

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?



C. BEYLOT

Professeur émérite de Dermatologie de l'Université de BORDEAUX.

L'actualité en dermatologie esthétique est toujours bien fournie et variée, dominée cette année par l'arrivée en France – où ce produit est encore en cours d'AMM (autorisation de mise sur le marché) – de l'acide désoxycholique pour la correction de la surcharge adipeuse de la région sous-mentonnière.

Les injectables sont toujours très présents dans la littérature. J'ai choisi de privilégier quelques articles pour ce qu'ils apportent de nouveau, comme le très beau travail de Romeo sur son importante série personnelle qui montre qu'au niveau de la paupière supérieure, les injections d'acide hyaluronique (AH) peuvent supplanter la blépharoplastie chirurgicale dans un grand nombre de cas et il en détaille les critères de choix. Le travail expérimental des Chinois sur l'oreille de lapin démontre qu'en cas d'embolisation artérielle d'acide hyaluronique, contrairement à ce

que l'on commençait à écrire, l'injection sous-cutanée de hyaluronidase est plus efficace que l'injection intra-artérielle dans la prévention des nécroses locales tout en ayant l'avantage d'être bien plus facile.

Les effets secondaires indésirables de la toxine botulique (TB) sont rares, c'est vrai, mais j'en ai quand même mentionné trois : – la dysphagie après injection des cordes platysmales, très classique mais peu publiée, et la possibilité moins connue de traiter les troubles de la déglutition par pyridostigmine ; – à propos de 5 cas, la survenue, jamais décrite, d'alopécie de la lisière frontale après des injections répétées des rides frontales ; – et enfin, le gonflement paradoxal du masséter dont la cause, selon l'étude anatomique approfondie des auteurs coréens, serait le tendon inférieur profond du masséter qui empêcherait la diffusion du produit vers le faisceau le plus superficiel du muscle.

Enfin, s'il est bien connu que les crèmes antisolaires sont capables de prévenir le vieillissement cutané, le Centre de recherche de Johnson & Johnson démontre, dans une étude portant sur une période de 1 an, qu'une crème antisolaires à large spectre SPF 30 appliquée quotidiennement pourrait améliorer certains signes de photovieillissement déjà constitués.

Acide désoxycholique et double menton : un sujet d'actualité

Les injections d'acide désoxycholique (ATX-101) pour la réduction de la graisse sous-mentonnière, dont l'AMM devrait être

prochainement obtenue en France, seront sans doute une des nouveautés de l'année permettant dans beaucoup de cas d'éviter la procédure chirurgicale habituelle. Ce traitement a reçu l'approbation de la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2015 et a été commercialisé aux États-Unis sous le nom de Kybella et au Canada début 2016 sous celui de Belkyra. Les auteurs américains en ont déjà une assez large expérience et ont consacré un numéro spécial de *Dermatologic Surgery* à une mise au point sur la question en novembre 2016.

L'esthétique du cou [1] dépend de la nette définition de la bordure mandibulaire, avec visibilité de la dépression sous-hyoïdienne et un os hyoïde haut placé qui donnent l'impression que le cou est long et fin, avec relief léger du cartilage thyroïde chez la femme et marqué chez l'homme, bord antérieur du muscle sterno-cléido-mastoïdien bien dessiné et angle cervico-mentonnier entre 105 et 120° (fig. 1). Avec un angle

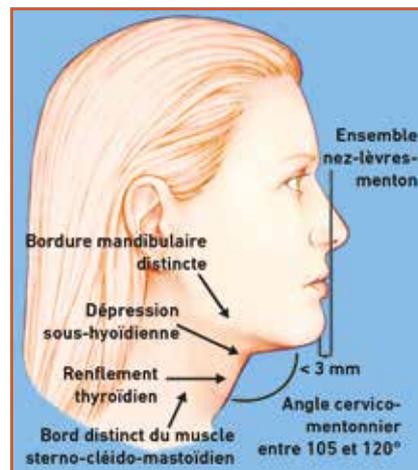


Fig. 1: L'esthétique du cou et les facteurs qui la conditionnent (schéma de G.J. Goodman).

L'Année thérapeutique

supérieur à 120° apparaît un double menton et un alourdissement du cou. Le vieillissement vient gâcher cette belle harmonie avec notamment, du fait de la ptôse de la graisse du tiers moyen du visage vers le tiers inférieur, une perte de la définition du rebord mandibulaire puis la formation de bajoues. Les cordes platysmales deviennent saillantes et inesthétiques et un relâchement cutané avec formation de rides transversales est souvent présent. La surcharge graisseuse de la région sous-mentonnaire est souvent – mais pas toujours – liée à l'âge. La génétique (rétrognathie, os hyoïde en position basse, platysmas non jointifs) et la surcharge pondérale peuvent intervenir si bien que ce double menton vient altérer non seulement l'esthétique du cou mais aussi celle du bas du visage.

L'acide désoxycholique [2] est un produit de synthèse, biologiquement équivalent à l'acide désoxycholique endogène biliaire et a, comme lui, la propriété de dissoudre les graisses. Après une injection de 2 mg/cm², survient dès le 1^{er} jour une lyse adipocytaire, puis une inflammation neutrophilique au 3^e jour, suivie vers le 7^e jour d'une réaction macrophagique phagocytant les débris cellulaires et les lipides libérés (fig. 2). Enfin, vers la 4^e semaine, l'inflammation a presque disparu, des fibroblastes ont été recrutés, entraînant un épaissement septal. Des doses supérieures à 2 mg et le rapprochement des points d'injection ont été essayés: ils n'ont pas d'efficacité supérieure et risquent d'entraîner davantage de complications locales. Plusieurs séances sont nécessaires. Ainsi, en fonction de l'importance de la graisse sous-mentonnaire (fig. 3A) et de la réponse du sujet, 2 à 4 séances ont été en général nécessaires, et les études ont montré que 52 % des patients s'amélioraient d'un degré ou plus après 2 séances et 72 % après 4 séances (fig. 3B et 3C). L'imagerie, réalisée dans les études de phase III, confirme en IRM la régression de la graisse sous-mentonnaire (fig. 3B). Compte tenu de la destruction adipocytaire, on peut espérer que le résultat sera durable, voire définitif. C'est ce

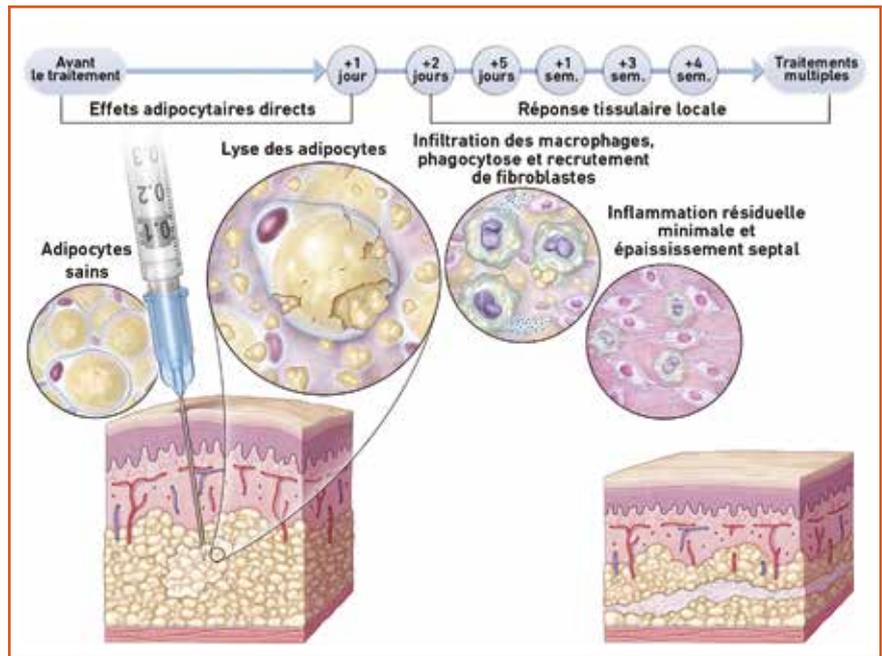


Fig. 2: Lyse des adipocytes par l'acide désoxycholique et réaction tissulaire (schéma de S.H. Dayan).

