

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?

L'année qui vient de s'écouler a été marquée, en dermatologie esthétique, par un souci de bien répertorier et d'éviter les accidents thérapeutiques, en particulier les plus graves, liés à l'injection intra-artérielle accidentelle de fillers et à leur embolisation rétrograde vers l'artère ophthalmique ou la carotide interne. D'autres sont heureusement plus bénins, mais il importe de déclarer tous les incidents à la vigilance esthétique.

Un autre point important est la démonstration de l'effet très bénéfique à long terme des injectables pour retarder le vieillissement facial.

Et puis, il y a des nouveautés :

- sur le plan technique, avec la volumétrie du front par voie sous-galéale ;
- sur le plan thérapeutique avec l'acide désoxycholique, que l'on espère bientôt disponible en France, les inhibiteurs calciques dans le traitement des chéloïdes, l'oxybutinine pour réduire l'hyperhidrose généralisée, de nouvelles indications de la toxine botulique et de l'acide hyaluronique (AH).

Focus sur les accidents thérapeutiques

1. Cécité : accident gravissime des fillers. Revue de la littérature mondiale

Dans ce remarquable article [1], Katie Beleznay et l'équipe Carruthers font le point sur le risque de cécité lié à l'injection intra-artérielle accidentelle de fillers. Il est difficile de résumer en quelques lignes cette somme de travail.

En voici cependant les points les plus importants :

>>> 98 cas sont relevés dans la littérature mondiale, de 1906 à janvier 2015. Certes, par rapport aux très nombreuses injections de fillers pratiquées, cet accident très grave est tout à fait exceptionnel. Mais il faut remarquer que les auteurs n'ont retenu que les cas suffisamment documentés et publiés en langue anglaise. La plupart proviennent des services d'ophtalmologie et non des injecteurs. On peut donc supposer qu'un certain nombre de cas ne sont pas publiés. Ainsi, 8 cas seulement proviennent des États-Unis, 1 du Canada, 1 de France. L'écrasante majorité concerne la Corée du Sud (58 cas), sans doute parce que l'on y pratique très largement les injections de fillers et qu'elles sont quelquefois effectuées par des non-médecins. C'est dans les 5 dernières années que les auteurs ont relevé le plus de cas, cela étant lié à l'augmentation exponentielle des injections de fillers et au passage de la 2^e dimension, quand on comblait seulement des rides superficielles, à la 3^e dimension, avec l'avènement de la volumétrie pour laquelle les fillers sont positionnés dans un plan plus profond, avec davantage de risques de blesser une artère.

>>> Les sites d'injection à risque ne sont pas seulement la glabelle (n = 38), la région nasale (n = 25), le front (n = 12), zones directement vascularisées par des branches de l'artère ophthalmique (**fig. 1**), mais aussi – en raison de la richesse des anastomoses artérielles au niveau du visage – le pli naso-labial (n = 13), la région périoculaire (n = 6), la tempe (n = 5), la joue (n = 5), les paupières (n = 4),



→ **C. BEYLOT**

Professeur émérite de Dermatologie,
Université de BORDEAUX.

les lèvres (n = 3), le menton (n = 1). Dans 5 cas, le site n'est pas précisé.

>>> Le filler en cause est le plus souvent la graisse autologue (n = 47), sans doute parce que les quantités administrées étaient importantes (2 à 20 mL), injectées avec des aiguilles ou des canules de gros calibre, avec une forte pression. Viennent ensuite l'acide hyaluronique (n = 23) du fait de sa large utilisation, le collagène (n = 7), la paraffine (n = 4), le polyméthacrylate de méthyle (n = 3), la silicone (n = 3), l'acide L-polylactique (n = 3), le calcium hydroxyapatite (n = 2), le gel de polyacrylamide (n = 1), la matrice dermique micronisée (n = 1). Dans 4 cas, le produit n'était pas précisé.

>>> Dans 65 cas, une perte complète unilatérale de la vision est le signe initial. Dans 45 cas, sont rapportées une douleur oculaire et des céphalées ; dans 10 cas des nausées et des vomissements. Une ophtalmoplégie (arrêt des mouvements oculaires) est notée dans 40 cas, un ptôsis dans 32 cas et une exotropie (strabisme divergent) dans 16 cas. La plupart des pertes de la vision ne s'améliorent pas, alors que les autres manifestations régressent le plus souvent (seulement 2 cas d'ophtalmoplégie et un ptôsis persistants). Une atteinte cutanée avec nécrose ou un aspect violacé

DERMATOLOGIE ESTHÉTIQUE

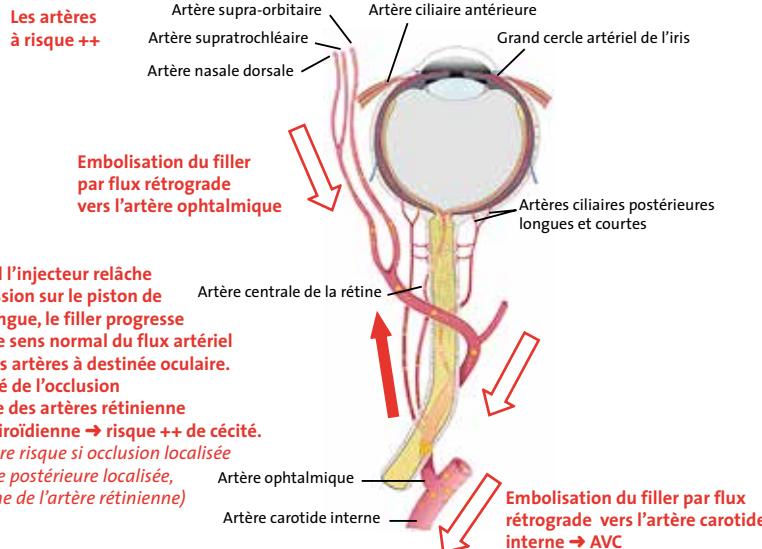


FIG. 1: Embolisation du filer à partir d'une injection accidentelle dans une des artères superficielles à risque et sa progression par flux rétrograde vers l'artère ophtalmique avec danger de cécité et, plus loin, vers la carotide interne responsable d'AVC. Adapté de Park, *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:714-723.

