

## I L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?



**P. COUTANT-FOULC**  
Centre de la Femme, NANTES.

**M**e voici, au moins pour cette année, chargée d'écrire la rubrique "Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?" de *Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*. Je remercie le Pr Claire Beylot d'avoir suggéré mon nom pour lui succéder dans ce difficile et long travail. J'espère être, non pas à sa hauteur, cela serait prétentieux – car la marche est haute pour atteindre ses compétences –, mais au moins digne de lui succéder. Je la remercie également de m'avoir aidée dans ce premier exercice.

Des articles publiés cette année dans le domaine de la dermatologie esthétique, nous avons élu trois principaux sujets : la réfection du bas du visage avec l'acide hyaluronique, l'émergence des nouvelles toxines et la mise au point sur les mécanismes de résistance secondaire, et le traitement des complications de type *late onset nodules*. Et nous ne pouvions pas clore cette mise au point sans aborder les deux articles sur l'efficacité du méthotrexate dans les granulomes post-injection signés par des équipes françaises émanant entre autres du CHU de Bordeaux.

### La ligne mandibulaire : un nouveau challenge en injection

Cette année, la littérature s'attarde sur la ligne mandibulaire. En effet, depuis que le menton a suscité un intérêt dans la profilométrie et la myomodulation, nous avons vu les injections du bas du visage se développer.

Une ligne mandibulaire bien dessinée est un signe de jeunesse : chacun en conviendra, les bajoues qui apparaissent et le menton qui commence à tomber sont des marqueurs de vieillissement par relâchement. L'inversion du triangle de jeunesse chez la femme et le relâchement cervico-mentonnier sont des stigmates visuels du temps qui passe et les patients commencent à demander spécifiquement leur correction. Je crois que cette préoccupation nouvelle découle entre autres du focus fait sur le menton et de la notion de profilométrie apparue au grand public grâce à ou à cause des réseaux, rendant l'accès à l'information plus aisée. Les

influenceuses vantent sur les réseaux leur profil, leur petit menton et leur ligne mandibulaire bien dessinée. Aussi, la demande d'embellissement de cette zone a émergé récemment dans nos cabinets.

Pour une prise en charge optimale, il est nécessaire d'une part de maîtriser les différences esthétiques faciales entre hommes et femmes (analyse de face) et l'art de la profilométrie (analyse de profil), et d'autre part de maîtriser l'anatomie de la zone. Aux variations anatomiques structurelles, va s'ajouter le vieillissement, qui apparaît d'autant plus marqué que la ligne mandibulaire est courte et le menton rétrus. Les causes de ce vieillissement sont, outre la résorption osseuse de l'angle mandibulaire, l'augmentation de la laxité cutanée et le déplacement vers le bas des compartiments graisseux du *mid face*. Les mandibules courtes structurellement donnent un aspect mal défini du profil y compris chez le sujet jeune (**fig. 1**). À la partie antérieure de la ligne mandibulaire, l'ac-



**Fig. 1 :** Femme jeune, ligne mandibulaire mal définie, menton rétrus (d'après [1]).



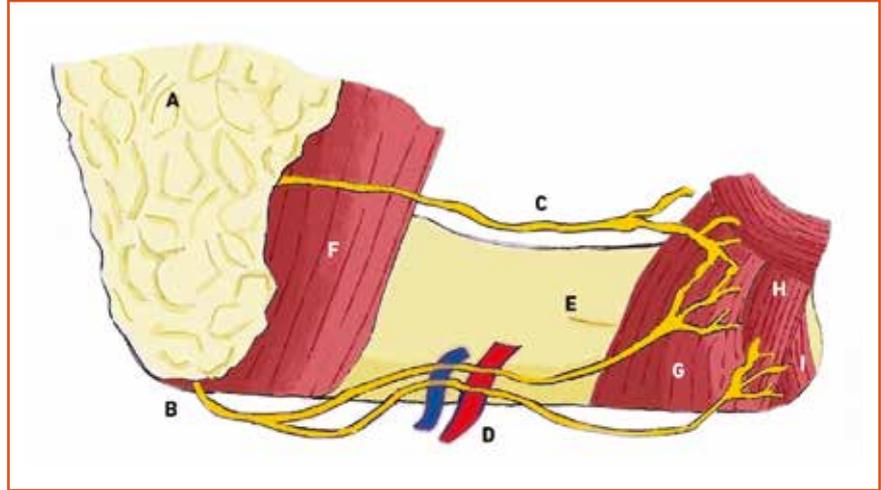
**Fig. 2 :** Chez l'homme, la distance bigoniale est dans un rapport 1/1 avec la distance bizygomatique (d'après [1]).

tivité musculaire des *depressor anguli oris* (DAO) et du platysma contribue à la perte de définition de cette ligne et aggrave les plis d'amertume en exerçant une traction vers le bas.

Deux très beaux articles de Vazirnia dans le *Journal of Cosmetic Dermatology* [1] et de Braz dans l'*Indian Journal of Plastic Surgery* [2], comportant des descriptions anatomiques et le détail des techniques d'injection de cette zone, permettent une mise au point précise.

Chez l'homme, on recherchera un rebord mandibulaire marqué, un angle mandibulaire large et un menton plus saillant et carré. Les distances bizygomatiques et bigoniales avoisinent un rapport de 1/1 (**fig. 2**). Chez la femme, le rebord mandibulaire est dessiné mais doux, l'angle mandibulaire n'est pas saillant, le menton est discrètement galbé. De face, le visage de la femme est ovale avec une distance bizygomatique supérieure à la distance bigoniale.

L'analyse du visage se fera de face et de profil. Il convient d'analyser la hauteur et la projection du menton, mais aussi la position des maxillaires l'un par rapport à l'autre (rétro- et promaxillie). La struc-



**Fig. 3 :** Anatomie de la branche horizontale de la mandibule. **A :** parotide. **B :** nerf mandibulaire marginal. **C :** branche buccale du nerf facial. **D :** artère et veine faciales. **E :** mandibule. **F :** muscle masséter. **G :** muscle *depressor anguli oris*. **H :** muscle *depressor labii inferioris*. **I :** muscle *mentalis* (d'après [3]).

ture osseuse sous-jacente est constituée de la mandibule. Elle a la particularité, chez la femme, d'avoir une branche horizontale et une branche montante plus étroites. À la partie postérieure, près de l'angle, de la profondeur vers la superficie, on retrouve l'os et son périoste, le muscle masséter, la parotide, la graisse profonde, le SMAS (système musculo-aponévrotique superficiel), la graisse superficielle et la peau (**fig. 3**) [3].

À la partie moyenne de la mandibule, au niveau de la bajoue, on trouve en arrière le septum pré-parotidien (au niveau de l'émergence du pédicule facial) et en avant le ligament mandibulaire. Ces deux points fixes ligamentaires s'insèrent sur l'os mandibulaire et vont déterminer la formation de la bajoue par la ptôse de la graisse superficielle. Au niveau des plis d'amertume, au-dessus du périoste, on trouve le *depressor labii inferioris* et, le recouvrant en partie, le *depressor anguli oris*. Plus en avant, parallèle au *depressor labii inferioris*, se trouve le muscle *mentalis*. L'insertion profonde osseuse de ces trois muscles se situe sur la ligne mandibulaire alors que leur insertion superficielle se fait sous le muscle *orbicularis oris* de la lèvre inférieure. Le muscle platysma s'insère sur le rebord inférieur de la mandibule.

