiane : 15,9 – 12,6 – 12,7 ($p < 0,001$), pour la partie latérale de la joue 10,9 – 8,5 – 8,5 ($p < 0,01$).

Il est très frappant de constater que l'atrophie survient entre 30 et 60 ans, justifiant tout à fait une correction volumétrique assez précoce, graduelle et répétée, alors qu'elle ne s'aggrave pas tellement ensuite, après la soixantaine. Le contexte hormonal de la ménopause et de la préménopause favorise probablement l'accentuation de l'atrophie dans cette tranche d'âge.

La perte de volume temporale est la plus précoce et la plus importante (32 %) dans le groupe de femmes âgées par rapport aux jeunes). Elle devrait être corrigée en priorité car elle accentue la perception de vieillissement du visage et sa déformation de triangle à sommet inférieur (en cœur ou en pomme) chez le sujet jeune vers un triangle à pointe supérieure (cœur inversé ou poire) chez le sujet âgé. La région sous-orbitaire est la seule qui continue à s'atrophier après



FIG. 2 : L'IRM de la zone temporale objective la diminution d'épaisseur des parties molles chez le sujet âgé (à droite) par rapport à un sujet jeune (à gauche) (d'après [3]).

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

la soixantaine (27 % au total) et le comblement des cernes (associé parfois à la blépharoplastie) peut se justifier assez tard. Pour les joues, la mesure est faite assez haut au niveau du tiers moyen du visage (et non dans le bas où la ptose du tissu adipeux pourrait compenser la perte d'épaisseur). L'atrophie est de 22 % au niveau de la partie latérale de la joue et de 21 % dans la partie médiane.

Toxine botulique

1. Une nouvelle indication de la toxine botulique : la correction du découvrement excessif de la columelle

Ce découvrement excessif de la columelle, majoré quand le visage est en mouvement, particulièrement lors du sourire, est assez inesthétique quand il est marqué [4]. Il en existe deux types sous dépendance de deux muscles :

- le type supérieur, dû à l'hyperactivité du muscle *levator labii superioris alaeque nasi* qui relève trop la narine et est responsable aussi, par un faisceau inféro-externe, du sourire gingival ;
- et le type inférieur lié à l'hypertonie du muscle *depressor septi nasi* qui abaisse trop le septum.

On peut les distinguer en traçant une ligne virtuelle de la pointe du nez jusqu'à la partie la plus basse du pourtour narinaire et voir si le découvrement se situe surtout au-dessus ou au-dessous de cette ligne. Enfin, il y a une forme mixte associant les deux types précédents. Cette distinction n'est pas sans importance car elle est prédictive du résultat que l'on peut espérer avec la toxine botulique. Le découvrement supérieur s'améliore bien, alors que l'inférieur est peu sensible au traitement.

Trois patientes atteintes d'un *columellar show* supérieur ont été traitées par 4 U d'onabotulinumtoxin de chaque côté dans la partie médiane la plus interne du *levator labii superioris alaeque nasi*,

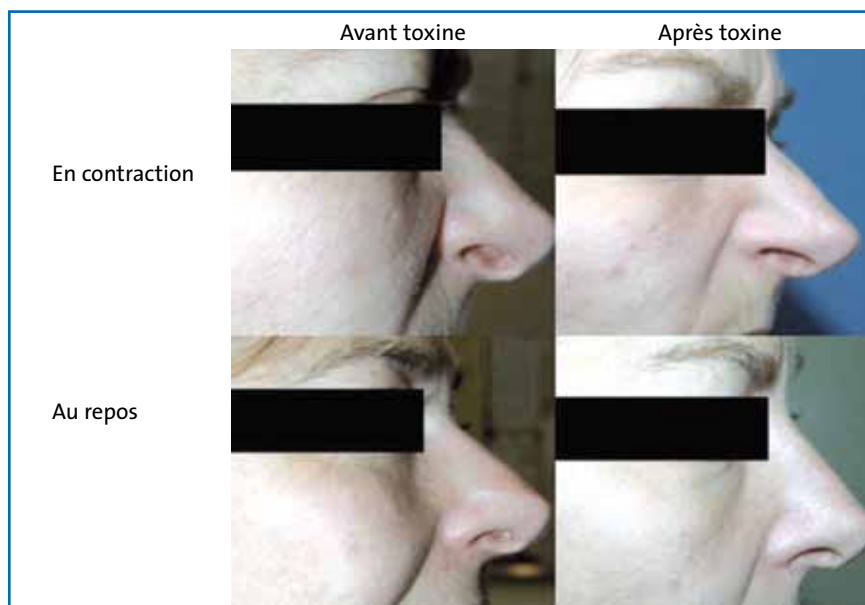


Fig. 3 : Correction d'un découvrement de la columelle (type supérieur) par la toxine botulique injectée dans la partie médiane la plus interne du *levator labii superioris alaeque nasi* (d'après [4]).

avec un bon résultat esthétique, mais qui ne se maintient que 3 mois (**fig. 3**). Le *columellar show* doit être distingué du *nasal flare*, dilatation narinaire excessive à l'inhalation, état constitutionnel et/ou majoré par le stress dû à l'hyperactivité du muscle *nasalis pars alaris* qui peut être atténué par l'injection de 2 U de Vistabel au milieu de la narine.

2. Le développement d'anticorps neutralisants antitoxine botulique reste rare. Quand y penser ? Quels sont les facteurs favorisant à éviter ?

Même si quelques cas sont publiés dans les indications esthétiques, c'est le plus souvent de façon sporadique et isolée. L'article de Torres [5] qui regroupe 5 cas est international (quatre centres : un en Italie, un en Irlande, deux en Russie). Celui de Dressler, déjà analysé dans l'*Année Thérapeutique* en 2010, ne comprenait que 4 cas.