réticulé est associée dans 15 cas. Une atteinte neurologique centrale est présente dans 23 cas (infarctus cérébral, hémiplégie). Un patient est décédé 4 jours après l'injection de graisse autologue au niveau glabellaire. Les accidents oculaires sont plus graves avec la graisse autologue (80,9 % de perte définitive de la vision *versus* 39,1 % pour l'AH) et les atteintes cérébrales y sont beaucoup plus souvent associées (82,6 % *versus* 8,7 % pour l'AH).

>>> Le mécanisme de la cécité induite par les fillers est lié à leur injection intra-artérielle accidentelle suivie d'embolisation rétrograde (fig. 1). La diminution du calibre des artérioles en périphérie augmente la résistance à l'injection du filer et explique – surtout s'il est injecté en quantité importante, rapidement, avec trop de pression – sa progression préférentielle à contresens du flux artériel dans une artère proximale de plus gros calibre, où il rencontre moins de résistance malgré la pression artérielle. C'est ce qui se passe quand le

filler est injecté dans ces conditions au niveau d'une des branches sous-cutanées de l'artère ophtalmique (artères supratrochléaire, supra-orbitaire et nasale dorsale), pouvant atteindre cette artère ophtalmique par progression rétrograde. Quand l'injecteur relâche le piston de la seringue et qu'il y a moins de pression, l'embol peut aller dans des branches à destination oculaire de l'artère ophtalmique, telles que l'artère centrale de la rétine, les artères ciliaires et choroïdiennes. Comme il s'agit d'artères de petit calibre, même un faible volume de filer peut y provoquer l'occlusion. Si la pression se poursuit, l'embol peut progresser jusqu'à la carotide interne et occasionner des manifestations neurologiques centrales. Ces accidents oculaires sont susceptibles de se produire non seulement à partir des branches sous-cutanées de l'ophtalmique, mais aussi d'anastomoses venant des branches de l'artère carotide externe (artère angulaire, autres branches de l'artère faciale, artère temporale superficielle).

>>> Que faire en cas d'accident oculaire?

Si, en cours d'injection, un patient se plaint de douleurs oculaires ou de troubles de la vision, il faut immédiatement arrêter d'injecter, contacter un service d'ophtalmologie et l'y transférer en urgence, car après 90 minutes, les dommages secondaires à l'ischémie rétinienne sont définitifs, avec perte de la vision. Sans retarder son départ aux urgences, si le filer était de l'AH et si le médecin injecteur dispose de hyaluronidase, il en infiltrera dans la zone traitée.

Divers traitements peuvent être mis en œuvre en milieu ophtalmologique spécialisé : injection rétrobulbaire de hyaluronidase, réduction de la pression intra-oculaire par massage oculaire, paracentèse de la chambre antérieure de l'œil, mannitol IV, acétazolamide. La fibrinolyse locale ou générale n'a pas prouvé son efficacité et le délai de 90 minutes est trop court pour mettre en œuvre l'oxygénotherapie hyperbare, ou permettre l'efficacité des traitements vasodilatateurs ou anticoagulants, au moins au niveau rétinien. Le pronostic reste très sombre en ce qui concerne la perte de la vision, habituellement définitive. Il l'est moins pour l'ophtalmoplegie et le ptôsis, qui sont le plus souvent régressifs car les muscles oculomoteurs et releveurs de la paupière, ainsi que leurs nerfs moteurs, ont la capacité de se régénérer après ischémie.

>>> Alors, comment éviter ces accidents oculaires gravissimes?

Des directives ont été données par la FDA [2] et sont reprises dans l'article de Beleznay *et al.* Elles correspondent à la pratique actuelle des dermatologues français :

- bien connaître la localisation des artères de la face et leurs variations les plus fréquentes, de façon à adapter la profondeur et le plan des injections aux différentes zones ;

- injecter lentement avec la pression minimale;
- injecter par petits incrément, pas plus de 0,1 mL, de façon à ce que le filler, s'il était intra-artériel, puisse être chassé en périphérie avant l'incrément suivant, afin de ne pas former une colonne de filler de progression rétrograde;
- mobiliser la pointe de l'aiguille pendant l'injection pour ne pas délivrer une quantité importante au même endroit;
- aspirer avant l'injection, bien que la fiabilité de cette manœuvre soit contestée, car il est possible de ne pas avoir de reflux visible si les aiguilles sont fines et le filler épais;
- utiliser des aiguilles de faible diamètre, obligeant à une injection lente, moins risquée;
- utiliser des seringues de faible contenance pour mieux contrôler le volume injecté et éviter de délivrer un bolus trop important;
- préférer les canules, moins susceptibles d'embrocher une artère, en particulier au niveau de la joue, du cerne et du sillon naso-labial;
- être très prudent si l'on injecte dans une zone opérée;
- envisager l'adjonction d'épinéphrine au filler car, du fait de la vasoconstriction, l'artère est plus difficile à cathéteriser;
- pour l'injection de graisse autologue, les seringues de 1 mL sont recommandées, ainsi que les canules à bout mousse de 16 à 18 gauges, qui risquent moins de perforent une artère que des aiguilles ou des canules plus fines. Les quantités injectées doivent être faibles, pas plus

de 0,1 mL à chaque déplacement de la canule. Beaucoup d'experts estiment qu'il faut éviter d'injecter de la graisse autologue au niveau de la glabelle, étant donné le plus haut risque de blessure artérielle à ce niveau.