Le nerf facial chemine plus haut que cette région concernée par la réfection de la ligne mandibulaire. En revanche, il faudra être attentif au nerf mandibulaire marginal, branche du nerf facial qui sort à la partie basse de la parotide et qui chemine le long de la mandibule, puis va croiser le pédicule vasculaire facial pour se diriger vers le *mentalis*. L'artère faciale émerge au niveau de la ligne mandibulaire, à la partie antérieure du masséter, et se dirige vers la commissure puis l'angle narinaire. La veine faciale sort juste en arrière de l'artère et suit un chemin parallèle. Le canal de Sténon chemine sur une ligne quasi horizontale entre le lobe de l'oreille et la commissure labiale, il s'abouche en intrabuccal un peu en dedans du bord antérieur du masséter. En avant, on sera vigilant au niveau du trou mentonnier avec la sortie du nerf *mentalis*.

L'article de Vazirnia [1] décrit l'injection de l'angle mandibulaire uniquement. L'article de Braz [2] reprend Vazirnia et y ajoute l'injection du *prejowl* et du menton. Les auteurs rappellent qu'il est important de bien faire prendre conscience aux patients que le résultat attendu n'est pas celui d'un geste de lifting chirurgical, mais qu'il s'inscrit en association avec des procédures de

## I L'Année thérapeutique

*tightening* telles que la radiofréquence monopolaire ou les HIFU pour estomper les bajoues, lifter la ligne et le *prejowl*. Chez l'homme jeune, l'objectif est de masculiniser en renforçant l'angle et le menton, chez la femme jeune, de marquer la mandibule et projeter le menton. Moyennant quoi, une fois les objectifs clairement posés, une fois l'analyse morphologique faite, tout en prenant conscience des zones de danger, l'injection peut commencer.

L'injection de l'angle mandibulaire peut se faire de deux manières, qu'il peut être parfois utile d'associer. L'objectif est de lifter la bajoue en haut et en arrière de manière à adoucir la ligne mandibulaire. Les auteurs préconisent de commencer par une injection en bolus supra-périosté à la partie inférieure de l'angle mandibulaire avec un produit ayant une bonne capacité de projection, un G'élévé (attention toutefois chez la femme aux traits délicats de ne pas créer un relief sur cet angle).

L'injection se fera donc à l'aiguille au contact osseux après test d'aspiration. On doit être en avant de la parotide, en arrière du masséter et en dessous du canal de Sténon (*fig. 4*).

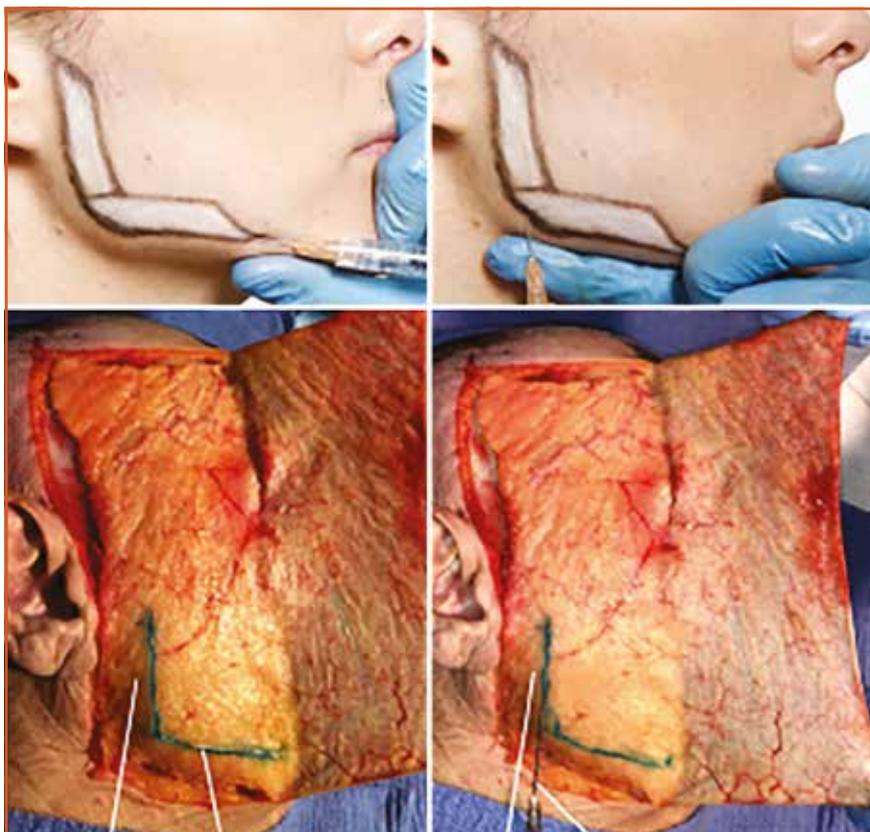


**Fig. 4 :** Injection de l'angle mandibulaire à l'aiguille pour obtenir une projection de la zone et renforcer sa visibilité de face comme de profil. On utilisera un produit ayant une bonne capacité de projection G'élévé (d'après [1]).

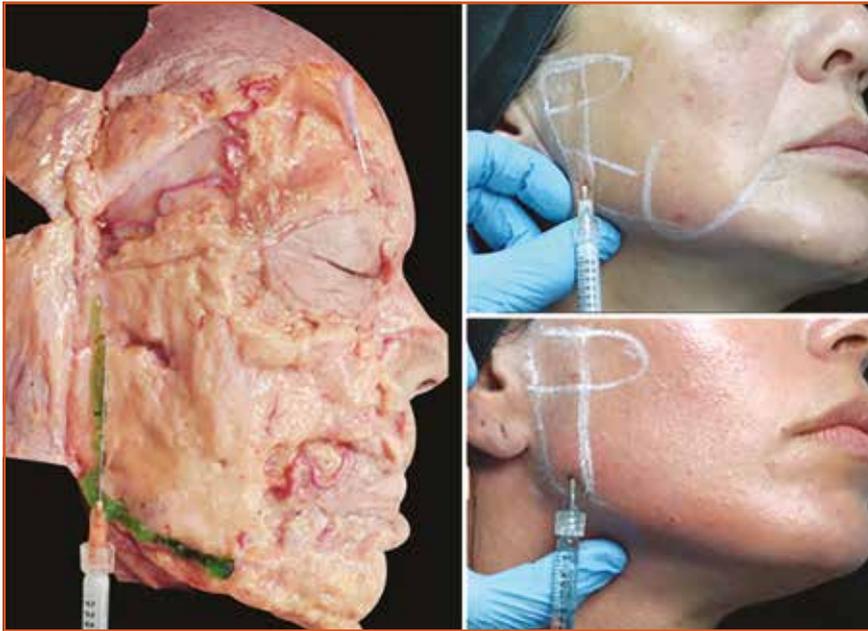


**Fig. 5 :** Injection de l'angle mandibulaire chez l'homme. La procédure débute par une injection au contact osseux à l'angle et peut être complétée par une injection de l'angle à la canule selon le schéma (d'après [1]).