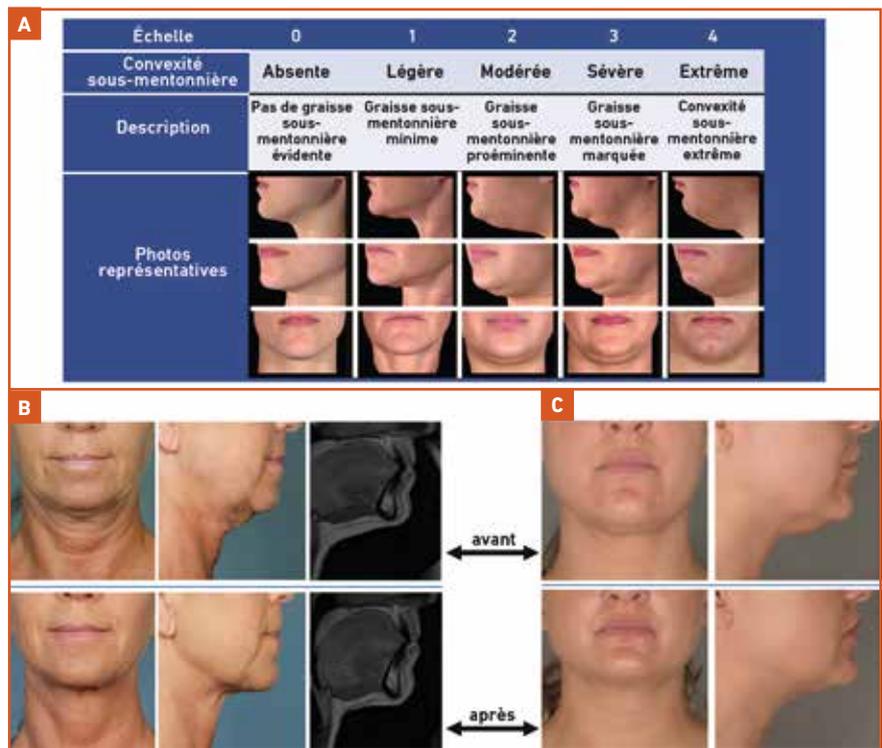


Fig. 3: A: échelle d'évaluation de la convexité sous-mentonnaire liée à la surcharge adipeuse (photo de Dayan, adaptée de J. McDiarmid *et al.*). B: surcharge adipeuse sévère sous-mentonnaire (grade 3) chez une femme de 50 ans, avant et après 5 sessions d'injections d'acide désoxycholique régressant jusqu'au grade 0 (absence de surcharge). La régression de la graisse superficielle sus-platysmale est objectivée par l'IRM (photos de l'étude REFINE-1, Jones DH et Carruthers). C: surcharge modérée (grade 2) chez une femme de 36 ans, avant et après 6 séances, ne régressant que jusqu'au stade 1 (léger).

que confirment les études pour lesquelles un suivi de plus de 4 ans a été réalisé.

Une bonne connaissance anatomique [3] de la région sous-mentonnière est nécessaire pour réaliser au bon endroit et sans risque les injections d'ATX-101.

- À l'examen clinique, les limites de cette zone sous-mentonnière sont : latéralement, le rebord horizontal inférieur de la mandibule; en bas et en arrière, la dépression de l'os hyoïde; en haut et en avant, le pli sous-mentonnier. À la palpation, on peut repérer la dépression antégonale à mi-longueur du rebord mandibulaire, précroisée par le nerf mandibulaire marginal lorsqu'il remonte vers la face antérieure du menton.

- Dans cette zone, la dissection permet de distinguer le triangle sous-mentonnier médian le plus affecté par l'excès de graisse et, latéralement, les deux

triangles sous-mandibulaires séparés par les muscles digastriques (**fig. 4A**).

- Au-dessous du plan cutané se trouvent les deux faisceaux du platysma, muscle quadrilatère très fin dont les limites antérieures et postérieures forment les cordes platysmales, visibles chez le sujet âgé du fait de l'hypertonie musculaire. Sous le menton, il y a décussation (échange de fibres musculaires) entre les deux faisceaux du platysma, variable selon les individus (**fig. 4B**), le type le plus fréquent (75 %) étant la décussation limitée à la partie haute seule, le platysma jointif (10 %) où il y a un échange de fibres important sous le menton et, dans 10 % des cas, pas de décussation (et dans ce dernier cas, une plus grande tendance à développer un double menton). La graisse sous-mentonnière est répartie en deux compartiments séparés par le platysma, la graisse pré-platysmale – qui est la cible de l'ATX 101 – et la graisse rétro-platys-

male qu'il faut respecter tant pour les injections que pour la liposuction car sa réduction ou son ablation pourraient entraîner une déformation inesthétique du cou. Les autres éléments à connaître sont l'artère et la veine faciale et surtout le nerf moteur mandibulaire marginal qui précroisent ensemble la branche horizontale du maxillaire au niveau de l'encoche antégonale. Les glandes sous-maxillaires ptôisées du fait du vieillissement et parfois confondues avec de la graisse sont davantage postérieures.

- Du fait du cheminement du nerf mentonnier le long de la mandibule, avec des variations anatomiques possibles (**fig. 5A**), il ne faut pas injecter trop près du bord mandibulaire et respecter une bande de 1 à 1,5 cm depuis ce rebord (**fig. 5B**). C'est donc surtout le triangle sous-mentonnier et seulement la partie interne des deux triangles sous-mandibulaires qui seront injectés.