2. Persistance prolongée (7 ans) d'un acide hyaluronique au niveau d'une paupière supérieure, simulant un œdème périorbitaire

Cette patiente de 42 ans [3] se présente à la consultation de chirurgie oculoplastique pour une blepharoplastie de la paupière supérieure gauche, œdématisée, tombante, obstruant la partie supérieure du champ visuel. Elle se plaint même de maux de tête à la mobilisation du sourcil gauche. À l'examen, on constate en effet un dermatochalasis avec un peu d'œdème de la paupière supérieure gauche responsables d'un blépharoptôsis mécanique (fig. 2A). Il n'y a ni masse palpable, ni pigmentation. Elle ne ressent pas de douleurs au niveau de cette paupière. Il existe, par rapport à l'œil droit, une dystopie relative de 1 à 2 mm de la partie inférieure du globe oculaire gauche.

La patiente déclare n'avoir subi aucun traumatisme, n'a pas eu de piqûre d'insecte, et n'a pas changé de produits de toilette ni de maquillage. Devant ce dermatochalasis avec œdème unilatéral, on envisage toutes sortes de diagnostics: Basedow, néoplasie orbitaire, granulomatose oro-faciale, syndrome

de Merkersson-Rosenthal... Alors que l'on prévoit une imagerie et une biopsie chirurgicale, la patiente avoue à contrecœur qu'il y a 7 ans, elle a subi au niveau du sillon palpébral de la paupière supérieure gauche, qu'elle trouvait trop creux, une injection d'acide hyaluronique. Bien que la persistance aussi prolongée d'AH au niveau de la paupière supérieure soit très inhabituelle, les auteurs décident d'injecter dans cette zone de la hyaluronidase. L'effet est spectaculaire dès 30 minutes après l'injection, et l'amélioration de l'œdème et de la position de la paupière supérieure est déjà significative. Cela se confirme dans la semaine qui suit et le sillon palpébral réapparaît au niveau de cette paupière. Mais la patiente n'est pas satisfaite de voir réapparaître l'asymétrie qui, il y a 7 ans, avait motivé l'injection d'AH, avec ce sillon palpébral plus marqué à gauche qu'à droite (fig. 2B). Elle réclame donc une nouvelle injection pour effacer ce sillon, restaurer les volumes et obtenir des paupières symétriques. Un AH différent est donc injecté avec précaution dans le sillon, avec un résultat qui satisfait enfin cette patiente (fig. 2C).

Dans la littérature, la persistance de l'AH au-delà de 5 ans n'a pas été rapportée dans une zone non mobile comme la vallée des larmes et pas au-delà de 18 mois dans une région plus dynamique comme le pli naso-labial. En revanche, après injection d'AH au niveau du cerne, il y aurait souvent de l'œdème périorbitaire se prolongeant au-delà de 1 mois



FIG. 2: A: 7 ans après l'injection d'AH au niveau de la paupière supérieure gauche, aspect œdématisé. **B:** après injection de hyaluronidase, disparition du gonflement et réapparition du sillon palpébral, mais l'aspect est jugé trop creux par la patiente. **C:** après injection prudente d'un autre acide hyaluronique demandée par la patiente, résultat satisfaisant avec rétablissement de la symétrie avec le côté droit. Photos de Khan [3].

DERMATOLOGIE ESTHÉTIQUE

(5,4 mois en moyenne) dans 25 % des cas. Mais, d'après les auteurs, il n'y aurait aucun cas semblable à leur observation, où l'AH aurait persisté aussi longtemps au niveau de la paupière supérieure et du sillon palpébral.

La disparition du gonflement palpébral avec la hyaluronidase est un argument fort en faveur de la persistance de l'AH, qui montre qu'elle peut agir très tardivement sur un implant d'AH ancien. Pourquoi cet "œdème" est-il devenu apparent plusieurs années après l'injection d'AH, alors que la dépression du sillon à gauche avait été initialement corrigée ? Les auteurs pensent que la ptose liée à l'âge de la peau et des tissus mous sous-jacents a fait réapparaître le sillon palpébral tout en rendant visibles l'implant d'AH et l'œdème qui l'entourait. Ils insistent dans leur conclusion, non seulement sur la persistance très prolongée de l'AH, qui fait l'originalité de leur observation, mais aussi sur la nécessité d'interroger les patients de façon insistante pour rechercher des antécédents d'injections de fillers oubliées ou volontairement dissimulées avant de se lancer dans des examens complémentaires invasifs et coûteux.

3. Carcinomes spinocellulaires éruptifs, de type kératoacanthome, après tatouage cosmétique des lèvres

Il s'agit d'une femme de 56 ans [4] chez laquelle apparaît, 2 mois après un tatouage cosmétique des lèvres à l'encre rouge effectué au Canada (au niveau de l'ensemble du vermillon), un élément papuleux de 4 mm au niveau de la lèvre supérieure rouge. Une biopsie est pratiquée et, bien que fragmentée, elle montre un carcinome spinocellulaire (CSC) bien différencié, avec des aspects en faveur d'un kératoacanthome (KA) (fig. 3A et 3B). Du pigment exogène est visible dans le derme (fig. 3B). Les berge de la biopsie sont atteintes, pourtant 1 mois après, cette zone est bien cicatrisée, sans signe de récidive, mais à distance, sur

l'autre hémilèvre supérieure et sur la lèvre inférieure, il y a plusieurs petites papules de 2 à 3 mm de diamètre, un peu verrueuses (fig. 4A) où l'on retrouve le même aspect histologique (CSC/KA). La patiente est traitée par photothérapie dynamique (PDT) puis, la réponse étant incomplète, par laser à colorant pulsé combiné à la PDT. Six semaines plus tard, elle développe une autre lésion à la lèvre inférieure traitée par *shaving*, avec une cicatrisation satisfaisante sans récidive locale. Mais 5 semaines plus tard, il y a encore une nouvelle papule, enlevée par *shaving*. Par la suite, sur un suivi de 4 mois, il n'y a pas eu de nouvel élément (fig. 4B).