Chez l'homme, cette injection peut être doublée d'une injection plus superficielle à la canule 22 G (point d'entrée au niveau de la partie postérieure de l'angle, *fig. 5*) dans trois directions: en remontant le long de la branche montante, en descendant le long de la branche horizontale et horizontalement pour donner un relief plus important à l'angle pour masculiniser les traits. Chez la femme, si on ne veut pas majorer la distance bigoniale par un point de projection en regard de l'angle, on redessinera simplement l'angle à la canule 22 G superficiellement. Pour la partie horizontale, le pré-trou se situera en avant du masséter (*fig. 6*). Pour la partie montante, le pré-trou se situe en regard de l'angle lui-même, soit en arrière du masséter, avec une injection à la canule 22 G superficiellement (*fig. 6 et 7*). Quant à la partie moyenne et antérieure de la ligne mandibulaire, elle sera traitée chez la femme, comme chez l'homme, à la



**Fig. 6 :** Traitement de l'angle mandibulaire chez la femme. L'injection se fera à la canule 22 G pour redéfinir le contour et non pas pour projeter l'angle (d'après [1]).



**Fig. 7 :** Visualisation parallèle anatomo-clinique du traitement de l'angle mandibulaire chez la femme par Braz (d'après [2]).

canule 22 G par des injections superficielles sous-dermiques. La canule 22 G permet d'éviter l'embrochement des artères mentonnière et sous-mentonnière et du nerf mentonnier (**fig. 8**).

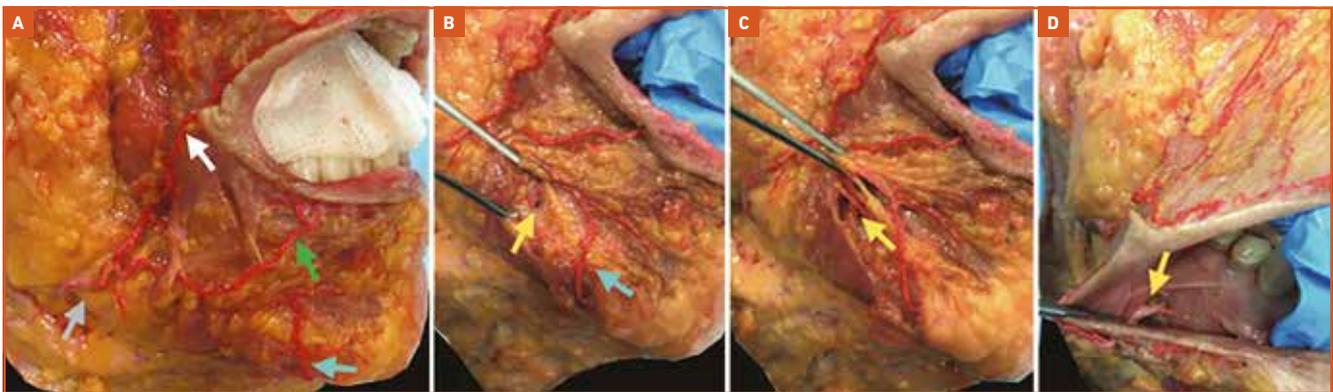
Au niveau mentonnier de face, chez l'homme, le menton a la largeur de la bouche alors que, chez la femme, il a une largeur équivalente à la distance intercanthale. Le thème de la projection du menton a été abordé largement les

années précédentes dans la littérature, notamment dans les articles traitant de la myomodulation.

Les auteurs rapportent les complications habituelles – hématomes, œdème, granulomes et complication d'embolisation vasculaire –, mais ils portent notre attention sur les traumatismes de la parotide, du nerf facial qui la traverse et du canal de Sténon (risque d'obstruction, risque d'infection, formation de fistules ou de mucocèle).

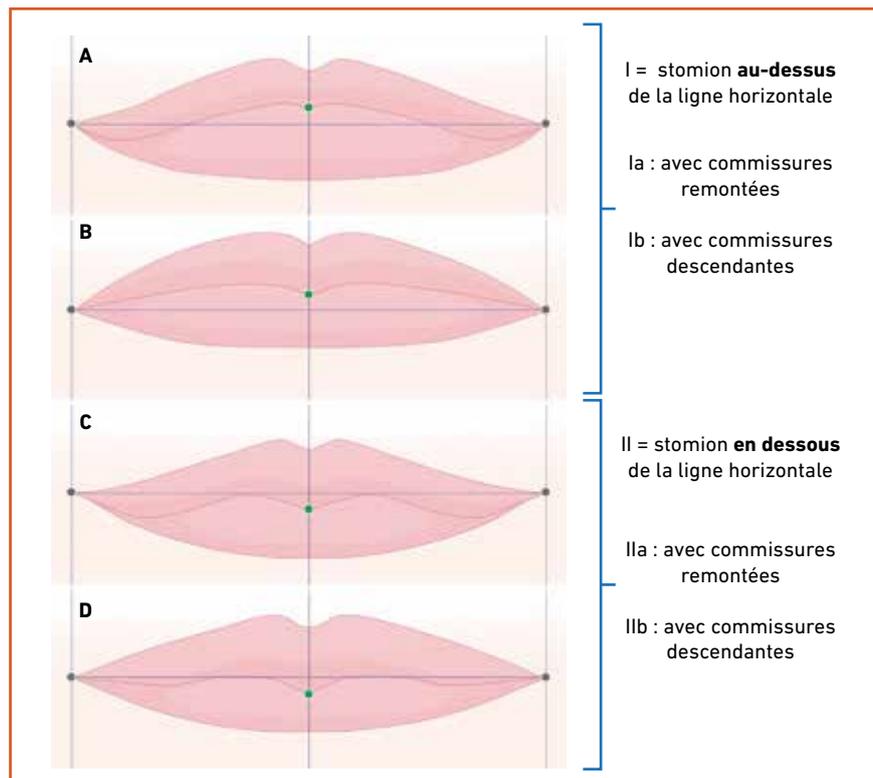
Autre sujet maintes fois abordé au cours de cette année 2020 : le lifting commissural. Le sujet n'est pas nouveau, les techniques décrites non plus. En 2013, Payne décrivait la technique d'injection par acide hyaluronique sous le nom de *Mona Lisa Smile*. Sa remise au goût du jour est due à une augmentation des demandes en Asie. En effet l'orientation commissurale semble refléter les émotions du patient. La commissure remontée est jugée plus attractive dans la relation à l'autre, alors que la commissure descendante évoque la tristesse ou le dégoût et confère à la bouche un aspect plus vieillissant.

Dans un premier article, Jeong propose une classification de l'orientation commissurale et de la forme des lèvres [4] (**fig. 9**). Il a analysé les proportions des différentes classes dans deux groupes appariés en âge consultant en chirurgie esthétique : dans le groupe A, des patients consultant pour un motif sans rapport avec la bouche, dans le groupe B, des patients consultant pour un lifting des commissures labiales. Les patients asiatiques présentaient par ordre de fréquence une forme I1b, puis I1a, I1b et I1a. Ceux qui consultaient pour un lifting commissural avaient un type I1b ou I1b et voulaient un type I1a ou I1a ; la demande consistait donc en une remontée de la direction commissurale. Pour ce faire, trois thérapeutiques (parfois combinées)



**Fig. 8 :** Anatomie de la partie antérieure de la mandibule. **A :** la **flèche grise** correspond à l'artère faciale, donnant l'artère labiale supérieure **en blanc** et l'artère labiale inférieure **en vert** et la **flèche bleue** correspondant à l'artère sous-mentale. **B et C :** le DAO est récliné pour montrer l'émergence par le foramen de l'artère mentonnière et du nerf mentonnier : le foramen mentonnière se situe à l'aplomb de la deuxième prémolaire. **En bleu** l'artère sous-mentale, prudence. **D :** émergence du nerf mentonnier par le foramen mentonnière (d'après [2]).