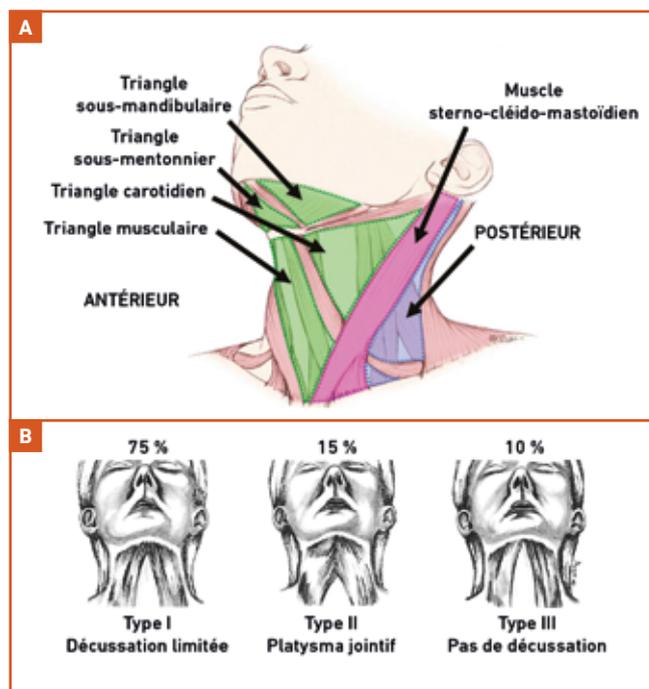


Fig. 4. A : régions du cou. Le triangle sous-mentonnier, médian, intéressé en totalité par les injections d'acide désoxycholique et les deux triangles sous-mandibulaires qui ne sont injectés que dans leur partie interne, la partie externe étant respectée en raison du passage du nerf mandibulaire (schéma de Kenkel adapté de Shiffman); **B :** variations de la décussation du muscle platysma (schémas de Mejia reproduits par Kenkel).



Fig. 5 : A : le trajet du nerf moteur marginal mandibulaire, branche du nerf facial, longeant le bord de la branche horizontale de la mandibule dans sa partie postérieure, à 1 ou 2 cm au-dessous, puis précroisant, avec l'artère et la veine faciales, la mandibule au niveau de la dépression antégonale et se dirigeant vers le haut (schéma de Kenkel); **B :** marquage de la zone de traitement limitée en avant par le pli sous-mentonnier, en arrière par l'os hyoïde, mais respectant latéralement dans la région sous-mandibulaire, une zone à ne pas traiter en raison de la localisation potentielle du nerf marginal sous-mentonnier (photo de Jones); **C :** mise en place sur la zone, après repérage, d'une grille où sont marqués les points d'injection distants de 1 cm (photo de Jones); **D :** on injecte en pinçant la peau et en l'attirant en avant, de façon à rester dans la graisse pré-platysmale sans la dépasser, l'aiguille enfoncée jusqu'à moitié (photo de Jones).

I L'Année thérapeutique

En pratique, après avoir réalisé le marquage, on applique une grille où sont dessinés les points d'injection à réaliser, espacés de 1 cm [4] (**fig. 5C**). On pique de façon adjacente aux points pour ne pas risquer de tatouer la peau avec le marquage de la grille, en pinçant la peau pour la soulever et rester dans le plan de la graisse pré-platysmale (**fig. 5D**), l'aiguille perpendiculaire et enfoncée en principe jusqu'à moitié (plus ou moins selon l'épaisseur de la graisse à réduire, en évitant d'être trop superficiel et d'atteindre le derme – car il y aurait alors un risque de nécrose – ou trop profond jusqu'à la graisse sous-platysmale). La quantité à injecter au niveau de chaque point est de 0,2 mL (2 mg), avec un maximum de 10 mL par séance.

Ces doses, la profondeur d'injection et l'écart entre les points d'injection, tenant compte de la diffusion du produit, ont été déterminées et validées par un panel d'experts. L'injection de bleu de méthylène sur 3 cadavres dans la zone sous-mentonnière, avec des profondeurs, une force de pression et des doses variables, suivie d'une dissection pour repérer le colorant dans le tissu adipeux, ont confirmé ces recommandations.

Les effets secondaires les plus courants (douleur, œdème, ecchymoses, engourdissement, érythème, induration) sont liés à la réaction tissulaire. Différents moyens ont été proposés pour les atténuer. Dans l'étude de Dover *et al.* [5] menée sur 83 patients, les packs réfrigérés n'ont entraîné qu'une amélioration très discrète de la douleur qui, spontanément, est à son maximum dans les 5 minutes qui suivent l'injection, diminuant de 50 % après 15 minutes et disparaissant après 3 heures. Une anesthésie avec épinéphrine combinée au froid n'apporte que 17 % d'amélioration. Si l'on ajoute à cela de l'ibuprofène oral et de la loratadine, l'amélioration est de 40 %. Aucun traitement ne réduit l'œdème ni le gonflement. L'épinéphrine peut légèrement diminuer la survenue d'ecchymoses.

Dans les études de phase III REFINE, il y a eu 4,3 % de parésie du nerf marginal mandibulaire, dont la récupération est lente. Le respect de la zone non injectable en dedans du rebord inférieur de la mandibule devrait réduire ce risque. En revanche, la destruction du tissu adipeux n'a pas laissé place à une laxité cutanée du fait de la réaction fibroblastique et de la néocollagénèse induites.

■ Commentaires

Quelle sera la place de l'acide désoxycholique dans la stratégie de correction de l'excès de graisse sous-mentonnière ? Les études réalisées aux États-Unis, au Canada et en Europe démontrent la bonne qualité des résultats, obtenus par cette technique innovante peu invasive. Après dissipation de la réaction tissulaire, le remodelage de la région sous-mentonnière est progressif et harmonieux. Mais il faut plusieurs séances pour obtenir ces résultats, vraiment satisfaisants dans 3/4 des cas après 4 séances. La technique s'adresse surtout à des surcharges graisseuses modérées ou légères. Les formes sévères peuvent aussi être traitées, mais nécessitent un nombre de séances plus élevé, jusqu'à 5 ou 6, et la liposuction restera alors compétitive. De même, pour les formes légères, le choix se portera sur les injections ou sur les techniques physiques (CoolSculpting Mini, ultrasons focalisés, radiofréquence). Le prix du produit, toujours en cours de demande d'AMM, n'est pas encore déterminé pour la France, mais sera probablement, tout comme le prix de la séance, un des critères de choix par rapport aux autres techniques.

■ Vieillesse des paupières supérieures : injection d'acide hyaluronique ou blépharoplastie chirurgicale ?

Pour corriger le vieillissement des paupières supérieures, la tendance actuelle est de proposer moins souvent la blépha-

roplastie chirurgicale, de plus en plus supplantée par la volumétrie par l'acide hyaluronique (AH). La chirurgie garde cependant des indications précises. Alors comment choisir ? Dans un article très intéressant et détaillé [6], Francesco Romeo nous fait part de sa vaste expérience, basée sur l'étude sémiologique et le traitement de 152 femmes âgées de 36 à 64 ans (âge moyen : 48 ans). Il a classé ces patientes en plusieurs groupes en fonction des données de l'examen clinique et démontre que la décision thérapeutique en découle directement.

D'abord, il faut bien comprendre et évaluer les altérations palpébrales liées au vieillissement. Chez le sujet jeune, il y a, au niveau de la portion orbitaire de la paupière supérieure, une plénitude et une légère projection antérieure plus marquées dans la partie externe. C'est cette convexité harmonieuse, lisse et progressive depuis la partie interne, discrètement concave, jusqu'à la partie externe plus en relief, qu'il faut essayer de reproduire quand on injecte de l'AH. La portion tarsale de la paupière supérieure (que Romeo appelle "*pretarsal show*"), qui va du rebord tarsal jusqu'au sillon orbito-palpébral supérieur, mesure idéalement 3 à 4 mm mais est encore considérée comme normale entre 2 et 7 mm (**fig. 6Aa et 6Ab**). Cette distance *m* est une des bases de sa classification.