Les tatouages contiennent un certain nombre de substances carcinogènes pour l'homme (mercure, sels de cobalt, noir de carbone, cadmium). La surveillance de cancers est connue et il s'agit le plus souvent de KA éruptifs (pour cer-

tains, CSC de bas grade). En 2012, Kluger relevait dans la littérature 23 KA/CSC, 16 mélanomes, 11 carcinomes basocellulaires (CBC). Cela reste donc assez rare par rapport à la grande fréquence des tatouages. Alors, relation de cause à effet ou association fortuite ? Kluger pense que, jusqu'à preuve du contraire, il s'agirait plutôt d'une coïncidence.

La plupart des KA/CSC sont observés avec des tatouages à l'encre rouge, tandis que les CBC et les mélanomes sont observés avec des encres noires ou bleu foncé. C'est avec les tatouages rouges qu'il y a le plus de réactions inflammatoires et il est possible que cela favorise la carcinogenèse sur pigments rouges. La photosensibilité pourrait aussi jouer un rôle favorisant. Un autre cas de KA/CSC de la lèvre après tatouage cosmétique rouge a été rapporté dans la littérature. Ces KA/CSC ne sont pas agressifs et disparaissent souvent après

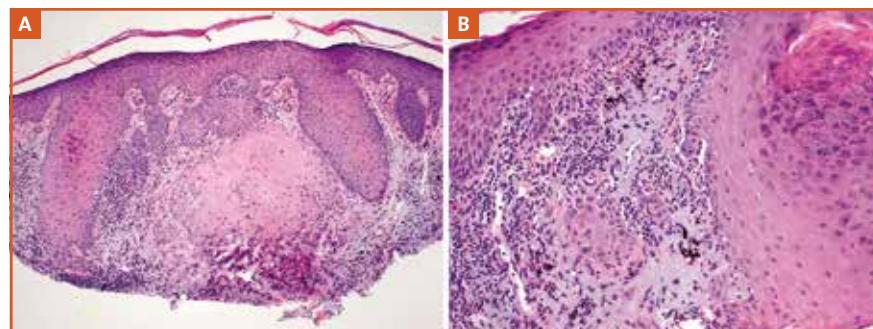


Fig. 3 : A et B : aspect de carcinome spinocellulaire (CSC) bien différencié, avec des aspects de kératoacanthome (KA). Du pigment exogène est visible sur la fig. B. Photos de Barton [4].

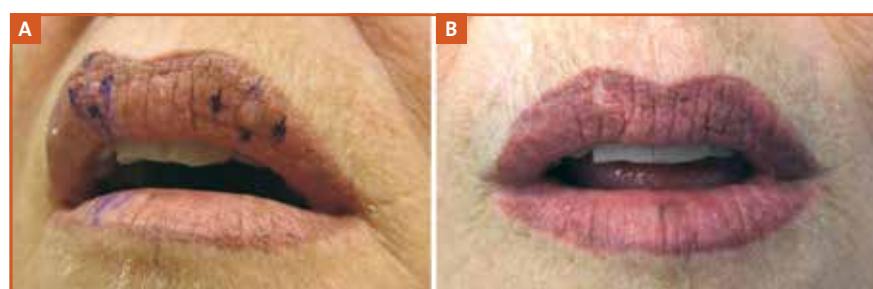


Fig. 4 : A : 2 mois après un tatouage à l'encre rouge sur la totalité du vermillon, apparition de papules de 2 ou 3 mm un peu rugueuses avec, à la biopsie, un aspect de CSC de type KA. B : après plusieurs récidives et traitements (biopsie, exérèse, PDT, shaving), pas de nouvelle récidive avec un recul de 4 mois. Photos de Barton [4].

une destruction limitée, même si les marges sont intralésionnelles. Pour cette variété, le traitement doit être très conservateur et il ne faut pas envisager d'exérèse large. On peut supposer, compte tenu de leur peu d'agressivité, que ces CSC/KA correspondent à une réaction d'hypersensibilité liée à un processus différent de celui des CSC classiques.

Retarder le vieillissement facial avec les traitements combinés sur une longue période

L'étude multicentrique de Carruthers

Les traitements répétés sur plusieurs années par la toxine botulique, associée le plus souvent aux fillers, permettent de retarder le vieillissement facial. Les dermatologues le pensaient, mais ce n'était pas prouvé avant l'étude multicentrique américaine publiée en 2015 par Trindade de Almeida que j'avais déjà analysée l'an dernier. Elle a été reprise et complétée par Carruthers [5], qui en était l'un des signataires. Il confirme (fig. 5A) que la diminution de l'âge perçu est proportionnelle au nombre d'années de traitement (Tt): -5,8 ans pour un Tt de 5 à 10 ans; -6,8 ans pour un Tt de 10 à 15 ans; -7,2 ans pour un Tt de 15 à 20 ans. Mais il montre également (fig. 5B) que la diminution de l'âge perçu est plus importante chez les patients les plus âgés: -7,3 ans pour les patients âgés de 55 ans et plus; -6,5 ans pour ceux qui ont entre 45 et 55 ans; -5,5 ans pour les 35 à 45 ans; -4,9 ans au-dessous de 35 ans. Est-ce un paradoxe? Pas vraiment, car les altérations liées au vieillissement sont plus importantes à 55 ans qu'à 35 ans et l'effet correcteur du traitement combiné y est plus visible.