La survenue de ces anticorps neutralisants doit être suspectée quand apparaît une inefficacité secondaire au traitement qui jusqu'alors avait été efficace.

L'augmentation des doses, le changement de produit, si l'on reste dans le sérotype A, n'y font rien. Au contraire, l'accumulation des doses favorise l'augmentation du taux de ces anticorps.

La présence d'anticorps neutralisants peut être confirmée et leur titre précisé (test sur le nerf phrénique hémidiaphragmatique de souris, le seul approuvé par la FDA, mais pratiqué par peu de laboratoires). Le test ELISA et l'immunofluorescence décèlent la présence d'anticorps, mais ne permettent pas de distinguer les anticorps neutralisants et non neutralisants.

En dehors de facteurs de prédisposition individuelle qui restent à préciser, l'importance des doses cumulatives reçues est l'élément essentiel ; c'est pourquoi la survenue de ces anticorps est nettement plus fréquente au cours de l'utilisation de la toxine en pathologie, surtout neurologique, où les doses sont bien plus élevées qu'en esthétique. Mais même en esthétique, la répétition des séances peut aboutir à des doses cumulatives assez importantes. Cependant, ce

n'est pas la règle absolue et dans l'article de Torres : la résistance au traitement apparaît dès la deuxième séance dans 1 cas, d'abord incomplète puis complète à la troisième séance, alors que les doses utilisées au niveau du tiers supérieur du visage étaient très modérées (33 U de Vistabel à la première séance). Le fait de ne pas espacer suffisamment les séances et de faire des retouches très vite après sont également des facteurs favorisant.

La charge en protéines complexées aux diverses toxines commercialisées peut jouer aussi un rôle. Pour l'onabotulinumtoxineA, après réduction de la charge protéique par rapport à la formulation initiale, une diminution de l'incidence des anticorps neutralisants a été constatée. L'incobotulinumtoxineA, où la neurotoxine est nue, non associée à des protéines, serait moins immunogène.

Pour ne pas favoriser la formation de ces anticorps, il suffit d'observer les règles de bonne pratique : rechercher toujours les doses les plus faibles pour avoir une efficacité, ne pas céder aux exigences des patients qui demandent le renouvellement des injections dès qu'ils constatent une diminution d'efficacité et respecter des intervalles suffisants entre les séances (pas moins de 4 mois et si possible plutôt 6 mois), ne faire des

retouches à quelques jours d'une séance que si l'on a induit une asymétrie manifeste à corriger sans tarder, mais pas pour un résultat jugé insuffisant pour lequel il vaudra mieux augmenter un peu les doses à la séance suivante.

3. L'atrophie musculaire induite par la toxine botulique dure bien plus que l'efficacité clinique : démonstration par l'IRM au niveau du muscle *procerus*

On avait déjà cette notion en pathologie, lors de l'injection de TB au niveau des muscles squelettiques, mais cela n'avait pas été étudié dans les muscles peauciers concernés dans les indications esthétiques.

Koerte [6] a étudié 2 hommes volontaires, de 50 et 37 ans recevant pour la première fois de la toxine botulique (l'onabotulinumtoxineA), en 5 injections de 4 U (une au niveau du *procerus* et deux dans chaque *corrugator*). Il les ont comparé à 2 témoins : l'un de 34 ans recevant un placebo de solution saline, l'autre de 37 ans ne recevant aucune injection. Ces patients ont subi des contrôles cliniques du froncement glabellaire et une IRM du muscle *procerus* (choisi car bien individualisé des structures adjacentes), avant l'injection

de toxine botulique, immédiatement après, puis 1, 4, 6, 10, 12 mois après. Cliniquement, on constate la durée d'efficacité habituelle de la toxine botulique : maximum à 1 mois, puis déclinant progressivement, peu visible encore à 4 mois et disparaissant complètement à 6 mois. L'IRM montre une diminution du volume du muscle *procerus* de 46 % pour le volontaire A et 48 % chez le B. L'atrophie musculaire persiste, pratiquement aussi marquée encore à 12 mois (fig. 4). Chez les sujets témoins, aucune modification n'a été constatée cliniquement au niveau des rides glabellaires ni en IRM au niveau du muscle *procerus*.

L'explication de l'important décalage entre la durée de l'efficacité clinique et celle de l'atrophie est hypothétique. Il y a probablement une certaine plasticité locale avec activation de jonctions neuromusculaires voisines non touchées par la TB (dans les muscles squelettiques, l'apparition de fibres musculaires hypertrophiques a en effet été détectée), et il y a peut-être aussi une recrudescence de l'activité de muscles agonistes voisins. D'autres investigations sont nécessaires pour préciser comment il existe un potentiel musculaire compensatoire fonctionnel malgré l'atrophie musculaire focale neurogénique persistante.