Avec l'âge, la paupière supérieure perd de son volume, surtout aux dépens de la portion orbitaire, de façon symétrique ou non, et un creusement orbitaire apparaît, les yeux s'enfoncent. La portion tarsale *m* augmente mais peut à l'inverse diminuer. Si elle augmente, il peut y avoir ou non un excédent cutané, mais mieux vaut éviter de le réduire chirurgicalement car cela risque d'aboutir à un œil rond avec accentuation de la dépression sus-orbitaire ; on préférera l'injection d'AH. Au contraire, s'il y a diminution de *m* avec excédent cutané, la blépharoplastie chirurgicale, seule ou parfois associée à l'injection d'AH, est indiquée.

La classification proposée par Romeo est plus détaillée et divisée en trois groupes parfaitement illustrés (**fig. 6B**):

- Le groupe I, où m est supérieur à 7 mm, comprend 128 patientes. Romeo le divise encore en 4 sous-groupes : Ia : yeux enfoncés sans excédent cutané ; Ib, Ic, Id : creusement sus-orbitaire (Ib : sans excédent cutané, Ic : avec excédent modéré ; Id : avec excédent sévère). Ces patientes ont toutes été traitées par injection d'AH. Une asymétrie, définie par un m différent de plus de 1 mm entre les deux yeux, existait chez 123 patientes (96 %). Après le traitement et un suivi de 12 mois, le m de ces patientes est revenu à la normale entre 2 et 7 mm et l'asymétrie ne persiste que chez 56 d'entre elles (44 %). Les patientes sont très satisfaites des résultats et les photographies dans différents cas témoignent de leur qualité. Il n'y a eu aucune complication en dehors de rares cas d'ecchymoses.

- Le groupe II comprend 21 patientes d'âge moyen 49 ans (44-61 ans) avec un m inférieur à 2 mm et une perte évidente du volume palpébral. Celles-ci ont été traitées par blépharoplastie chirurgicale et injection d'AH 6 mois avant ou au moins 2 mois après pour rétablir le volume palpébral.

- Il n'y a que 5 patientes dans le groupe III, d'âge moyen 52 ans (49-64 ans), avec un m inférieur à 2 mm mais un volume palpébral conservé. Elles ont été traitées par blépharoplastie uniquement.



Fig 6 : Aa et Ab : portion tarsale m de la paupière supérieure (*pretarsal show*) considérée comme normale entre 2 et 7 mm ; **B :** classification du défaut des paupières supérieures. Groupe I : $m > 7$ mm. **a :** yeux enfoncés sans excédent cutané. **b, c, d :** creusement sus-orbitaire (**b :** sans excédent cutané ; **c :** avec excédent cutané modéré ; **d :** avec excédent cutané sévère). Groupe II : $m < 2$ mm avec perte de volume palpébral. Groupe III : $m < 2$ mm avec volume palpébral conservé.

La technique de l'injection d'AH est détaillée (**fig. 7**) : elle se fait à la canule 27 G/37-40, introduite à partir d'un pré-trou situé juste au-dessous de la queue du sourcil, après une petite anesthésie locale (**fig. 7A**). La progression se fait horizontalement (**fig. 7B**) sous le muscle orbiculaire dans la partie latéro-externe, puis sous-septale dans la zone médiane jusqu'à la partie interne, au-dessous de la tête du sourcil (**fig. 7C**). Le filler (24 mg/mL) est injecté par petites quantités (0,4 à 0,5 cm³) par côté et remodelé en massant juste après l'injection. Il faut évi-

ter de surcorriger. C'est la partie interne qui nécessite le plus de filler et qui est la plus difficile à corriger. Une injection complémentaire à l'aiguille 30G peut être effectuée si besoin à ce niveau. La patiente est revue après 3 ou 4 semaines, mais on attendra 2 à 3 mois au cas où une injection complémentaire (pas plus de 0,05 à 0,1 cc) serait nécessaire (10 % des cas environ).

Au niveau de cette zone, il ne faut cependant pas méconnaître le risque exceptionnel d'injection intra-artérielle



Fig. 7 : Technique d'injection à la canule ; **A :** introduction de la canule juste au-dessous de la queue du sourcil dans le plan sous-orbitaire (ROOF : *Retro-orbicularis oculi fat*) dans la partie latérale externe ; **B :** progression horizontale dans le plan rétro-septal jusqu'au-dessous de la tête du sourcil ; **C :** en remuant la canule, on voit sa position sous la tête du sourcil.

L'Année thérapeutique

accidentelle de filler et son embolisation rétrograde vers l'artère ophtalmique qui pourrait se compliquer de façon gravissime par une cécité (*via* l'artère supratrochléaire ou supra-orbitaire). L'utilisation d'une canule et l'injection pré-périostée du filler réduisent beaucoup le risque d'embrocher une de ces artères. L'injection doit toujours se faire prudemment, par très petites quantités, et lentement (si elle est trop rapide et sous pression, cela peut aussi déclencher un vasospasme).

L'injection d'AH pour la correction du vieillissement des paupières supérieures apparaît donc très efficace, facile et peu coûteuse. Les résultats sont durables puisqu'après 2 ans seulement 10 % des patientes ont besoin d'un traitement complémentaire. Le recours à la hyaluronidase n'a jamais été nécessaire en raison d'une malposition de l'implant.

L'injection d'AH est surtout indiquée lorsqu'il y a allongement de la partie tarsale de la paupière (*pretarsal skin show*) et creusement sus-orbitaire, ce qui représente la grande majorité des cas dans cette publication (**fig. 8**). Mais elle est également intéressante dans les cas où la paupière pré-tarsale est très réduite par un dermatochalasis, en complément de la blépharoplastie chirurgicale, lorsqu'un creusement de la portion orbitaire de la paupière supérieure est associée (**fig. 9A**). Le nombre assez faible d'indications chirurgicales s'explique peut-être par le recrutement de patientes relativement jeunes, moins affectées par un excédent cutané (**fig. 9B**).

Embolisation intra-artérielle de fillers : l'injection sous-cutanée de hyaluronidase serait plus efficace que l'injection intra-artérielle pour prévenir la nécrose

Il a été démontré que la hyaluronidase traversait la paroi artérielle et que, par conséquent, l'injection sous-cutanée



Fig. 8 : Résultats de l'injection d'AH chez des patientes du groupe I.



Fig 9 : A : chez une patiente du groupe II âgée de 46 ans (a : avant ; b : après blépharoplastie ; c : après injection d'AH, on se rapproche de l'aspect de ses paupières à l'âge de 30 ans [d]) ; B : blépharoplastie chez une patiente du groupe III âgée de 50 ans qui avait un blépharochalasis.

périsvasculaire pouvait prévenir la nécrose locale en cas d'embolisation artérielle de filler. Mais certains auteurs ont suggéré que l'injection intra-artérielle de hyaluronidase serait plus efficace, en particulier lorsqu'il s'agit

d'embolisation rétrograde de l'artère ophtalmique.

Wang [7] a réalisé un travail expérimental sur la branche antérieure de l'artère auriculaire postérieure (APAA)

de l'oreille de 16 lapins, répartis en 4 groupes (**fig. 10**):

- groupe A (n = 3) : l'APAA a été simplement ligaturée (**fig. 10A**);
- groupe B (n = 3) : l'APAA a été ponctionnée avec une aiguille de 30G et une dose de 0,1 mL de Restylane a été injectée (**fig. 10B**);
- groupe C (n = 5) : une dose de 0,1 mL de Restylane a également été injectée dans l'APAA et une injection sous-cutanée de hyaluronidase (300 U) a été effectuée immédiatement après (**fig. 10C**);
- groupe D (n = 5) : une dose de 0,1 mL de Restylane a été injectée dans l'APAA et une injection intra-artérielle de hyaluronidase (300 U) a été immédiatement effectuée (**fig. 10D**).