Alors, à quel âge doit-on débuter ce long programme anti-vieillissement par les injectables? Le vieillissement facial est très variable d'un sujet à

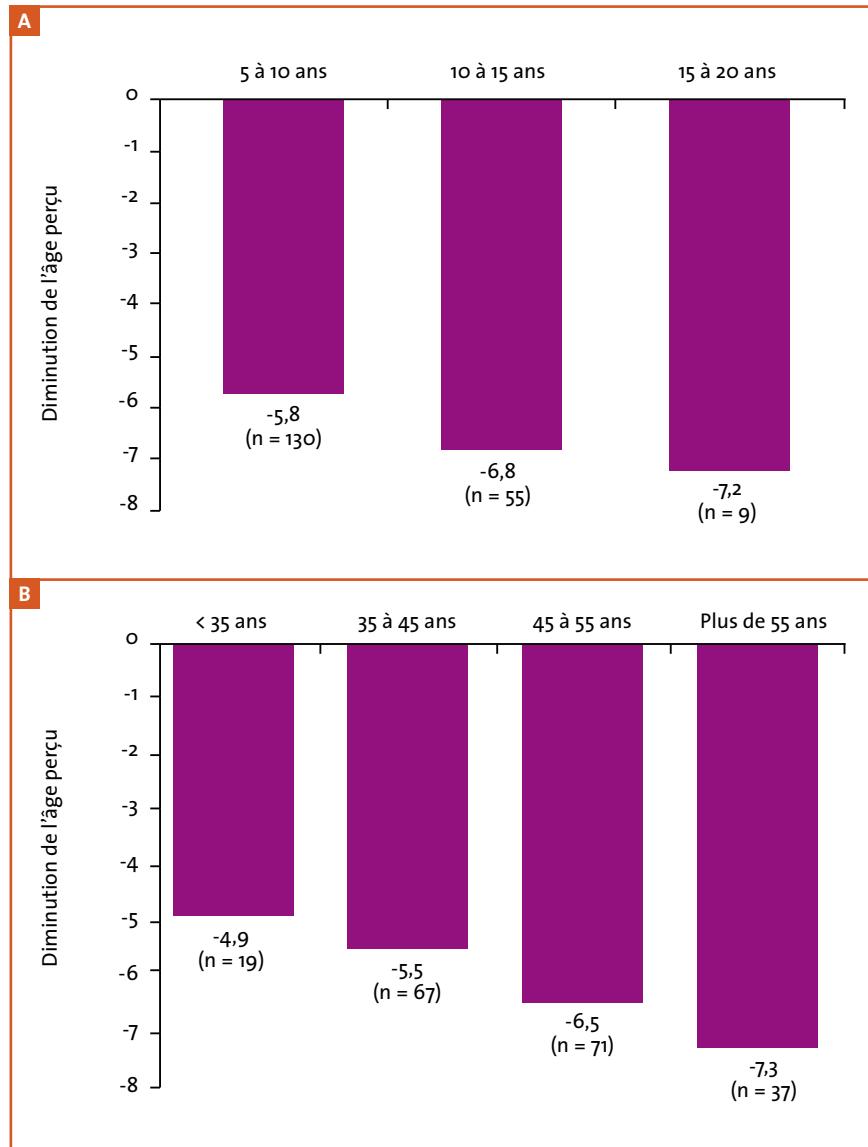


FIG. 5: A: la diminution de l'âge apparent est proportionnelle au nombre d'années de traitement par les injectables (toxine botulique associée ou non à l'acide hyaluronique.). **B:** mais la diminution de l'âge apparent est plus marquée si le traitement a été commencé après 55 ans, quand les signes de vieillissement sont plus visibles. D'après Carruthers [5].

l'autre, mais commencer très jeune, dès 25-30 ans, est peut-être prématuré. L'entreprendre vers 35-40 ans semble raisonnable et suffisant.

L'expérience des dermatologues français pratiquant depuis longtemps les traitements combinés va tout à fait dans le sens de la publication de Carruthers.

Ainsi, Véronique Gassia a illustré les effets bénéfiques du traitement par les injectables et du suivi au long cours à l'aide de photos de certaines de ses patientes qui paraissent bien plus jeunes que leur âge (fig. 6A, 6B, 6C) (cf. l'article "Esthétique durable" paru en 2015 dans le numéro 8 de *Dermatologie Esthétique* et le forum "Esthétique"

DERMATOLOGIE ESTHÉTIQUE



FIG. 6: Patiente du Dr Véronique Gassia traitée par les injectables et suivie régulièrement. Le vieillissement est retardé de façon évidente.

des Journées Dermatologiques de Paris 2015 sur le thème “10 ans après, que sont-ils devenus?”).

Nouveauté technique

Avantages, précautions et technique de la volumétrie du front par voie sous-galéale

Jean et Alastair Carruthers [6] expliquent comment ils corrigent le creusement frontal transversal sus-orbitaire lié à l’atrophie du tissu adipeux et de l’os frontal sous-jacent, responsables aussi de l’abaissement des sourcils et de rides frontales horizontales marquées. Avec 3 points d’injection seulement, cette technique peu invasive a l’avantage de corriger harmonieusement le creusement frontal, en permettant un étalement en douceur du filler, de façon moins traumatisante qu’avec une aiguille ou une canule que l’on déplace constamment.

Le filler, un acide hyaluronique Juvederm Voluma® (AHV) est dilué à 50 % avant l’injection avec un système de connecteur pour 2 seringues, de façon à ce qu’il soit plus fluide (pour 1 cc de filler: 0,5 cc d’AHV + 0,05 cc de lidocaïne à 2 % avec 1/200 000 d’épinéphrine + 0,45 cc de sérum salé isotonique bactériostatique). Il est capi-

tal de bien connaître l’anatomie des artères du tiers supérieur du visage, et plus précisément le trajet des artères supratrochléaires et supra-orbitaires, branches de l’artère ophtalmique. Il existe, en effet, un risque de cécité si elles sont accidentellement embolisées par le filler cheminant par flux rétrograde jusqu’à l’artère ophtalmique. Ces deux artères émergent au niveau du rebord orbitaire, profondément contre le périoste, puis s’élèvent verticalement vers le front, en croisant la tête du sourcil pour les supratrochléaires, et l’union de son tiers moyen et interne pour les supra-orbitaires. Les vaisseaux temporaux sont plus latéraux.