## L'Année thérapeutique



**Fig. 9 :** Classification des positions des commissures labiales. **A** et **B** sont classés I : le stomion est situé au-dessus d'une ligne horizontale imaginaire entre les deux commissures. **C** et **D** sont classés II : le stomion est en dessous d'une ligne horizontale entre les deux commissures (d'après [4]).

étaient possibles : chirurgie – avec un risque cicatriciel –, injection d'acide hyaluronique et toxine botulique.

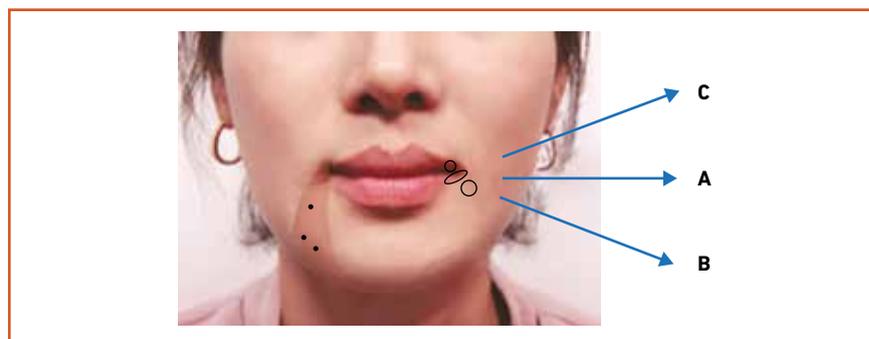
Dans *Plastic and Reconstructive Surgery*, le même Jeong propose une étude ouverte sur 107 patientes d'âge moyen 27,2 ans (20-37 ans) chez lesquelles il réalise une bithérapie toxine botulique et acide hyaluronique [5]. La toxine coréenne Nabota était injectée en trois points sur les DAO, le premier point est situé à 1 cm externe et inférieur de la commissure labiale à la partie superficielle du DAO et deux points plus profonds se trouvent au-dessus de son insertion mandibulaire, à la base du triangle formé par le muscle. La dose injectée était de 3 à 5 unités/point. L'acide hyaluronique était injecté à l'aiguille dans un second temps selon les modalités suivantes :

– A : 0,05 à 0,1 mL à la jonction entre peau et vermillon de l'angle de la lèvre inférieure ;

– B : 0,1 à 0,15 mL en sous-cutané juste en dessous de cette première zone ;  
– C : 0,2 à 0,3 mL à la partie toute latérale de la lèvre supérieure.

L'auteur ne rapporte aucun effet secondaire (**fig. 10**).

Un autre article publié en août 2020 propose une information large mais peu



**Fig. 10 :** Mouth Corner Lift avec toxine botulique dans le DAO en 3 points de 3 à 5 U et acide hyaluronique et 3 bolus commissuraux **A**, **B** et **C** (d'après [5]).

poussée sur les injections des lèvres et revient notamment sur l'association entre toxine botulique et acide hyaluronique dans l'efficacité et la satisfaction du patient pour le lifting non chirurgical des commissures [6].

Je ne peux pas terminer cette partie dédiée au lifting commissural sans parler d'un article datant de 2019, écrit par une équipe coréenne à nouveau [7]. Il s'agit d'une étude prospective portant sur 16 patients, avec une moyenne d'âge de 40 ans, comparant en double aveugle l'orientation commissurale sur photos par les investigateurs et la satisfaction des patients sur questionnaire de satisfaction GAIS (*Global Aesthetic Improvement Scale*). Les auteurs ont injecté acide hyaluronique et toxine botulique : acide hyaluronique (26 mg/mL) en relative petite quantité, 0,75 mL en tout sur deux sessions espacées de 15 jours, et incobotulinum avec une dose moyenne injectée de 26,5 U sur les deux sessions (incluant les DAO mais aussi le *mentalis*, beaucoup plus consommateur). Les techniques d'injection de l'acide hyaluronique sont similaires (**fig. 11**) et n'apportent pas de nouveauté, et la dose recommandée pour les DAO est classique, soit 2 à 4 U.

En conclusion sur ce sujet, réactualisé en 2020, on peut dire qu'il n'y a rien de nouveau, si ce n'est la mise en évidence de la synergie d'action d'un soutien tissulaire par l'acide hyaluronique et la diminution de la contraction du DAO par la toxine.



Fig. 11 : Pas-à-pas pour le traitement du lifting des commissures (d'après [7]).

Ce type de demande chez les sujets jeunes est croissant, principalement en Asie, alors que nous la connaissons en France en majorité dans le vieillissement.

### Quoi de neuf sur la toxine botulique ?

Dans le domaine de la toxine botulique aussi il y a du neuf, avec cette mise au

point sur les différentes études récentes ou en cours par Hanna et Pon [8]. Les différentes caractéristiques de ces toxines ont été résumées dans le **tableau I**. On retiendra principalement le développement de la daxibotulinum A et de la toxine E.

La **daxibotulinum toxin A** a été développée par Revance Therapeutics dans la Silicon Valley. Il s'agit d'une toxine de 150 kDa, composée de BoNT A, stabilisée par

un excipient peptidique de 5 kDa, sans composant animal ni albumine humaine. La neurotoxine est stable pendant 2 ans sans réfrigération. L'intérêt principal de cette toxine, hormis l'absence d'albumine humaine dans sa composition, est sa longue durée d'action (24 semaines à 40 U dans la glabelle, dose recommandée [étude SAKURA 3]). L'absence de réfrigération nécessaire pourra aussi être vue comme un argument positif.

Sérotypage	Prabotulinum toxin A	Daxibotulinum toxin A	Letibotulinum toxin A	Botulinum toxin E	Toxines liquides
Nom commercial	Jeuveau, Nuceiva (États-Unis), Nabota (Corée)	N/A	Botulax, Regenox, Zentox, Reage, Magnion, Hugel Toxin, Juvenlife, Botulim, Botoshot	N/A	1-Innotox
Autre nom	DWP-450	RT002		EB-001	2-QM-1114 3-MT10109L
Fabricant	Evolus.Inc (États-Unis)	Revance Therapeutics (États-Unis)	Hugel Pharma (Corée)	Bonti.Inc (États-Unis)	1-Medytox (Corée) 2-Galderma (Suisse) 3-Allergan (États-Unis)
Approbation FDA	Oui (février 2019)	Non	Non Approuvée par la Corée en 2010	Non	Non
Avantages	Même efficacité que le Botox (pour 20 U à J30) Moins chère (-20 à 25 %)	Ni dérivés animaux, ni albumine humaine. Excipient peptidique stabilisant Longue efficacité : 23,6 S		Effet rapide : 24 h	Préparation sans risque d'erreur
Inconvénients		Forme topique décevante	Plus faible efficacité de Xeomin car elle comporte de la toxine inactive	Courte efficacité (2 à 4 S) <b>Avantage si effet souhaité (cicatrices plaies récentes ou Mohs)</b>	Coût plus élevé Impossible d'ajuster le volume de reconstruction

Tableau I : Caractéristiques des toxines botuliques (d'après [8]).