Résultats 2 semaines après (**fig. 11**):

- groupe A : pas d'ischémie ni de nécrose (**fig. 11A**);
- groupe B : nécrose assez étendue (**fig. 11B**);
- groupe C : très discrètes zones de nécrose sur le rebord de l'oreille chez 1 des 3 lapins (**fig. 11C**);
- groupe D : petites zones de nécrose tout au long de l'oreille nettement plus marquées que dans le groupe C (**fig. 11D**).

Le laser Doppler (LDFM: *Laser Doppler flux measurement*) a montré une meilleure récupération de la perfusion artérielle dans le groupe C par rapport au groupe D. L'histologie montre une inflammation et une fibrose marquée dans le groupe B, alors que dans les groupes C et D, on note seulement une réaction inflammatoire légère, sans différence significative entre ces deux groupes.

D'après ces résultats expérimentaux, l'injection sous-cutanée de hyaluronidase a eu une meilleure efficacité que l'injection intra-artérielle. Il a été démontré expérimentalement que la hyaluronidase extra-artérielle pénètre la paroi artérielle et pouvait venir dissoudre de l'acide hyaluronique dans la lumière artérielle. Si, *in vivo*, l'injection sous-cutanée de hyaluronidase est

plus efficace, c'est probablement parce qu'elle permet une meilleure diffusion vers la totalité de l'artère obstruée par le filler, alors que l'injection intra-artérielle bute sur l'extrémité de l'embole de filler sans atteindre aussi bien la tota-

lité de l'obstruction. Comme l'injection sous-cutanée de hyaluronidase est bien plus facile à réaliser chez un patient que l'injection intra-artérielle, il vaut mieux la privilégier si elle est plus efficace dans la prévention de la nécrose.

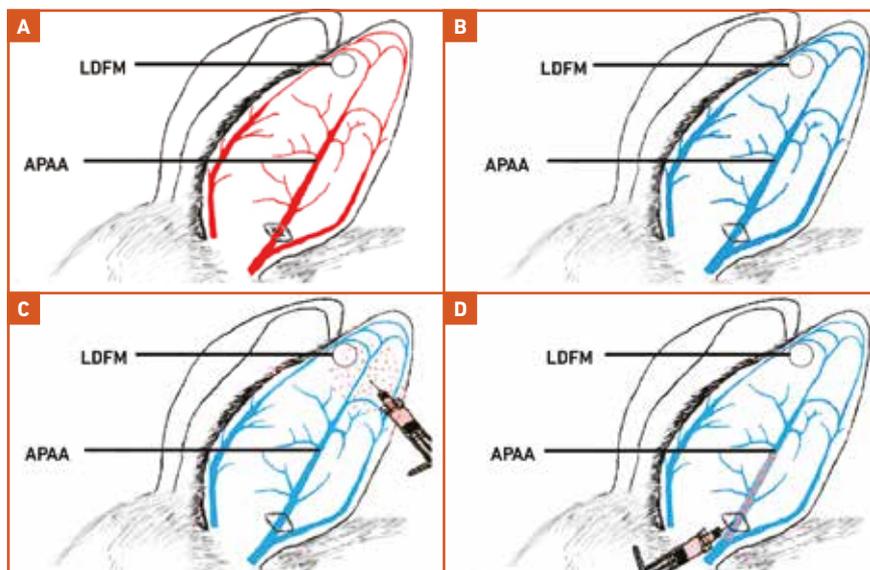


Fig. 10 : Expérimentation *in vivo* sur l'oreille de 16 lapins (photos de Wang); **A** : (n = 3) ligature de l'APAA (branche antérieure de l'artère postérieure auriculaire); **B** : (n = 3) embolisation d'AH dans l'APAA laissée à son évolution spontanée; **C** : (n = 5) embolisation d'AH dans l'APAA, suivie immédiatement de l'injection sous-cutanée de hyaluronidase; **D** : (n = 5) embolisation d'AH dans l'APAA suivie immédiatement d'une injection intra-artérielle de hyaluronidase. APAA : branche de l'artère auriculaire postérieure; LDFM : *Laser Doppler flux measurement* (mesure du flux sanguin au laser Doppler).

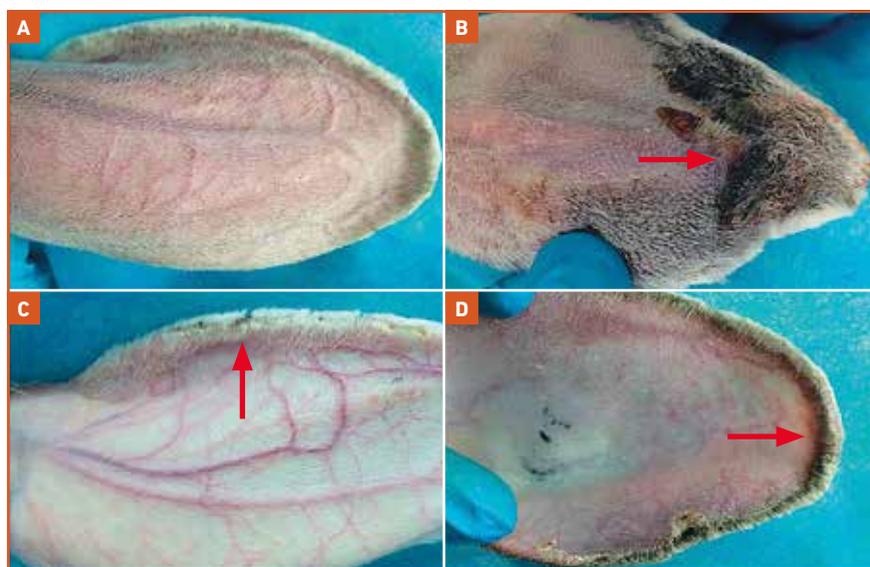


Fig. 11 : Évolution après 2 semaines (photos de Wang); **A** : pas de signe de nécrose; **B** : nécrose étendue à l'extrémité de l'oreille; **C** : chez un des lapins, minuscule zone de nécrose (flèche); **D** : petites zones de nécrose en bordure de l'oreille, surtout sur l'extrémité distale.

I L'Année thérapeutique

Toxine botulique, cordes platysmales et dysphagie : un accident classique

Une dysphagie suivant l'injection de toxine botulique dans les cordes platysmales pour le rajeunissement du cou est un accident classique, bien que rarement publié. Ce cas nous vient de Thaïlande [8]. Une fois encore, on remarquera que les Asiatiques rapportent leurs accidents thérapeutiques plus souvent que nous, peut-être parce qu'ils en ont plus, les actes esthétiques étant très nombreux et pas toujours effectués par des spécialistes, ou bien parce que cette transparence fait partie de leur culture.