Les points d’injection doivent éviter ces trajets, que l’on peut dessiner sur la peau pour bien se repérer. Il y a

2 points d’injection latéraux, situés au tiers externe des sourcils, et 1 point médian situé à la racine du nez, dans la région sous-glabellaire. Après anesthésie à la lidocaïne topique ou par refroidissement, il faut, pour entrer dans le plan sous-galéal, pincer en la relevant la partie externe du sourcil et pincer en tirant aussi vers le haut de la région sous-glabellaire (**fig. 7**). On peut utiliser une aiguille 27/28 G ou une canule 27 G. On doit impérativement aspirer pour s’assurer que l’on n’est pas dans un vaisseau, mais si les repères anatomiques ont été respectés, cela paraît exceptionnel (une seule fois dans l’expérience des auteurs). Si du sang reflue, il faut retirer immédiatement l’aiguille et/ou la canule et piquer à nouveau. Le muscle frontal est inclus dans un dédoublement de la galéa et l’on sent bien que l’on traverse le muscle frontal pour arriver dans l’espace sous-galéal, devant le périoste. À ce moment-là, le bolus de filler est injecté de façon antérograde dans l’espace sous-galéal, sans mobiliser l’aiguille en éventail. Après mise en place du filler, on enlève l’aiguille ou la canule, et l’on masse au doigt avec un gel pour bien répartir le produit, sans piquer à nouveau. On peut appliquer de la glace immédiatement après la procédure pour atténuer la rougeur et le gonflement.

Pour ces 3 points d’injection, les auteurs utilisent au total 2 à 3 cc d’AHV (soit après dilution, 4 à 6 cc). Les résultats



FIG. 7: Pour entrer dans le plan sous-galéal, en évitant la zone dangereuse des artères supratrochléaire et supra-orbitaire, pincer en la relevant la partie externe du sourcil (A) et pincer en tirant aussi vers le haut la région sous-glabellaire (B). On masse ensuite au doigt pour bien étaler le filler (C). Photos de Carruthers [6].

sont très satisfaisants et les patients ont un front lisse, sans dépression, avec des rides transversales atténuées et des sourcils légèrement relevés. Chez 30 % des sujets, une deuxième séance est effectuée 2 à 3 semaines plus tard pour avoir une correction idéale et parfaitement symétrique. Le résultat se maintient pendant 10 à 12 mois, davantage si l'on a associé de la toxine botulique. Les effets secondaires sont mineurs, avec parfois des hématomes. Il faut également informer le patient qu'il y aura, pendant les 30 à 60 minutes qui suivent l'injection, un abaissement transitoire des sourcils, du fait de la présence de la lidocaïne dans le filler dilué.

Nouveautés thérapeutiques

1. Acide désoxycholique injectable : la solution pour le double menton ?

L'importante étude multicentrique nord-américaine REFINE-1 [7] apporte des résultats convaincants sur la réduction de la graisse sous-mentonnière (GSM). L'acide désoxycholique (ATX-101) proposé est un produit de synthèse. Mais l'acide désoxycholique existe aussi à l'état naturel dans l'organisme, sous la forme d'un acide biliaire secondaire résultant du métabolisme de l'acide cholique par des bactéries de l'intestin où il participe à la dégradation des graisses alimentaires. Il a reçu l'approbation de la FDA en 2015 et a été commercialisé la même année aux États-Unis et au Canada.

L'étude de phase III, randomisée, en double aveugle contre placebo, a concerné 506 sujets ayant un excès de GSM évalué par les patients et le clinicien comme modéré (grade 2) à sévère (grade 3). Les patients ayant une laxité cutanée excessive ont été exclus. L'ATX-101 a été administré à 256 patients et 250 ont reçu un placebo. Les injections sous-mentonnières ont été pratiquées au niveau de la graisse sous-menton-

nière pré-platysmale à raison de 0,2 mL (2 mg) par cm², avec un maximum de 10 mL (100 mg), soit une cinquantaine de points d'injection par séance, 6 traitements espacés de 1 mois étant habituellement effectués. 12 semaines après le dernier traitement, le pourcentage de patients ayant une amélioration ≥ 1 grade et ≥ 2 grades a été évalué par les patients et par les cliniciens sur des échelles validées. Chez 200 patients, une IRM a été effectuée pour avoir une donnée objective concernant la réduction de la graisse sous-mentonnière. Plusieurs échelles ont été utilisées pour évaluer l'impact psychologique de cet excès de GSM chez les patients avant et après traitement.

Une amélioration ≥ 1 grade a été observée chez 70 % des patients ayant reçu l'ATX-101 et chez 18,6 % de ceux ayant reçu le placebo, et une amélioration ≥ 2 grades (fig. 8) chez 13,4 % des patients sous ATX-101 et 0 % des sujets sous placebo (p > 0,001 pour les 2 grades). La plupart des répondreurs à l'ATX-101

l'étaient déjà après 2 traitements (55 %) et après 4 traitements (75 %). La proportion de patients chez lesquels l'IRM a objectivé une réduction de la GSM a été 8 fois plus importante sous ATX-101 que sous placebo (46,3 % versus 5,3 % ; p < 0,001). Les échelles psychologiques et de satisfaction ont également montré, chez les sujets recevant de l'ATX-101, une amélioration significative de tous les items (p < 0,001 versus placebo).