## I L'Année thérapeutique

La **prabotulinum toxin A**, développée par le Coréen Daewoong Pharmaceutical et commercialisée par le laboratoire Evolus (États-Unis), est une toxine de 900 kDa purifiée, elle a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) en 2019 pour la glabelle. L'étude de phase III (EV-003) démontre une efficacité et une durée d'action similaires à l'onabotulinum toxin A pour 20 U. Son intérêt résiderait dans un coût moindre de 20 à 25 %.

La **letibotulinum toxin A**, développée par les Coréens également, est une toxine de 900 kDa stabilisée par de l'albumine humaine contenant une grande quantité de neurotoxine inactive, diminuant ainsi son efficacité et augmentant le risque de formation d'anticorps. Elle n'a pas d'intérêt spécifique.

La **toxine E** (EB-001), développée par les laboratoires Bonti et rachetée par Allergan, est constituée de deux chaînes lourdes et d'une chaîne légère. Une seule étude de Yoelin rapporte à ce jour la phase II, elle met en évidence un début très précoce en 24 heures seulement mais aussi une courte durée d'action, qui pourront avoir un intérêt clinique.

Un très bel article de Choudhury paru dans *Toxins* en janvier 2021 [9] nécessite

d'être mentionné : outre une rétrospective sur la découverte de la toxine botulique et un rappel très complet de sa structure moléculaire (**fig. 12**) et de son mécanisme d'action, il détaille les différentes toxines existantes, celles en voie de développement commercial et celles en voie de développement scientifique : toxines recombinantes et chimériques, toxines non clostridiales, toxines dont la cible est modifiée.

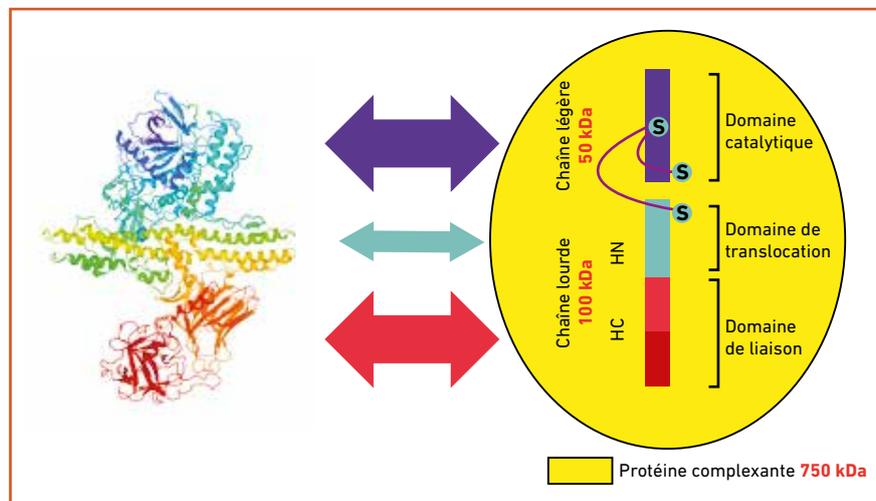
Concernant les nouvelles toxines développées en Asie, le principal problème vient d'un manque d'information concernant leur composition, notamment sur les protéines complexantes, la part de neurotoxines inactives et leur rôle dans le développement de l'immunogénicité.

Autre publication intéressante, celle de Srinoulprasert dans le *JCD* de juin 2020 [10]. Les auteurs ont analysé les articles parus entre janvier et mai 2020 sur le thème des non-répondeurs au traitement par la toxine et notamment ceux dus à des anticorps antitoxine. L'absence de réponse à la toxine peut être primaire (différentes causes non abordées ici) ou secondaire, partielle ou complète : la production d'anticorps neutralisants antitoxine (N-Abs) serait une des causes possibles

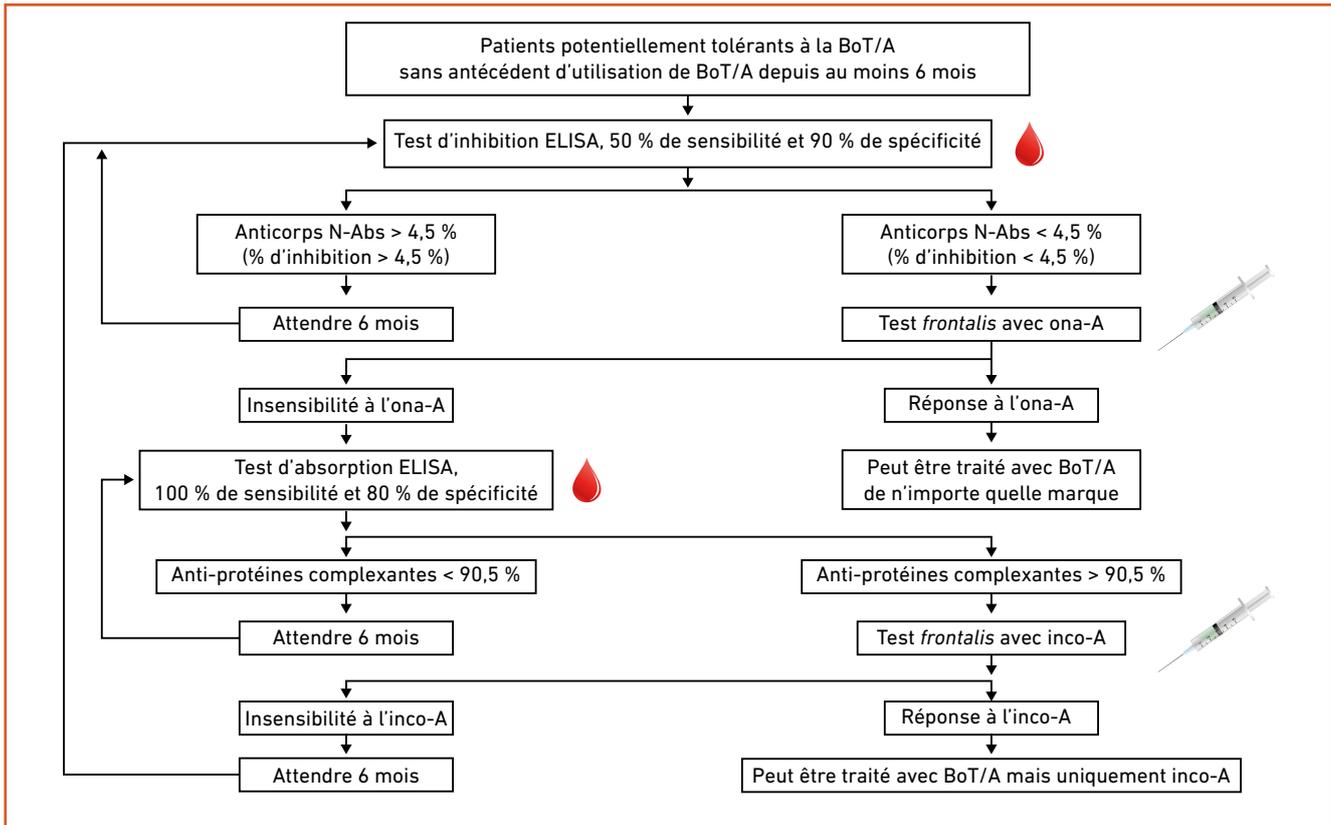
de cette diminution ou absence de réponse secondaire. En effet, l'injection de toxine botulique, reconnue comme une substance étrangère à notre système immunitaire humain, induit une immunité cellulaire et surtout humorale. Les anticorps produits sont de deux types : les anticorps dirigés contre une partie active de la toxine (anticorps neutralisant N-Abs) et les anticorps dirigés contre une partie inactive de la toxine ou contre une protéine accessoire du complexe (non N-Abs). Les anticorps non N-Abs sont ceux retrouvés majoritairement, ils ne devraient pas induire de résistance à la toxine et, pourtant, ils sont retrouvés en grande concentration dans les sérums des patients ayant une résistance secondaire à la toxine.