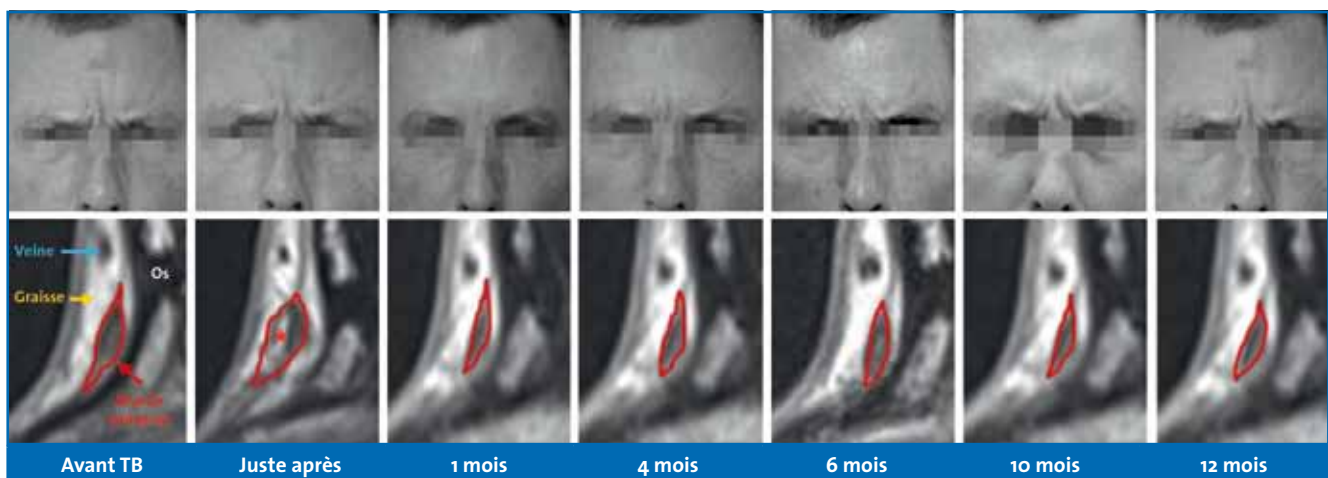


FIG. 4 : Persistance, visible en IRM, de l'atrophie du *procerus* encore à 12 mois, alors que l'effet clinique a disparu au 4^e mois (d'après [6]).

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

4. Le premier (?) cas de vrai granulome lié à la toxine botulique

Une équipe coréenne [7] rapporte le cas d'une femme de 44 ans qui, dans les 2 jours suivant l'injection de TB par un dermatologue au niveau de la glabella, des pattes d'oie et de la région des masséters, présente un gonflement douloureux et prurigineux au niveau de tous les sites d'injection. Cela persiste quelques jours puis se résorbe, sauf au niveau de la région péri-orbitaire et mandibulaire où se développent de petits nodules (**fig. 5A**). La patiente est référée aux auteurs de l'article 2 mois après l'injection. Une biopsie est alors pratiquée au niveau d'un nodule qui montre un granulome occupant tout le derme (**fig. 5B**) avec des cellules épithélioïdes, des cellules géantes type Langhans et, en périphérie, un infiltrat lymphohistiocytaire dense (**fig. 5C**). Les cultures et la PCR pour les fongiques et les mycobactéries sont négatives. Les examens biologiques et la radio pulmonaire à la recherche d'une sarcoïdose sont négatifs, et les auteurs concluent à un granulome à corps étranger.

Les règles concernant la traçabilité des produits injectés ne sont sans doute pas aussi strictes qu'en France, puisque le médecin injecteur qui se sert indifféremment de Botox et de Botulax (fabriqué en Corée) ne peut dire quel produit a été utilisé pour cette patiente. Ces deux présentations auraient exactement la

même formulation. Les auteurs pensent que la neurotoxine, plutôt que les protéines complexées serait responsable du granulome. Ils estiment que leur cas est le premier publié, mais auparavant, en 2006, une observation avait été rapportée par Ahbib et Lachapelle dans les *Annales de Dermatologie*. Cet incident reste malgré tout absolument exceptionnel.

5. La toxine et les hommes

S'il est admis que les doses de TB doivent être plus fortes chez l'homme pour atténuer efficacement les rides, notamment glabellaires, curieusement cela est très peu argumenté dans la littérature.

>>> Les auteurs ont analysé les publications axées sur les différences liées au sexe concernant l'anatomie faciale et leurs conséquences sur le traitement par TB chez l'homme [8]. Le dimorphisme homme/femme, évident au niveau de l'anatomie faciale, le justifie aisément. Il ne se limite pas aux muscles peauciers et squelettiques qui, chez l'homme, nécessitent des doses de TB supérieures, car ils sont plus puissants et épais, avec plus de mobilité donc plus de rides dynamiques. Il concerne aussi le squelette craniofacial dont les dimensions sont supérieures, la forme différente, avec un front plus large et plus haut, mais dont la partie supérieure est plus inclinée vers l'arrière, des rebords orbitaires plus proéminents, des orbites plus carrées,

une mandibule plus forte et saillante, un menton souvent prognathe. Le tissu adipeux sous-cutané serait souvent plus mince chez l'homme. Au niveau cutané, la peau est plus épaisse, plus lourde avec plus de tendance à la ptose, elle est aussi plus séborrhéique. Les rides sont plus profondes que chez la femme, sauf en région péri-buccale, relativement protégée de ce type de vieillissement chez l'homme par la densité des follicules pileux. Les sourcils sont rectilignes et assez bas chez l'homme alors qu'ils sont plus hauts et arqués chez la femme. Enfin, les paupières masculines se relâchent et se ptosent davantage avec le vieillissement.

>>> Les publications qui concernent spécifiquement la TB chez l'homme sont très rares. Le plus souvent l'évaluation de l'efficacité de telle ou telle TB est étudiée sur une population mixte où les hommes sont très minoritaires (11,1 % sur 17 études regroupant 629 hommes pour 5017 femmes), sans ajustement des doses selon le sexe (sauf dans la série de Kane) ni analyse séparée du sous-groupe masculin à l'exception de l'étude de Brandt et encore de celle de Kane. Seul Carruthers a consacré à 80 hommes en 2005 une étude prospective, en double aveugle au niveau de la glabella, avec des doses randomisées (20, 40, 60, 80 U d'onabotulinumtoxineA). Il en conclut que les doses plus élevées sont les plus efficaces, sans qu'il y ait davantage d'effets indésirables. Il préconise pour l'homme une dose de départ de 40 U, susceptible d'être ultérieurement augmentée si elle n'était pas suffisante. En ce qui concerne l'abobotulinumtoxineA, Brandt confirme que si 50 U sont suffisantes chez la femme au niveau glabellaire, cette dose devra être plus élevée chez l'homme.