La laxité cutanée s'améliore souvent, à un degré variable, après ATX-101, du fait d'un épaississement des septa et d'une néocollagenèse. Les effets secondaires, localisés au site d'injection, ont été pour la plupart légers à modérés et toujours rapidement régressifs (hématome, œdème, douleur, gonflement). Mais il faut tout de même noter une parésie transitoire du nerf mandibulaire marginal chez 4,3 % des patients traités par ATX (1 % sur l'ensemble des sessions). Cet incident est aussi connu au décours des liposuctions du menton ou

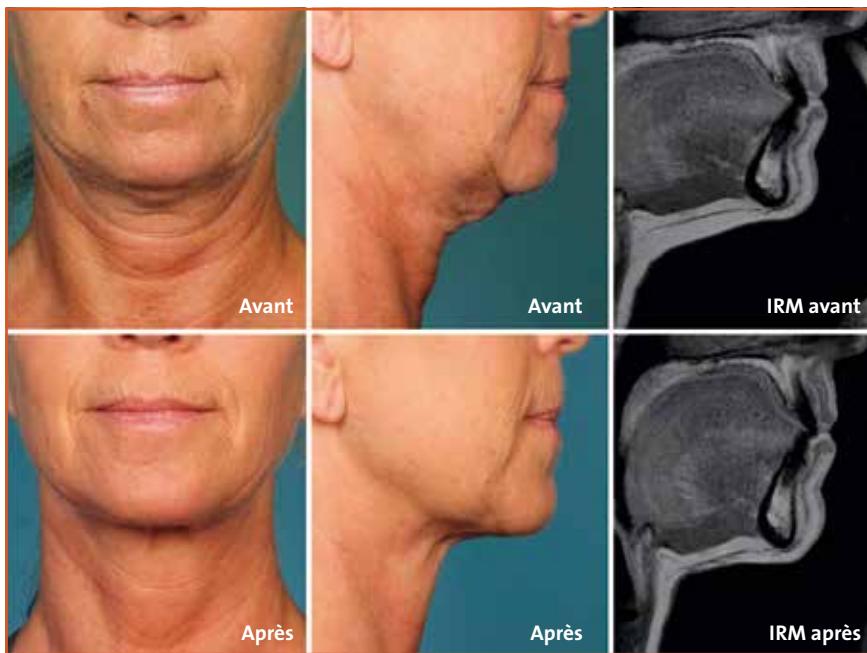


FIG. 8: Réduction de la graisse sous-mentonnière par les injections d'acide désoxycholique (5 séances) chez une femme de 50 ans. L'amélioration est supérieure à 2 points et la réduction du tissu adipeux en IRM est de 22,4 %. Photos de Jones [7].

DERMATOLOGIE ESTHÉTIQUE

des rhytidectomies cervicales. Bien qu'il soit régressif sans séquelles, il vaut mieux essayer de l'éviter en s'abstenant d'injecter au-dessus d'une ligne tracée 1 à 1,5 cm sous le bord inférieur de la mandibule du menton au gonion (union des branches verticale et horizontale de la mandibule).

Le traitement de l'excès de GSM par injection d'acide désoxycholique semble donc efficace et peu invasif. Une demande d'AMM sera probablement déposée en France et dans les pays européens par Allergan, qui vient de racheter le produit à Kythera Biopharmaceuticals. Reste à déterminer la place que prendront ces injections par rapport à la liposuccion dans la stratégie de traitement du double menton. Le prix du médicament devrait être assez élevé, davantage que celui de la liposuccion si l'on fait 6 séances d'injections (mais peut-être 4 seraient-elles souvent suffisantes).

2. Les inhibiteurs calciques ont-ils un intérêt dans le traitement des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes ?

Parmi les traitements intralésionnels des cicatrices hypertrophiques et des chéloïdes, les injections de corticoïdes restent en première ligne, mais les résultats sont le plus souvent partiels et les effets secondaires indésirables assez fréquents. D'autres produits ont donc été testés dans l'espoir d'améliorer ces résultats, notamment le vérapamil. L'idée d'injecter un inhibiteur calcique au niveau de telles cicatrices n'est pas récente, puisque le premier essai remonte à 1994 au niveau de cicatrices de brûlures. Mais les auteurs ont publié récemment, en 2015, une revue de l'ensemble des publications parues sur ce sujet pour en apprécier le niveau de preuve [8].

Six études *in vitro*, effectuées sur des cultures de fibroblastes provenant de peau normale ou de chéloïdes, ont montré un certain nombre d'effets

antiprolifératifs du vérapamil: retard de l'incorporation de proline dans la matrice extracellulaire, synthèse de procollagénase, inhibition de l'interleukine 6 (IL-6) dont l'expression est augmentée dans les chéloïdes, diminution du VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) et de la prolifération des fibroblastes, modification de la forme des cellules et du cytosquelette d'actine qui se dépolymérise.

Huit études ont porté sur des patients ayant des cicatrices hypertrophiques et surtout des chéloïdes. Bien que certaines aient un effectif très faible, elles réunissent 324 patients au total (n = 54 dans l'étude de Shanti; n = 120 dans celle de Boggio). Dans 7 cas sur 8, il s'agissait d'injections intralésionnelles de vérapamil, mais dans 1 cas, c'était sous forme de gel topique (Baggio). Les protocoles n'étaient pas homogènes, le vérapamil était utilisé seul dans 4 cas, associé à d'autres traitements, excision chirurgicale, pressothérapie dans 4 autres cas. L'amélioration a été fréquente, avec parfois même des résultats complets, sans effets secondaires notables. Le niveau de preuve moyen de ces études a été évalué à 3,5 (de 2 à 4), trois études contrôlées atteignent le niveau 2.