La même équipe publie dans *Dermatologic Therapy* la mise au point d'un test d'absorption ELISA pour détecter et mesurer quantitativement les anticorps anti-protéines complexantes (non N-Abs) [11]. Ils avaient déjà publié, en 2019, un test d'inhibition ELISA pour détecter et mesurer les anticorps anti-N-Abs. Leur étude prospective porte au départ sur 74 patients ayant une résistance clinique à la toxine. Après avoir procédé au test clinique du *frontalis* avec ona-A, 39 patients restent finalement non répondeurs. Ils proposent à ces 39 patients un test *frontalis* avec inco-A : seulement 22 patients acceptent. Les résultats de ce deuxième test montrent que 7 patients résistants à l'ona-A restent sensibles à l'inco-A et 15 patients sont résistants à la toxine A qu'elle soit ona ou inco. Ils ne retrouvent pas de N-Abs chez les patients ona-résistants et inco-sensibles, uniquement des non N-Abs. Après avoir rappelé que la résistance secondaire à la toxine était favorisée par l'utilisation de fortes doses, un intervalle court entre deux traitements et l'utilisation de toxine fortement antigénique, ils proposent un arbre décisionnel (**fig. 13**).

Une publication dans le *PRS* par des auteurs ayant, pour certains, un conflit d'intérêts avec Merz (incobotulinum



**Fig. 12 :** Schéma de la molécule de botulinum toxin avec sa chaîne lourde de 100 kDa reliée par un pont di-sulfure à sa chaîne légère de 50 kDa. **En jaune**, la protéine complexante stabilisante de 750 kDa. En parallèle, sa structure en cristallographie avec ses trois domaines (d'après [9]).



**Fig. 13 :** Arbre décisionnel proposé devant une résistance secondaire avec test frontal et recherche d'anticorps (test inhibition ELISA et test absorption ELISA, goutte de sang rouge et test d'injection frontale (repéré par le dessin de la seringue, d'après [11]).

toxin) traite des toxines émergentes asiatiques et de leurs impuretés, responsables d'une augmentation de l'immunogénicité [12]. Cet article est très complet sur les différentes protéines complexantes et ce que l'on sait de leur quantité dans ces nouvelles toxines. Bien entendu, ils concluent en faveur de l'inco qui n'est constituée que de la neurotoxine de 150 kDa.

Toujours sur la toxine, un article de l'équipe de Hexsel dans *Dermatologic Surgery* [13] vient contredire Carruthers [14] et Fabi [15] en présentant cinq *case reports* dans lesquels l'association de l'injection de toxine botulique et la réalisation, dans la même séance, d'un autre acte esthétique (laser fractionné, injection d'acide hyaluronique, photothérapie dynamique) se solde par une complication de la toxine. Le mécanisme est une augmentation de sa diffu-

sion au sein des tissus inflammatoires. Dans le 1<sup>er</sup> cas, l'injection de toxine est réalisée immédiatement après une photothérapie dynamique pour kératoses multiples. Les suites sont marquées initialement par un œdème diffus pendant



**Fig. 14 :** Apparition d'un ptosis dans les suites d'un traitement par toxine botulique couplé dans la même séance à de la photothérapie dynamique (d'après [13]).

3 jours, puis par l'apparition secondaire au 5<sup>e</sup> jour d'un ptosis (fig. 14). Le cas n° 2 rapporte une multi-association de traitements – peeling TCA, injection d'acide hyaluronique et toxine – le même jour se compliquant d'un ptosis de la lèvre. Dans le cas n° 3, il s'agit d'un ptosis de la lèvre supérieure apparu au 2<sup>e</sup> jour d'une injection de toxine faite immédiatement à la suite d'un laser fractionné Erbium 2 940 nm. Le cas n° 4 est relativement similaire. Le cas n° 5 est intéressant, il rapporte un ptosis palpébral bilatéral apparu 8 jours après une injection de toxine: il s'avère qu'au moment de l'injection, la patiente présentait une dermatose faciale de type eczéma de contact. Cet article nous rappelle l'augmentation des effets secondaires potentiels en associant plusieurs actes dans la même séance et la nécessité de différer les injections en cas d'inflammation cutanée.

## L'Année thérapeutique

### Late onset nodules : de la prévention au traitement

Je ne reviendrai pas sur les complications vasculaires immédiates et la hyaluronidase, la littérature regorge encore d'articles sur ce sujet primordial. Claire Beylot l'a d'ailleurs traité dans le "Quoi de neuf" en 2019. J'ai choisi de mettre l'accent sur les complications tardives de type *late onset nodules*. Deux articles exposant des consensus d'experts ont vu le jour en 2020 : dans les deux cas, les experts sont choisis sur leur volume d'activité en injectables et leur expérience dans la gestion des complications.

L'article de Dormston relate les conclusions d'un panel de 22 experts internationaux, réunis en janvier 2019 à Windsor, interrogés sur ce qu'ils appellent les *late onset nodules*, c'est-à-dire des réactions cutanées de type œdème, induration ou nodule apparues plus de 4 semaines après l'injection [16]. Ils rappellent que tous les *late onset nodules* ne nécessitent pas forcément de traitement et que tous les acides hyaluroniques sont susceptibles d'en donner. L'article se démarque par son exhaustivité sur les critères de prévention d'apparition de ces réactions retardées :

– l'antisepsie de l'acte qui semble être un critère majeur (**tableau II**) ;

- le respect des contre-indications ;
- le choix des produits injectés en fonction de la localisation ;
- la nécessité d'injecter doucement et d'éviter le plus possible les bolus supérieurs à 0,2 mL.

On notera aussi leur position sur l'utilisation de la hyaluronidase dans la gestion des *late onset nodules*. Ils rappellent qu'elle n'est pas suffisante seule dans la majorité des cas, que son utilisation doit être répétée souvent 2 fois à 15 jours d'intervalle et qu'elle doit être précédée d'une antibiothérapie préalable pour ne pas risquer de disséminer une infection. Enfin, on retrouvera des protocoles d'utilisation des corticoïdes intralésionnels et du 5FU intralésionnel pour la gestion des nodules résistants.

L'article d'Artzi propose un consensus établi à partir d'un questionnaire envoyé à 18 experts internationaux [17]. La première partie de ce questionnaire portait sur le nombre d'années d'expérience en injection, sur le nombre de seringues injectées par semaine et le nombre moyen de réactions inflammatoires retardées (*Delayed inflammatory reactions*, DIR) : c'est le nom que le panel a proposé de donner à ce qu'on appelle aussi *late onset nodules*. La deuxième partie du questionnaire portait sur leur

gestion personnelle des DIR et la troisième partie les invitait à fournir un arbre décisionnel clair à utiliser en cas de DIR.