>>> Avec la demande masculine croissante pour les techniques de correction esthétiques, en particulier avec la TB, des études spécifiquement réservées aux hommes seraient essentielles pour

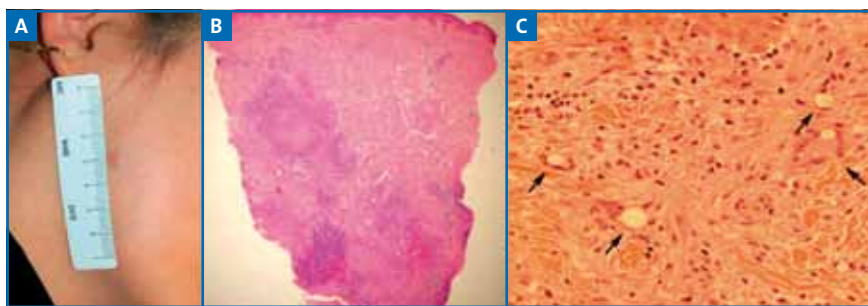


FIG. 5 : Granulome à corps étranger induit par la toxine botulique (d'après [7]). **5A :** petits nodules. **5B :** nodules inflammatoires dermiques profonds (X40). **5C :** cellules géantes type Langhans contenant un matériel translucide, jaune, réfractile, non polarisable dans les espaces vides (X400).

valider plus largement cette notion du doublement des doses nécessaires, savoir si elle est extrapolable des rides fronto-glabellaires à d'autres rides et les modalités d'adaptation des doses qui, même doublées par rapport à celles préconisées chez la femme, sont parfois encore insuffisantes chez des sujets aux muscles très puissants, mais peuvent être excessives chez des hommes au visage et aux muscles plus fins.

Comblement – volumétrie

1. Correction des cernes pigmentés (dark circles) chez de jeunes asiatiques avec des greffes de tissu adipeux traitées par collagénase

Ces cernes sont très fréquents chez les jeunes asiatiques, très demandeurs d'un traitement car cela leur donne un air fatigué et vieilli. Ils sont dus à des causes diverses que l'examen clinique doit différencier puisque c'est cela qui va déterminer le choix du traitement. Il peut s'agir de la visibilité, à travers la peau fine de la paupière inférieure, du muscle orbiculaire et du plexus vasculaire, d'une hyperpigmentation cutanée génétique ou post-inflammatoire. Ces deux types peuvent être accentués chez des sujets plus âgés par une laxité des paupières inférieures avec parfois hernies adipeuses. C'est dans le premier type – pour cacher ce muscle orbiculaire trop visible – que l'interposition juste sous cette peau fine, au-dessus du muscle, de tissu adipeux traité par collagénase est intéressante [9]. La position de la greffe adipeuse est donc ici tout à fait différente de la position de l'implant d'acide hyaluronique (AH) dans la correction de la dépression des cernes où il faut au contraire injecter sous le muscle orbiculaire au contact du périoste. Malgré le caractère superficiel de la greffe adipeuse, il n'y a pas d'effet Tyndall, comme cela arrive avec l'AH quand il n'est pas placé assez profondément.

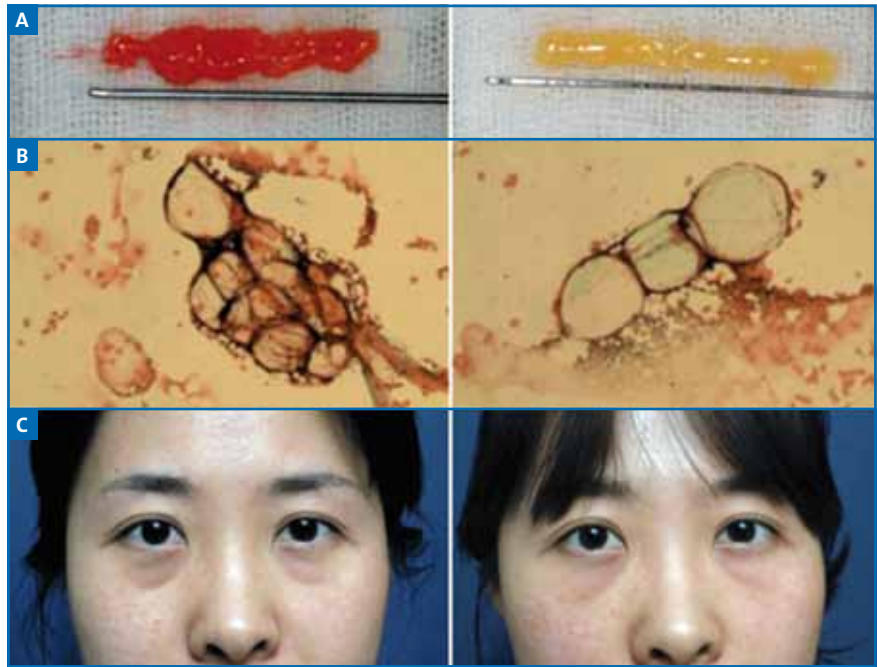


FIG. 6 : Correction de cernes violacés, avec visibilité excessive du muscle orbiculaire, par des greffes de tissu adipeux traitées par collagénase (d'après [9]). **6A :** greffe adipeuse non traitée par collagénase (à gauche), comparée à une greffe traitée par collagénase, plus fine et malléable (à droite) permettant l'injection avec une canule plus fine de 22G. **6B :** petit lobule adipeux (greffe non traitée), cellules adipeuses isolées ou groupées par 2 ou 3 (greffe traitée par collagénase). **6C :** atténuation très satisfaisante de la dépression du cerne et surtout de son aspect violacé par la greffe de tissu adipeux traité par collagénase.