Une femme de 47 ans est référée au service de dermatologie de Bangkok après avoir reçu 3 jours auparavant, au niveau des cordes platysmales, 70 unités de Botulax, une toxine botulique coréenne dont les unités seraient équivalentes à celles du Botox. La patiente présente des ecchymoses sur la partie antérieure du cou (**fig. 12A**) et souffre d'une dysphagie (surtout pour avaler les liquides) dont les symptômes s'intensifient avec des épisodes d'étouffement. Un examen endoscopique montre la stagnation de salive dans les sinus piriformes. La patiente peut avaler avec difficulté des liquides ou des aliments solides, mais des résidus persistent et ne sont éliminés qu'après plusieurs déglutitions. Il existe donc

une incoordination neuromusculaire due à l'affaiblissement des muscles sus-hyoïdiens (muscle mylo-hyoïdien et muscles digastriques) (**fig. 12B**). La patiente reçoit alors 180 mg de pyridostigmine par jour pendant 1 semaine et la dysphagie s'atténue progressivement, puis disparaît sans récurrence aux visites de contrôle à 1, 2 et 3 mois.

Le risque de diffusion de la toxine botulique vers les muscles de la déglutition s'explique par le fait que le platysma est très mince, souvent fenêtré, et que ces muscles sus-hyoïdiens sont très peu protégés par la mince couche de graisse sous-platysmale qui s'atrophie encore avec le vieillissement. Ce risque augmente en cas d'erreur technique avec injection sous-platysmale car la corde n'est pas toujours facile à maintenir pendant l'injection, de volume trop important par dilution excessive de la TB et surtout de trop fortes doses de TB. C'est bien le cas de cette patiente qui a reçu 70 unités de Botulax alors que les doses recommandées sont nettement plus faibles (pour Belhaouari et Gassia : ne pas dépasser 16 unités de Vistabel par côté et par séance ; pour Wollina : pas plus de 40 à 60 unités au total par séance). Cette patiente a été traitée par pyridostigmine, parasympathomimétique indirect par son effet inhibiteur de l'acétylcholinestérase. Ce produit, qui est indiqué dans la myasthénie, potentialise l'action de l'acétylcholine en aug-

mentant sa concentration dans la fente synaptique, et donc la disponibilité de ce neurotransmetteur pour les muscles. On peut recourir à la pyridostigmine dans les cas de dysphagie importante et de troubles respiratoires suite à des injections de TB au niveau du cou mais aussi lorsque, très exceptionnellement, des muscles sont atteints à distance avec un tableau de botulisme iatrogène, comme cela a été décrit dans 4 cas par Chertow en 2006 suite à des injections à but esthétique avec des doses considérables de TB dans un produit non labellisé.

Les injections répétées de toxine botulique pourraient induire une alopecie frontale ?

Les auteurs italiens [9] rapportent 5 cas d'alopecie frontale ne ressemblant à aucune autre chez des patientes âgées de 45 à 58 ans (moyenne : 52,7 ans) ayant reçu des injections de TB au niveau des rides frontales répétées tous les 4 à 6 mois depuis 1 à 10 ans (moyenne : 2,6 ans). Les patientes ont noté une régression progressive de la lisière frontale de leur cuir chevelu (**fig. 13A**) devenue distante de plus de 6 cm de la glabella. Il n'y a pas d'alopecie des cils et des sourcils. L'une d'elles, âgée de 53 ans, a aussi une alopecie androgénique minimale. Trois de ces femmes sont ménopausées et l'une d'entre elles reçoit un traitement hormonal substitutif.

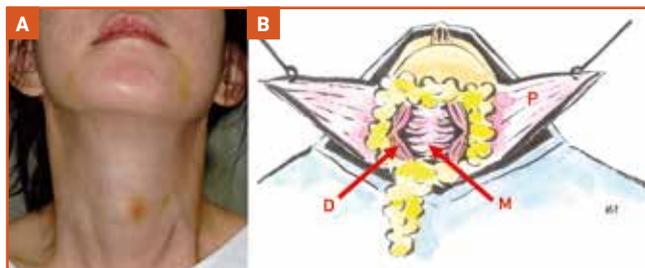


Fig. 12 : A : ecchymoses dans la région médiane du cou après injection d'une dose assez importante de TB pour l'atténuation des cordes platysmales (70 U de toxine coréenne Botulax) ; B : en réclinant le platysma (P) et la graisse sous-platysmale, on découvre le muscle mylo-hyoïdien (M) et les muscles digastriques (D), qui participent à la fonction de déglutition et peuvent être atteints par une injection trop profonde ou une trop forte dose de TB (photos de Phothong).



Fig. 13 : A : alopecie de la lisière frontale du cuir chevelu avec creusement des golfes frontaux chez une femme ayant reçu des injections répétées de TB au niveau des rides ; B : cheveux raréfiés de calibre irrégulier, souvent fins et miniaturisés comme dans une alopecie androgénogénétique masculine (photos de Di Pietro).

Il ne s'agit pas d'une alopecie frontale fibrosante, considérée actuellement comme une variété de lichen pileux : en effet, on ne voit pas d'hyperkératose folliculaire et il n'y a pas d'atteinte des sourcils. Ce n'est pas non plus l'aspect d'une alopecie androgénogénétique féminine où une bande antérieure non alopecique est conservée alors que l'alopecie prédomine plus en arrière sur le vertex. La topographie avec creusement des golfes frontaux rappelle davantage l'alopecie androgénogénétique masculine, avec tendance à la miniaturisation des cheveux et coexistence de duvets, de cheveux terminaux et intermédiaires comme on le voit très bien sur la photo de trichoscopie (fig. 13B).

Les auteurs estiment qu'il s'agit très probablement d'un effet indésirable de la TB, non décrit jusqu'ici, et proposent pour le désigner le sigle BIFA (*Botulinum-induced frontal alopecia*), tout en reconnaissant qu'il faudrait que d'autres cas soient publiés pour l'homologuer et en connaître la prévalence. Ils appellent donc à la vigilance les injecteurs de TB car cela permettrait de mieux caractériser la BIFA sur le plan anatomopathologique et immunopathologique, éléments qui manquent à leurs observations puisqu'aucune de leurs 5 patientes n'a accepté de biopsie. Peut-être de nouveaux cas permettraient-ils aussi de préciser la physiopathologie de la BIFA qui reste pour l'instant hypothétique (modifications par la TB d'éléments régulant le cycle pileux : substance P ? peptide relié au gène calcitonine ? ou d'autres molécules de signalisation ou leurs récepteurs ? diminution de la stimulation neuro-endocrine du follicule pileux ?).

Gonflement paradoxal du masséter après injection de toxine botulique : pourquoi ?

L'importante étude anatomique des Coréens [10], réalisée sur 44 cadavres embaumés de sujets coréens et thaïs, apporte une explication logique à cet

incident rare, décrit par Lee en 2012 (fig. 14A) et qui serait plus fréquent chez les Asiatiques dont les masséters plus puissants que ceux des Caucasiens subissent plus souvent des injections de toxine botulique.

Concernant le mécanisme de cet incident, les auteurs insistent sur le rôle essentiel du DIT, le tendon inférieur profond du masséter. Celui-ci est situé profondément dans la partie superficielle du tiers inférieur du masséter, dont il constitue une proportion assez importante puisque l'analyse d'image montre que sa surface représente 22 % de la partie superficielle du masséter. La zone de recouvrement du muscle par le tendon varie légèrement selon les ethnies ; elle est plus marquée chez les Coréens que chez les Thaïs.