La partie sur les données démographiques rapporte une expérience moyenne des experts de 17,88 années, une moyenne de 46,83 seringues injectées par semaine et un nombre moyen de DIR par injecteur et par an de 6,94.

Les résultats du questionnaire sur la partie thérapeutique confirment que la première ligne thérapeutique pour 16 experts sur 18 consiste en une antibiothérapie. Pour 11 d'entre eux, une antibiothérapie est nécessaire, alors que 5 préféreront une mono-antibiothérapie (pour limiter le risque de colite pseudo-membraneuse). Les antibiotiques étaient choisis pour leur large spectre et leur action anti-inflammatoire. L'utilisation de la corticothérapie orale était largement débattue parmi les experts. 5 d'entre eux contre-indiquaient complètement leur utilisation pour ne pas masquer un rebond inflammatoire ou en raison des effets secondaires. 3 seulement proposaient une corticothérapie faible dose (0,5 et 0,75 mg/kg/jour) ou en cure courte en première ligne thérapeutique. 10 d'entre eux proposaient de réserver la corticothérapie orale aux cas étendus ou sévères ou défigurant les patients.

AVANT l'injection	PENDANT l'injection	APRÈS l'injection
Reporter l'injection dans tous les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>● Soins dentaires récents</li> <li>● Infection dentaire ou ORL récente</li> <li>● Toute procédure récente sur le visage (peeling, laser, cryothérapie, etc.)</li> <li>● Infection de la face en cours</li> <li>● Pathologie inflammatoire de la face</li> <li>● Infection systémique en cours</li> <li>● Pathologie auto-immune active</li> </ul>	Désinfection soigneuse avant CHACUNE des injections (aiguille directe ou aiguille de pré-trou et insertion de canule)	Désinfection post-injection Rinçage propre
Visage propre, démaquillé	Insister sur la désinfection péri-buccale	Éviter le maquillage pendant 24 h
Désinfection soigneuse de TOUT le visage à la chlorhexidine	Changer d'aiguille et de canule régulièrement au cours de l'injection	Éviter l'application de crème
Changer de gants entre la préparation du plateau et les injections	Changer de gants entre les différentes étapes	Éviter les soins dentaires
Éviter le contact de l'aiguille avec les cheveux (charlotte)	Adapter le produit et le geste d'injection à la localisation	

Tableau II : Critères de prévention d'apparition des *late onset nodules* (d'après [16]).

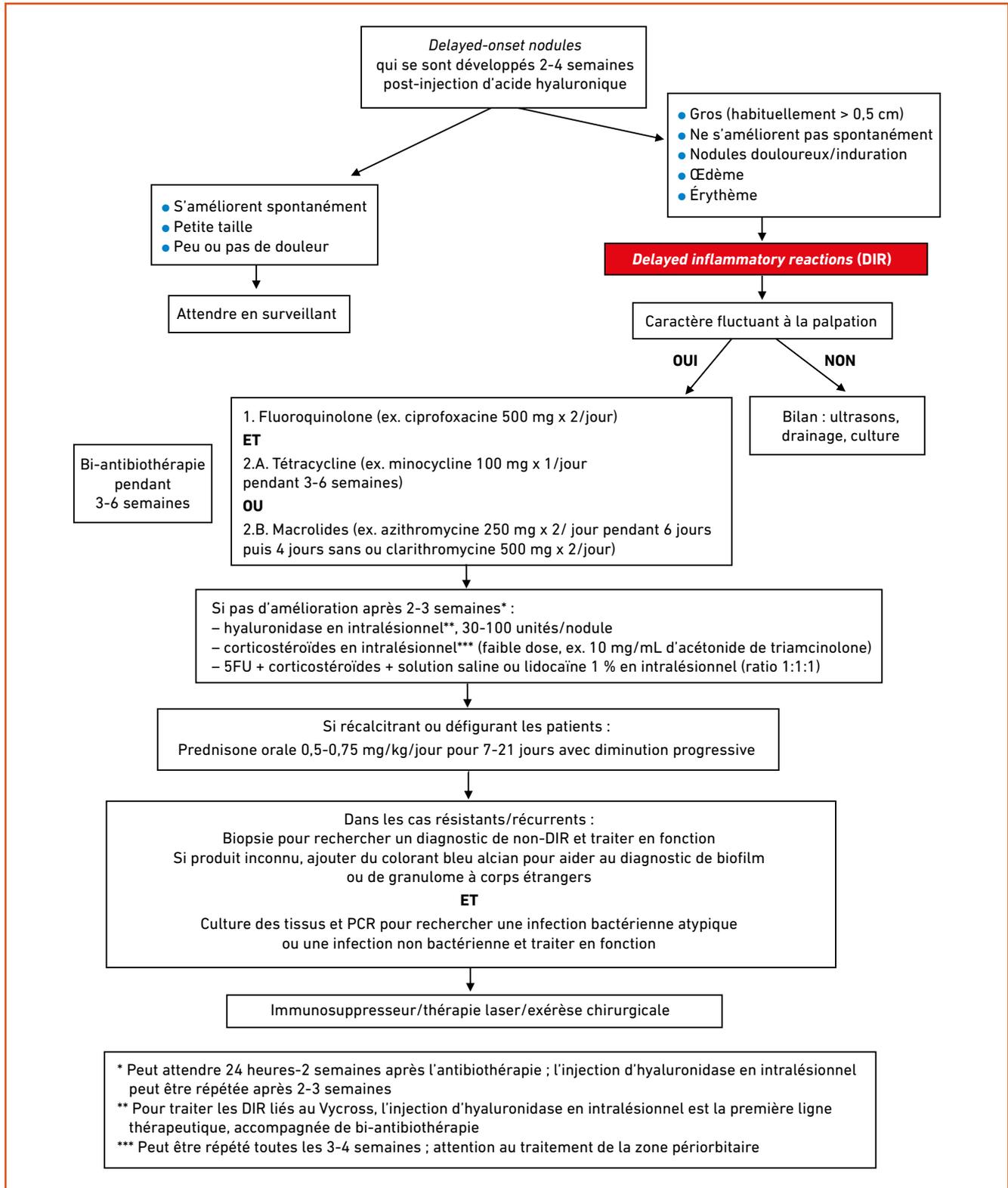


Fig. 15 : Arbre décisionnel pour la gestion des réactions retardées à l'acide hyaluronique (d'après [17]).

## I L'Année thérapeutique

Sur les 18 experts, 13 d'entre eux sont favorables à l'utilisation de la hyaluronidase en première intention, avec pour 3 d'entre eux la nécessité d'attendre entre 48 heures et 14 jours l'évolution sous antibiotique. La hyaluronidase est utilisée ici pour fragmenter la masse d'acide hyaluronique et réduire ainsi l'inflammation périphérique et favoriser la pénétration du ou des antibiotiques. Concernant l'utilisation du 5FU en intralésionnel, elle était recommandée par seulement 2 des 18 experts en première intention, les autres proposaient son utilisation seul ou couplé aux corticoïdes (en intralésionnel) toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à guérison.