Pourquoi utiliser du tissu adipeux traité par collagénase ? Des greffes conventionnelles de tissu adipeux avaient déjà été utilisées, mais parfois des irrégularités étaient visibles, voire de petits nodules. D'où l'idée de traiter ce tissu adipeux par une collagénase extraite de *Clostridium histolyticum*, de façon à obtenir une suspension de cellules adipeuses pouvant être injectées avec une canule plus fine (22G) sans risque d'irrégularités visibles (**fig. 6A et 6B**). Contrairement à ce que pensait Coleman qui estimait que la préservation de la structure lobulaire était indispensable à la survie des greffes de tissu adipeux, les travaux expérimentaux de Moscatello ont montré que la viabilité des greffes traitées par la collagénase était très supérieure. Elle dépend cependant aussi du calibre de la canule ou des aiguilles, fines mais pas trop : 69,7 % de viabilité (aiguille de 20G) et 21,1 % (aiguille de 25G) pour les

greffes traitées par collagénase *versus* 55,1 % (20G) *versus* 12,9 % (25G) pour les greffes non traitées. Compte tenu de cela, Youn a choisi une canule de 22G.

Les auteurs ont une large expérience des greffes de tissus adipeux traitées par collagénase au niveau des cernes pigmentés, puisqu'ils les ont utilisées chez 249 patients. Mais certains ont eu aussi d'autres traitements (laser pigmentaire, peelings, chirurgie) et ils n'ont donc retenu pour l'analyse des résultats que les 92 patients qui n'avaient reçu que ce type de greffe. Parmi eux, 9 ont été exclus en raison de documents photographiques insuffisants. Sur les 82 sujets restants (59 femmes et 23 hommes), ils obtiennent, selon l'échelle de Fitzpatrick, une amélioration chez 55 patients (67,1 %) (**fig. 6C**), un état stationnaire chez 23 (28 %), une aggravation dans 4 cas (4,9 %). À noter cependant que l'évalua-

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

tion a été très sévère, comme on le voit sur une des photographies de l'article où une patiente paraissant nettement améliorée est classée stationnaire en raison d'une pigmentation postopératoire régressive et d'une discrète teinte violacée résiduelle. Pour les 4 patients considérés comme aggravés, une autre cause que la visibilité transcutanée du muscle orbiculaire avait été sous-estimée quand l'indication de greffe de cellules adipeuses a été portée : pour 2 patients c'était une hyperpigmentation qui a nécessité ensuite un peeling au TCA, pour 2 autres une pseudohernie du tissu adipeux qui a été corrigée par blépharoplastie transconjonctivale.

2. Effets indésirables des fillers en esthétique et leur traitement

Dans cette belle revue générale, accompagnée d'une riche iconographie – fruit d'un travail commun de D. Funt à New York et T. Pavicic à Munich – sont décrits en détail les divers accidents des *fillers*, leur prévention et leur traitement [10]. La version complète de l'article est accessible gratuitement sur Internet et mérite d'être lue pour comprendre et éviter ces accidents en pratique quotidienne ou pour approfondir la question grâce à l'importante bibliographie de 70 références.

3. De nouveaux effets secondaires des injections d'acide hyaluronique

Avec le nombre croissant d'injections de comblement et de volumétrie effectuées actuellement, il n'est pas étonnant de voir apparaître de nouveaux effets secondaires, même si l'acide hyaluronique est considéré à juste titre comme le plus sûr des *fillers*.

● Encapsulation pseudokystique : une complication tardive inédite de l'acide hyaluronique [11]

Une patiente de 47 ans reçoit des injections multiples d'AH, effectuées par un

chirurgien plasticien expérimenté, au cours d'une séance de démonstration sponsorisée par la firme Qmed. Sont injectés : les sillons nasogéniens, les lèvres, les régions malaires. Du Restylane Lipp a été utilisé pour les lèvres et du SubQ dans les régions malaires.

>>> Six semaines après, elle présente un œdème des lèvres et du visage, puis plusieurs mois plus tard des nodules évoluant par poussées, pour lesquels elle reçoit plusieurs traitements : anti-inflammatoires, antibiotiques (quinolones) inefficaces, ensuite à deux reprises, corticothérapie générale et hydroxychloroquine. La plupart des nodules se résorbent lentement, à l'exception d'un nodule de la joue droite et d'une induration rouge et œdématiée de la joue gauche s'étendant jusqu'au cerne (photo quand la patiente est vue 15 mois après les injections).

>>> Les 6 mois suivants, la résorption des nodules et du placard induré se poursuit, et finalement il ne reste plus qu'un dernier nodule qui a tendance à augmenter de volume, induré, non inflammatoire, au niveau de la zone infra-orbitaire gauche (fig. 7A). Une biopsie incisionnelle est donc effectuée, provoquant l'extrusion d'une structure pseudokystique fusiforme, de

7 mm dans son grand diamètre, contenant un matériel visqueux translucide (fig. 7B). L'examen histologique montre une épaisse capsule collagène et, à l'intérieur, une substance bleu Alcian intense et Mowry positive (fig. 7C). Il n'y a pas de réaction inflammatoire.