Le DIT sépare le faisceau superficiel du masséter en deux (fig. 14BA) : une partie superficielle (SB : *Superficial belly*) et une partie profonde (DB : *Deep belly*), insérées sur le rebord inférieur de l'angle de la mâchoire et 1 cm sur la branche verticale et 3 cm sur la branche horizontale de la mandibule. Plus haut, plus en profondeur et un peu plus postérieur, se trouve le faisceau profond du muscle (DP : *Deep part*), qui se fond vers le bas avec la couche superficielle et s'insère sur la branche montante de la mandibule, au-dessus du faisceau superficiel.

L'injection de toxine botulique dans le masséter hypertrophique se fait profondément dans le corps musculaire dans son tiers inférieur, au-dessous d'une ligne joignant la commissure labiale au lobule de l'oreille. Le DIT peut alors faire obstacle à la diffusion de la TB vers la partie superficielle du muscle et s'il y a la diminution de volume attendue dans la partie profonde du muscle (DB et DP), ce n'est pas le cas dans la partie superficielle (SB) dont le relief persiste et peut même être plus accentué qu'avant l'injection par un mécanisme de compensation, d'où ce gonflement paradoxal inesthétique (fig. 14B). Pour éviter cela, les auteurs conseillent d'injecter la TB de façon rétrograde (de la

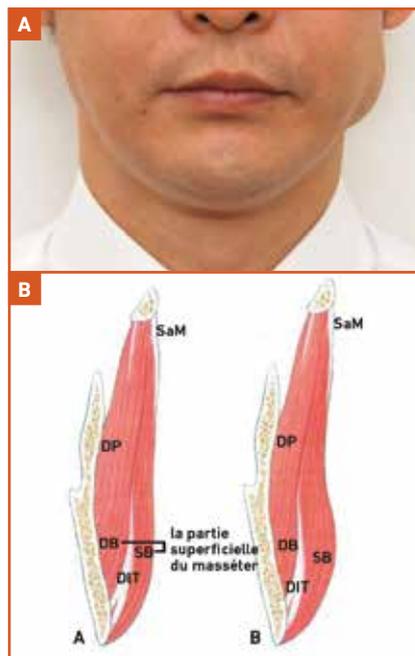


Fig. 14 : A : gonflement paradoxal du masséter après injection de TB ; A : le DIT sépare en deux, dans sa portion inférieure, le faisceau superficiel du masséter (SB : partie superficielle ; DB : partie profonde). Plus haut et en arrière, DB se fond progressivement avec DP le faisceau profond ; B : suite de l'injection de TB effectuée profondément, le DIT peut faire écran et empêcher la diffusion vers la partie SB la plus superficielle du masséter. Si le volume de DB et de DP se réduisent sous l'effet de la TB, SB garde son relief et peut même devenir plus proéminent par hypertrophie compensatoire (photos de Lee).

profondeur vers la surface) de façon à ce que les différentes couches, y compris la partie superficielle, soient atteintes par le produit. Le gonflement paradoxal, quand il survient, peut être corrigé par une injection complémentaire superficielle de TB.

L'application quotidienne d'une crème antisolaires à large spectre 30 SPF pendant 1 an a permis la régression significative des signes cutanés de photovieillessement au niveau du visage

L'intérêt des crèmes antisolaires (CAS) pour la prévention du vieillissement cutané facial est bien connu et largement documenté, mais la possibilité d'un effet curatif, avec régression de signes de

I L'Année thérapeutique

photovieilissement (PV) déjà installés, n'a jamais été systématiquement recherchée ni précisément évaluée.

Les auteurs [11] ont donc réalisé une telle étude chez 32 femmes originaires du nord-est des États-Unis, de phototype I à III, âgées de 40 à 55 ans et qui avaient un PV moyen selon l'échelle à 9 degrés de Griffith :

- PV global : entre 4 et 8 ;
- rides de la patte d'oie : entre 4 et 6 ;
- pigmentation tachetée : entre 3 et 5.

Un *wash-out* (abstention thérapeutique) de 1 mois était instauré pour celles qui avaient appliqué des topiques anti-âge ou anti-acnéiques, de 3 mois pour les rétinoïdes topiques et de 6 mois pour les rétinoïdes systémiques. La CAS était

appliquée tous les matins sur le visage et une simple crème hydratante, sans actifs anti-âge, était fournie pour le soir. Le nom de la CAS n'est pas donné dans l'article, mais sa composition est précisée : avobenzone (3 %), homosalate (12 %), octisalate (5 %), octocrylène (1,7 %), oxybenzone (3 %). Les tubes étaient pesés aux visites de contrôle pour s'assurer d'une bonne adhérence à l'application quotidienne.

L'évaluation était faite par un seul des investigateurs (Leyden), gradant les signes de PV de 1 (absents) à 9 (sévères). Ces contrôles, accompagnés de photographies standardisées, avaient lieu à l'inclusion, puis à 12, 24, 36 et 52 semaines, cette dernière évaluation étant le critère principal et les évaluations intermé-

diaires des critères secondaires. L'étude statistique (t-test apparié) comparait l'état initial et l'état aux divers contrôles, un changement étant considéré comme significatif à partir de $p \leq 0,05$. L'avis des patientes était recueilli aux différents stades du traitement.

Sur les 33 femmes incluses dans l'étude, 32 ont été évaluables à 52 semaines. L'évaluation dermatologique montre que tous les paramètres de PV sont améliorés de façon significative par rapport à l'état initial, dès 12 semaines et ensuite de façon croissante jusqu'à la 52^e semaine, en pourcentage (fig. 15) comme en variation nette. La surface de la peau et sa pigmentation (texture, éclat, aspect tacheté, pigmentation) sont les éléments qui s'améliorent le plus (40 à 52 %) de