Les réponses à la troisième partie du questionnaire ont été colligées et il en ressort un arbre décisionnel consensuel (fig. 15). Les auteurs de ce second article soulignent l'incidence plus élevée des DIR avec l'emploi des acides hyaluroniques de type Vycross, possiblement secondaires à la plus forte immunogénicité des fragments courts et notamment de ceux placés dans le derme (zone de plus forte immunogénicité).

Aucun de ces auteurs ne rapporte l'utilisation du méthotrexate dans ces réactions retardées. Deux publications françaises de 2020 proposent l'utilisation du méthotrexate dans les réactions sévères granulomateuses post-injection de produit de comblement.

L'une est publiée dans les *Annales de Dermatologie* à propos d'un cas après injection de polycaprolactone [18]. La patiente, âgée de 47 ans, a développé 9 mois après une injection de 2 mL dans les joues des nodules sous-cutanés de 1 à 3 cm de diamètre sur l'ensemble des zones injectées. Une biopsie réalisée montrait un granulome à corps étrangers au sein duquel on retrouvait des vacuoles optiquement vides de la taille des particules de polycaprolactone. Les injections intralésionnelles de corticoïde, la mise sous hydroxychloroquine à 400 mg/jour pendant 6 mois et enfin

la mise sous isotrétinoïne (en raison du développement de lésions de folliculite et d'acné inflammatoire sur les mêmes zones) ont été peu efficaces. La mise sous méthotrexate à 10 mg/semaine pendant 3 mois permettait une réduction des lésions, motivant le passage à 20 mg/semaine pendant les 9 mois suivants jusqu'à obtention de la guérison complète, sans récurrence. Ce produit est un inducteur collagénique constitué de 70 % de carboxyméthylcellulose et de 30 % de polycaprolactone (sphères rondes lisses de 25 à 50 µm de diamètre). C'est le polycaprolactone, polymère biorésorbable et biocompatible, qui est responsable de l'induction collagénique.

L'autre étude, publiée dans le *JEADV*, fait état de l'efficacité du méthotrexate à la dose de 10 à 15 mg/semaine pendant 6 mois dans 4 cas d'injection de produits non résorbables (2 silicone liquide, 1 polyméthylméthacrylate et 1 hydroxyéthylméthacrylate) [19].

On retrouve un article de Pérez-Ruiz publié en 2019 sur l'efficacité du méthotrexate dans une réaction granulomateuse retardée post-injection de la face [20] et un autre de Chen [21] rapportant une réaction granulomateuse disséminée suite à une rupture d'implant mammaire en silicone chez une patiente ayant un antécédent d'injection de produit indéterminé de la face. Le mécanisme d'action suggéré est calqué sur l'effet du méthotrexate à faible dose dans les granulomes sarcoïdiques géantocellulaires, du fait de son action anti-inflammatoire et immunomodulatrice via une libération extracellulaire d'adénosine. L'adénosine aurait une action inhibitrice de la production de TNF alpha et d'IL6 et 8 par les monocytes et macrophages, de la libération des dérivés cytotoxiques par les neutrophiles et une action antiproliférative sur les lymphocytes [22]. La posologie prescrite dans ces 3 articles se situe entre 10 et 15 mg/semaine sur des durées de 6 mois. Des récurrences inflammatoires

ont pu être observées dans les différents cas, avec régression dès la reprise du méthotrexate.

### BIBLIOGRAPHIE

1. VAZIRNIA A, BRAZ A, FABI SG. Nonsurgical jawline rejuvenation using injectable fillers. *J Cosmet Dermatol*, 2020; 19:1940-1947.
2. BRAZ A, EDUARDO CC DE P. Reshaping the lower face using injectable fillers. *Indian J Plast Surg*, 2020;53:207-218.
3. MARCUZZO AV, ŠURAN-BRUNELLI AN, DAL CIN E *et al.* Surgical anatomy of the marginal mandibular nerve: a systematic review and meta-analysis. *Clin Anat*, 2020;33:739-750.
4. JEONG TK, KIM YM, MIN KH. Classification of mouth corners in Asian women. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2020;8:e2608.
5. JEONG TK. Mouth corner lift with botulinum toxin type A and hyaluronic acid filler. *Plast Reconstr Surg*, 2020; 145:538e-541e.
6. WOLLINA U, GOLDMAN A. Lip enhancement and mouth corner lift with fillers and botulinum toxin A. *Dermatol Ther*, 2020;33:e14231.
7. BAE GY, NA J, PARK K *et al.* Nonsurgical correction of drooping mouth corners using monophasic hyaluronic acid and incobotulinumtoxinA. *J Cosmet Dermatol*, 2020;19:338-345.
8. HANNA E, PON K. Updates on botulinum neurotoxins in dermatology. *Am J Clin Dermatol*, 2020;21:157-162.
9. CHOUDHURY S, BAKER MR, CHATTERJEE S *et al.* Botulinum toxin: an update on pharmacology and newer products in development. *Toxins*, 2021;13:58.
10. SRINOULPRASERT Y, WANITPHAKDEEDECHA R. Antibody-induced botulinum toxin treatment failure: A review and novel management approach. *J Cosmet Dermatol*, 2020;19:2491-2496.
11. WANITPHAKDEEDECHA R, KANTAVIRO W, SUPHATSATHIENKUL P *et al.* Association between secondary botulinum toxin A treatment failure in cosmetic indication and anti-complexing protein antibody production. *Dermatol Ther*, 2020; 10:707-720.
12. PARK JY, SUNGA O, WANITPHAKDEEDECHA R *et al.* Neurotoxin impurities: a review of threats to efficacy. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2020;8:e2627.

13. DAL'FORNO T, MAZZUCO R, HEXSEL D. Reports of potential botulinum toxin spread in inflamed tissue. *Dermatol Surg*, 2020;46:1125-1127.
14. CARRUTHERS J, BURGESS C, DAY D *et al.* Consensus recommendations for combined aesthetic interventions in the face using botulinum toxin, fillers, and energy-based devices. *Dermatol Surg*, 2016;42:586-597.
15. FABI S, PAVICIC T, BRAZ A *et al.* Combined aesthetic interventions for prevention of facial ageing, and restoration and beautification of face and body. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2017;10:423-429.
16. PHILIPP-DORMSTON WG. Global approaches to the prevention and management of delayed-onset adverse reactions with hyaluronic acid-based fillers. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2020;8:e2730.
17. ARTZI O, COHEN JL, DOVER JS *et al.* Delayed inflammatory reactions to hyaluronic acid fillers: a literature review and proposed treatment algorithm. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2020;13:371-378.
18. PHILIBERT F, GRAS-CHAMPEL V, CHABY G *et al.* [Eruptive granuloma after injection of Ellansé® successfully treated using methotrexate]. *Ann Dermatol Venereol*, 2020;147:525-529.
19. BROLY M, MARIE J, PICARD C *et al.* Management of granulomatous foreign body reaction to fillers with methotrexate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:817-820.
20. PÉREZ-RUIZ C, BARABASH-NEILA R, ZULUETA-DORADO T *et al.* Adverse granulomatous reaction to silicone filler treated with methotrexate. *Dermatol Surg*, 2019;45:489-492.
21. CHEN TA, MERCADO CL, TOPPING KL *et al.* Disseminated silicone granulomatosis in the face and orbit. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2018;10:32-34.
22. MAKSIMOVIC V, PAVLOVIC-POPOVIC Z, VUKMIROVIC S *et al.* Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Mol Biol Rep*, 2020;47:4699-4708.

---

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