L'encapsulation n'avait jamais été rapportée avec l'AH, mais seulement avec des *fillers* non résorbables (silicone, polyalkylamide). Au cours des réactions inflammatoires décrites avec l'AH, celui-ci n'est pas encapsulé, mais diffuse librement dans le collagène dermique et le tissu sous-cutané. Chez cette patiente, l'AH, correctement dispersé pendant l'injection, s'est ensuite déplacé au cours de la réaction inflammatoire initiale précoce. L'épaisse capsule avasculaire a ensuite empêché la réabsorption de l'AH et prévenu l'apparition d'une réaction inflammatoire tardive.

Les traitements médicaux, corticothérapie et antimalariques, ne pouvaient pas résorber une telle formation kystique et la seule solution était chirurgicale. Cette encapsulation pose tout de même la question de la formation d'un biofilm quiescent, évoquée par l'auteur et soulignée aussi par Monheit dans son commentaire. Une PCR à la recherche d'une étiologie bactérienne n'a pas été effectuée.

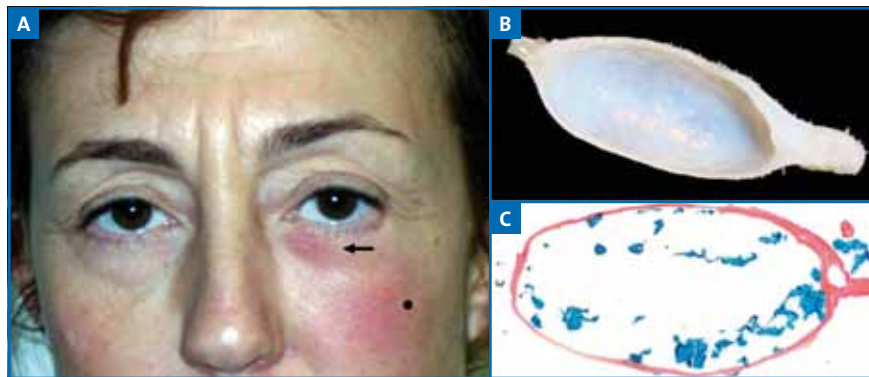


FIG. 7 : Formation pseudokystique après injection d'acide hyaluronique (d'après [11]). 7A : tuméfaction s'étendant de la joue jusqu'à la région du cerne (● et →). 7B : formation fusiforme pseudokystique de 7 mm dans son diamètre maximum contenant un matériel translucide visqueux. 7C : coloration de Mowry au fer colloïdal : la fine paroi collagène est rouge, le contenu est bleu, ce qui confirme qu'il s'agit d'un mucopolysaccharide acide (× 40).

● **Alopécie induite par une injection temporale d'acide hyaluronique** [12]

Un comblement temporal est effectué par une infirmière diplômée, à dose généreuse puisque 6 ml d'AH (Restylane) sont injectés dans chaque tempe.

>>> Une demi-heure après l'injection, la patiente ressent au niveau de la tempe droite une douleur à type de brûlure intense, traitée par de la glace et une crème à l'arnica.

>>> Elle se présente aux urgences 3 jours après pour une douleur persistante : une infection est suspectée et elle est traitée dans ce sens.

>>> Quinze jours après, un dermatologue (enfin !) note une plaque d'alopécie, avec quelques croûtes au niveau de la tempe droite où 90 % des cheveux sont tombés (**fig. 8A**). La biopsie montre une alopécie non cicatricielle avec élimination de la plupart des cheveux anagènes, trichomalacie focale, des flaques d'AH extravasculaires mucines positives avec

un infiltrat inflammatoires, mais aussi de l'AH dans la lumière des vaisseaux (**fig. 8B**). Une injection intralésionnelle de triamcinolone (5 mg/mL) est effectuée et répétée 3 semaines plus tard.

>>> Trois mois après, 50 % des cheveux ont repoussé, sauf dans une petite zone d'alopécie cicatricielle.

Un tel incident n'a jamais été rapporté lors du comblement temporal qui, rappelons-le, doit être profond, sous le muscle, au contact osseux ; ce que n'a peut-être pas osé faire l'infirmière. On commence par le quadrant antéro-inférieur qui peut suffire et au niveau duquel l'aiguille, ou la canule, doit être enfoncée à 1-1,5 cm. Injecter dans le plan profond permet d'éviter les vaisseaux qui sont plus superficiels (voir l'article de Raspaldo analysé dans cette rubrique en 2012). À noter aussi que la quantité injectée était importante (6 mL) alors que la dose conseillée est de 1 à 3 mL.

Si le mécanisme en cause dans cet incident est avant tout l'embolisation

d'une artériole par l'AH, l'importance du volume injecté – même si l'AH est resté en grande partie extravasculaire dans le derme – a pu être un facteur aggravant, par compression externe des vaisseaux aggravant l'hypoxie tissulaire. La richesse des suppléances vasculaires dans cette région explique sans doute que les lésions liées à l'ischémie soient restées assez limitées.