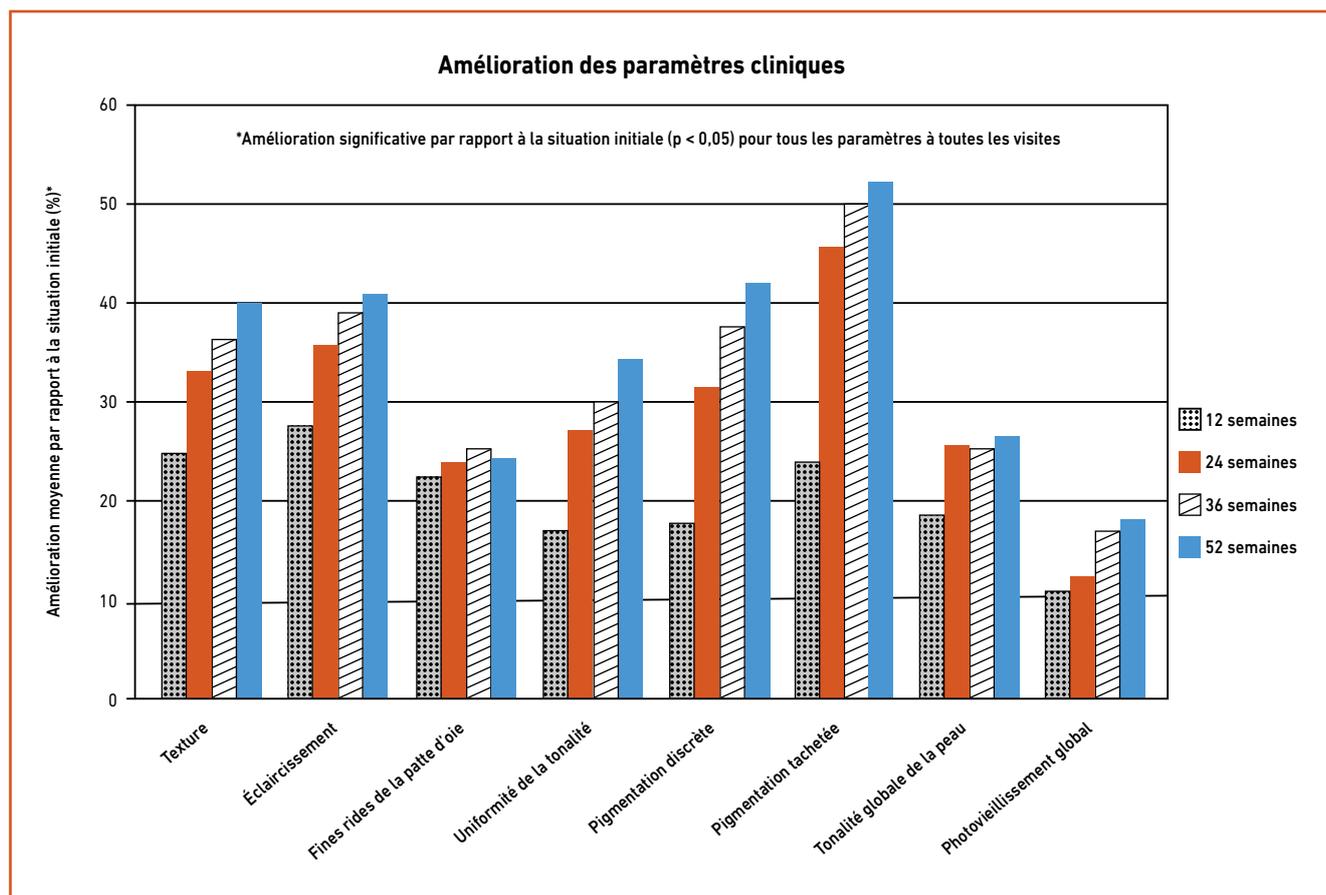


Fig. 15 : Tous les paramètres du photovieilissement s'améliorent progressivement (en %) de façon significative ($p < 0,05$) entre 12 et 52 semaines. Ce sont les taches pigmentées qui s'améliorent le plus (schéma de Randhawa).



Fig. 16 : Après 52 semaines d'application de la crème antisolaire; **A :** amélioration des ridules palpébrales inférieures et peau plus douce; **B :** diminution des taches pigmentées et de l'érythème, teint éclairci (photos de Randhawa).

l'état initial à la 52^e semaine, la plupart des patientes ayant 2 points de moins sur l'échelle de Griffith. Cela est bien visible cliniquement et sur les photographies. Les autres signes (fines rides de la patte d'oie [fig. 16A] aspect lisse, tonalité, PV global) s'améliorent moins nettement (18 à 34 %), ce qui reste significatif. Tous les paramètres s'améliorent chez 78 % des patientes, la texture et l'éclaircissement s'améliorant chez 100 % (fig. 16B).

Même si l'évaluation des patientes est moins précise que l'analyse dermatologique, elle va dans le même sens. Toutefois, l'amélioration est plus marquée pour la peau terne et les ridules de la patte d'oie (42 et 49 % respectivement) mais aussi pour la rugosité, la rougeur, la couleur de la peau, et significative pour tous ces critères. Les patientes notent que leur peau est plus ferme. Aucun effet indésirable n'a été mentionné.

Dans la littérature, on trouve quelques publications qui vont dans ce sens :
– dès 1983, le trio de Kligman avait montré sur des souris *hairless* (sans poils) albinos que des altérations de PV induites par des irradiations UVA et UVB sur plusieurs mois régressaient si la peau était protégée par une CAS SPF 15 et qu'il y

avait néocollagenèse du derme superficiel et réparation de l'élastose solaire ;
– il existe des arguments indirects en faveur d'une amélioration du PV par une CAS dans plusieurs études portant sur des produits anti-âge, la trétinoïne (Maddin), le tazarotène (Kang), où le bras contrôle comportait une CAS 15 SPF. On constate dans ce groupe témoin une régression des signes de PV, certes plus légère qu'avec le produit actif, mais notable tout de même.

Les auteurs insistent sur l'importance de la stabilité des ingrédients de la CAS pour obtenir de tels résultats et sur le fait que toutes les CAS 30 SPF ne sont pas interchangeables sur ce point.

BIBLIOGRAPHIE

1. GOODMAN GJ, SUBRAMANIAN M, SUTCH S *et al.* Beauty From the Neck Up. *Dermatol Surg*, 2016;42:S260-S262.
2. DAYAN SH, HUMPHREY S, JONES DH *et al.* Overview of ATX-101 (Deoxycholic Acid Injection): A Nonsurgical Approach for Reduction of Submental Fat. *Dermatol Surg*, 2016;42 Suppl 1:S263-S270.
3. KENKEL JM, JONES DH, FAGIEN S *et al.* Anatomy of the Cervicofacial Region :

Insights From an Anatomy Laboratory and Roundtable Discussion. *Dermatol Surg*, 2016; Suppl 1:42:S282-S287.

4. JONES DH, KENKEL JM, FAGIEN S *et al.* Proper Technique for Administration of ATX-101 (Deoxycholic Acid Injection) Insights From an Injection practicum and Roundtable Discussion. *Dermatol Surg*, 2016;42:S275-S281.
5. DOVER JS, KENKEL JM, CARRUTHERS A *et al.* Management of Patient Experience With ATX-101 (deoxycholic Acid Injection) for Reduction of Submental Fat. *Dermatol Surg*, 2016;42 Suppl1:S288-S299.
6. ROMEO F. Upper eyelid filling with or without surgical treatment. *Aesth Plast Surg*, 2016;40:223-235.
7. WANG M, LI W, ZHANG Y *et al.* Comparison of Intra-arterial and Subcutaneous Testicular Hyaluronidase Injection Treatments and the Vascular Complications of Hyaluronic Acid Filler. *Dermatol Surg*, 2017;43:246-254.
8. PHOTHONG W, WANITPHAKDEEDECHA R, KESKOOL P *et al.* A case of dysphagia following botulinum toxin injection for neck rejuvenation. *J Cosmet Dermatol*, 2017;16:15-17.
9. DI PIETRO A, PIRACCINI BM. Frontal Alopecia after Repeated Botulinum toxin Type A Injections for Forehead Wrinkles: An Underestimated Entity ? *Skin Appendage Disord*, 2016;2:67-69.
10. LEE HJ, KANG IW, SEO KK *et al.* The anatomical Basis of Paradoxical Masseteric Bulging after Botulinum Neurotoxin type A Injection. *Toxins*, 2017;9. pii: E14. doi: 10.3390/toxins9010014.
11. RANDHAWA M, WANG S, LEYDEN JJ *et al.* Daily Use of a Facial Broad Spectrum Sunscreen Over One-Year Significantly Improves Clinical Evaluation of Photoaging. *Dermatol Surg*, 2016;42:1354-1361.

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