● **Migration tardive d'implants d'acide hyaluronique au niveau des cernes** [13]

Les auteurs présentent le cas de 3 patientes ayant reçu des injections d'AH, assez répétées pour 2 d'entre elles (tous les 6 mois) au niveau des cernes. Ces injections ont été effectuées par un opérateur expérimenté, avec une aiguille de 30G, à la profondeur correcte, derrière le muscle orbiculaire, au contact osseux. La première patiente a reçu au total, de 2005 à 2011, en dix séances 7,8 mL de NASHA (nom de la spécialité non précisé), la seconde en 2006 et 2007 1,4 mL en deux séances, la troisième de 2007 à 2012, 8 mL d'AH en une dizaine de séances. La surveillance immédiate, 15 jours après les injections, n'a pas mis en évidence de problème particulier ; les patientes étaient satisfaites et ont donc demandé et continué à recevoir de nouvelles injections. Mais elles ont consulté à nouveau quand elles ont constaté un aspect bleu violacé des paupières inférieures. Cet effet Tyndall est survenu de façon très retardée 6 mois, 4 ans et 2 ans après la dernière injection. L'AH, ressemblant à de la gelée, a été retiré après incision à la lame 11 par expression manuelle, au niveau des deux cernes chez 1 patiente, d'un côté seulement chez les 2 autres, dont l'une a reçu aussi, malgré l'ancienneté de l'injection d'AH, de la hyaluronidase (**fig. 9A et 9B**).

Comment expliquer cette migration tardive de l'AH correctement placé en profondeur vers la surface ? Les auteurs pensent que certains sujets ne résorbent pas normalement l'AH et que le produit

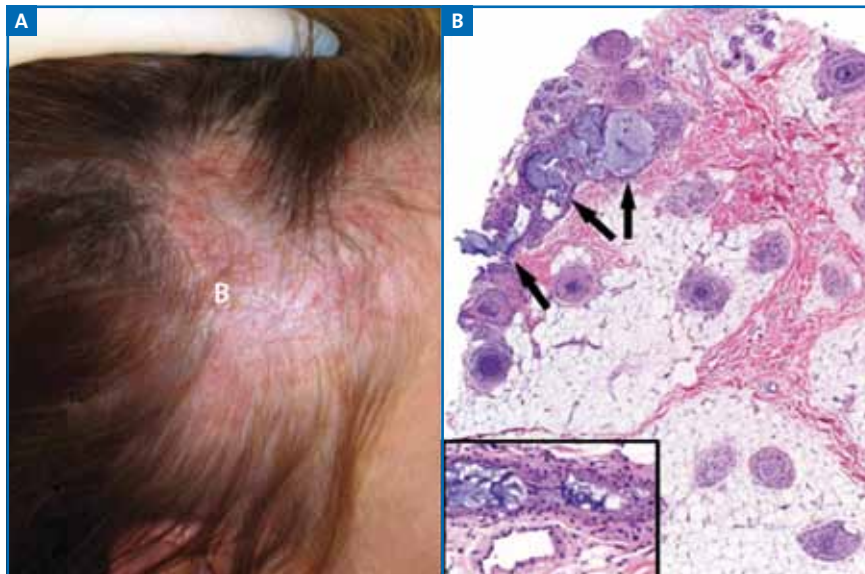


FIG. 8 : Alopécie après injection d'acide hyaluronique dans la région temporale (d'après [12]). **8A :** alopécie avec quelques croûtes ; **B :** emplacement de la biopsie. **8B :** alopécie non cicatricielle, expulsion des cheveux anagènes, trichomalacie, flaques d'acide hyaluronique dans le derme (flèches), mais aussi (en cartouche) dans la lumière des vaisseaux.

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE



FIG. 9 : Migration tardive d'acide hyaluronique au niveau des cernes (d'après [13]). **9A :** l'AH injecté en profondeur au contact osseux remonte vers la surface 2 ans après, avec tuméfaction et effet Tyndall. **9B :** extraction de l'AH après incision.

non ou peu dégradé, ne provoque pas la réaction inflammatoire habituelle et a tendance à migrer vers la surface, cette migration étant favorisée par les contractions du muscle orbiculaire. La succion exercée par des lunettes trop serrées pourrait aussi augmenter ce risque. Une sous-correction, avec des volumes inférieurs de 30 à 40 % à ce que l'on fait d'habitude, en tout cas moins de 1 mL par séance, pourrait en revanche diminuer ce risque.

De l'avis d'un expert français (Michel David) auquel cette publication a été soumise, d'autres explications peuvent cependant être avancées : la répétition beaucoup trop fréquente (tous les 6 mois) des injections dans les cernes, inutile car la longévité du produit y est parti-

culièrement importante ; les très fortes doses totales (jusqu'à 8 mL) alors que 0,5 à 1 mL tous les 3 ans suffisent et que souvent après 3 ans la quantité peut être divisée par 2. Dans ces conditions, il y a donc obligatoirement surcorrection. La migration de l'AH est bien liée à l'action du muscle orbiculaire : ce muscle, plus épais en regard du cerne, chasse le produit latéralement et celui-ci, surtout s'il y a surcorrection, a tendance à aller vers la surface à travers cette zone fenêtrée plus faible du muscle, d'où sa visualisation sous forme d'un effet Tyndall un peu plus bas et latéralement que le cerne. De plus, l'injection à l'aiguille, même au contact de l'os, pourrait permettre le passage au-dessus du muscle d'une partie de l'AH, du fait de la très faible épaisseur de ce muscle.

Partout dans le monde, les procédures esthétiques et en particulier les injectables sont en forte progression

L'évolution des procédures cosmétiques effectuées en ambulatoire aux États-Unis sur 15 ans (1995 à 2010) : aux États-Unis comme ailleurs, la demande a beaucoup augmenté du fait du vieillissement de la population, du désir de rester jeune, de la disponibilité croissante des techniques peu invasives, entrées dans les mœurs des consommateurs, alors que la chirurgie est en recul (17 % de moins de 2000 à 2011, quand les actes peu invasifs augmentaient de 123 % chez les chirurgiens plasticiens).

Cette publication [14] est basée sur les statistiques du NAMCS (*National Ambulatory Medical Care Survey*). Les procédures cosmétiques représentent 8,7 % de toutes les interventions dermatologiques, et leur volume a augmenté de 813 000 en 1995 à 3 337 000 en 2010 (moyenne annuelle des 15 ans : 2,2 millions).

Ce sont les chirurgiens plasticiens qui effectuent le plus ces interventions mineures (36,1 %), dépassant de peu les dermatologues (33,7 %). Cependant, d'autres médecins et chirurgiens les pratiquent de plus en plus, les médecins esthéticiens généralistes représentant une proportion plus faible qu'en France sauf dans certains États comme la Californie où ils sont en troisième position pour ces procédures. La délégation d'actes à des assistants au cabinet médical est plus importante qu'en France (27 % chez les dermatologues), mais de plus en plus de non médecins travaillent hors contrôle médical dans des spas, des salons, des centres de beauté... ce qui accroît le nombre de complications pour des actes pourtant considérés comme très sûrs.

81 % des patientes sont des femmes. Sur le plan ethnique, les Blancs sont

86,2 %, les Noirs 4,2 % seulement. La tranche d'âge de 40 à 59 ans est de beaucoup la plus nombreuse (48 % dont 27 % entre 40 et 49 ans). Aux âges extrêmes de la vie, la proportion est faible, environ 5 % jusqu'à 19 ans et moins de 3 % après 80 ans.

Parmi les actes pratiqués, les injections de TB sont très largement en tête à 25 %, mais ce n'est qu'une moyenne sur les 15 ans, puisqu'on est passé de 2 % en 1995 à 49 % en 2007. La sclérothérapie suit avec un chiffre important (20 %), les *fillers* à 11 % de même que les peelings, la dermabrasion (6 %). Dans cette statistique, entrent certains actes plus chirurgicaux comme la liposuction (10 %), les plasties mammaires (9 %), la rhinoplastie (1 %), la transplantation de cheveux (1 %). En revanche, les lasers sont presque absents, à moins que les 3 % d'épilation soient du laser épilatoire (ce n'est pas précisé) et la rhydectomie faciale un traitement laser des rides. Mais ces chiffres sont faibles, et la statistique ne dit rien des lasers vasculaires ou pigmentaires et de l'IPL.

Ces chiffres rejoignent cependant ceux de la Société Américaine de Chirurgie Plastique qui rapporte, entre 2000 et 2010, une augmentation de 584 % pour la TB et de 172 % pour les *fillers* et avec ceux de la Société Américaine

de Dermatologie Chirurgicale qui, entre 2001 et 2007, note la plus importante augmentation dans le domaine des *fillers* (405 %), suivie de 324 % pour la toxine et 330 % pour les lasers et la photoréjuvenation.

Domage qu'en France nous ne disposions pas de telles études, mais on sait que les statistiques sur une large population ne sont pas notre fort... On ne peut donc avoir que des impressions générales : situation comparable à celle des États-Unis pour la TB, mais nettement plus de *fillers* et de lasers.

Bibliographie

1. DE BOULLE K, TURKMANI M. Lateral oblique forehead lines: redefining sleeping lines and treatment with botulinum toxin A. *J Cosmet Dermatol*, 2013;12:163-167.
2. KOTLUS BS. Effect of sleep position on perceived facial aging. *Dermatol Surg*, 2013;39:1360-1362.
3. WYSONG A, JOSEPH T, KIM D *et al*. Quantifying soft tissue loss in facial aging: a study in women using Magnetic Resonance Imaging. *Dermatol Surg*, 2013;39:1895-1902.
4. TURKMANI MG, DE BOULLE K. Excessive columellar show: causes, presentations and a new therapeutic approach with onabotulinum toxin A. *Dermatol Surg*, 2013;39:464-467.
5. TORRES S, HAMILTON M, SANCHES E *et al*. Neutralizing antibodies to botulinum neurotoxin type A in aesthetic medicine: five case reports. *Clin Cosmet investig Dermatol*, 2013;7:11-17.
6. KOERTE IK, SCHROEDER SA, FIETZEK U *et al*. Muscle atrophy beyond the clinical effect after a single dose of onabotulinumtoxinA injected in the procerus muscle: a study with magnetic resonance imaging. *Dermatol Surg*, 2013;39:761-765.
7. YUN WJ, KIM JK, KIM BW *et al*. The first documented case of true botulinum toxin granuloma. *J Cosmet Laser Ther*, 2013;15:345-347.
8. KEANY TC, ALSTER TS. Botulinum toxin in men: review of relevant anatomy and clinical trial. *Dermatol Surg*, 2013;39:1434-1443.
9. YOUNG S, SHIN JI, KIM JD *et al*. Correction of infraorbital dark circles using collagenase-digested fat cell graft. *Dermatol Surg*, 2013;39:766-772.
10. FUNT D, PAVICIC T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Invest Dermatol*, 2013;6:295-316.
11. ALIJOTAS-REIG J, FERNANDEZ-FIGUERAS MT, PUIG L. Pseudocystic encapsulation: a late noninflammatory complication of hyaluronic acid filler injections. Commentary: Monheit GD. *Dermatol Surg*, 2013;39:1726-1728.
12. GAN SD, ITKIN A, WOLPOWITZ D. Hyaluronic Acid – Induced Alopecia: a novel complication. *Dermatol Surg*, 2013;39:1724-1725.
13. KOPP S, LAWRENCE N, DONOFRIO L *et al*. Delayed migration of hyaluronic acid fillers: a new complication? *Dermatol Surg*, 2014;40:85-87.
14. AHN CS, DAVIS SA, DABADE TS *et al*. Cosmetic procedures performed in the United States: a 16-year analysis. *Dermatol Surg*, 2013;39:1351-1359.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.