Ces résultats mériteraient d'être confirmés dans des études contrôlées plus larges, de méthodologie plus stricte. Cependant, le vérapamil semble d'ores et déjà intéressant, seul ou en association, en particulier pour les chéloïdes qui sont souvent assez résistantes aux diverses thérapeutiques.

3. Traitement de l'hyperhidrose généralisée par oxybutynine ?

Cette étude brestoise [9], prospective, randomisée, contre placebo, publiée dans le *British Journal of Dermatology*, apporte des arguments assez convaincants. L'oxybutynine, antagoniste cholnergique, est indiquée dans des troubles urinaires (incontinence, pollakiurie,

impétuosité de la miction) à la dose de 10 à 15 mg/jour. Pourquoi la proposer dans l'hyperhidrose ? En 1988, le cas d'un patient recevant de l'oxybutynine pour une urgence urinaire et dont l'hyperhidrose avait été améliorée en quelque heures avait été rapporté, suivi d'autres cas cliniques comparables. Deux études randomisées plus récentes, l'une dans des hyperhidroses localisées (en 2012) et l'autre chez des femmes souffrant d'une hyperhidrose plantaire persistante malgré une sympathectomie (en 2014) en confirmaient l'efficacité. Mais il n'y avait pas d'étude l'évaluant dans l'hyperhidrose généralisée.

Les 62 patients inclus avaient, dans la majorité des cas (83 %), une hyperhidrose généralisée (les auteurs entendent par là au moins deux zones atteintes). 60 sont évaluables, 30 ayant reçu de l'oxybutynine à doses progressives (2,5 mg/jour jusqu'à 7,5 mg/jour) et 30 le placebo. L'évaluation a été faite après 6 semaines de traitement. Un résultat favorable était défini comme une amélioration d'au moins 1 point sur une échelle de 4. L'oxybutynine est supérieure au placebo et obtient une amélioration d'au moins 1 point sur une échelle de 4 chez 60 % des patients versus 27 % pour le placebo. Sur les 18 patients améliorés par l'oxybutynine, 5 le sont de 1 point, 11 de 2 points et 2 de 3 points, alors que pour les 8 patients améliorés sous placebo, 6 le sont de 1 point et 2 de 2 points. L'amélioration de la qualité de vie est meilleure dans le groupe oxybutynine (6,9 points versus 2,3 points pour le groupe placebo). Les effets secondaires sont assez nombreux, mais mineurs. Le plus fréquent est la sécheresse de la bouche (43 % des patients sous oxybutynine versus 11 % dans le groupe placebo), mais cela n'a jamais motivé l'arrêt du traitement. L'oxybutynine, à doses plus faibles qu'en pathologie urinaire, pourrait donc être une option thérapeutique intéressante dans l'hyperhidrose en raison de son efficacité, de sa bonne tolérance et de son faible coût.

Nouvelles indications

1. Prurit réfractaire d'une maladie de Fox-Fordyce traité avec succès par la toxine botulique

Depuis 25 ans, cette femme de 52 ans présentait, au niveau des aisselles, une maladie de Fox-Fordyce (MFF) aggravée par une épilation laser effectuée 5 ans auparavant, avec un prurit violent

non soulagé par le grattage mais par des applications d'eau froide plusieurs fois par jour [10]. L'aspect clinique de petites papules axillaires était caractéristique (fig. 9A), de même que la biopsie montrant des bouchons de kératine dans l'infundibulum des orifices folliculaires dilatés, une dilatation des glandes sudorales apocrines (fig. 10A), une spongiosité de l'épithélium infundibulaire infiltré de lymphocytes au niveau de l'embouchure

du canal sudoral (fig. 10B). Cette patiente avait été traitée sans succès par des dexaméthasone puissants, de la calcineurine topique, des antiperspirants et de la prégabaline orale vite arrêtée en raison d'une somnolence. On essaie alors la toxine botulique (100 U d'onabotulinum-toxine A pour les deux aisselles par injections intradermiques de 2 U par points séparés de 2 cm). Le prurit, d'intensité 9 avant la toxine botulique, disparaît complètement en 15 jours (cotation 0), alors que les papules s'atténuent sans disparaître (fig. 9B). Cette excellente réponse thérapeutique se maintient encore au 8^e mois de suivi.

Le prurit de la MFF est attribué à une rétention sudorale au niveau des glandes apocrines, liée à ces bouchons cornés infundibulaires, suivie de l'éclatement des glandes et d'une réaction inflammatoire. Il y a habituellement une hypohidrose. La MFF siège le plus souvent aux aisselles, mais aussi en région péri-auriculaire et au niveau de l'aréole des seins. L'étiologie est incertaine. Ce sont surtout des femmes âgées de 15 à 35 ans qui sont atteintes. Il faut signaler que 4 autres cas ont succédé, comme chez cette patiente, à du laser épilatoire. Le prurit de la MFF est très résistant aux divers traitements, qu'ils soient locaux (corticoïdes topiques et intralésionnels, antiperspirants, inhibiteurs de la calcineurine, trétinoïne, clindamycine), généraux (contraceptifs oraux, isotrétrinoïne) ou chirurgicaux (destruction des glandes apocrines par curetage et/ou liposuccion, excision chirurgicale).

Il s'agirait, d'après les auteurs, du premier cas de MFF traité avec succès par la toxine botulique. Son efficacité, spectaculaire et durable sur le prurit dans cette observation, est donc très intéressante dans cette affection particulièrement résistante aux autres traitements. La patiente n'avait pas d'hyperhidrose, mais il est tout de même possible que la réduction de la sudation par la toxine botulique ait favorisé la disparition du



FIG. 9: A : aspect initial : maladie de Fox-Fordyce, avec petites papules axillaires caractéristiques, très prurigineuses. B : après toxine botulique, atténuation des papules qui ne disparaissent pas aussi complètement que le prurit. Photos de González-Ramos [10].

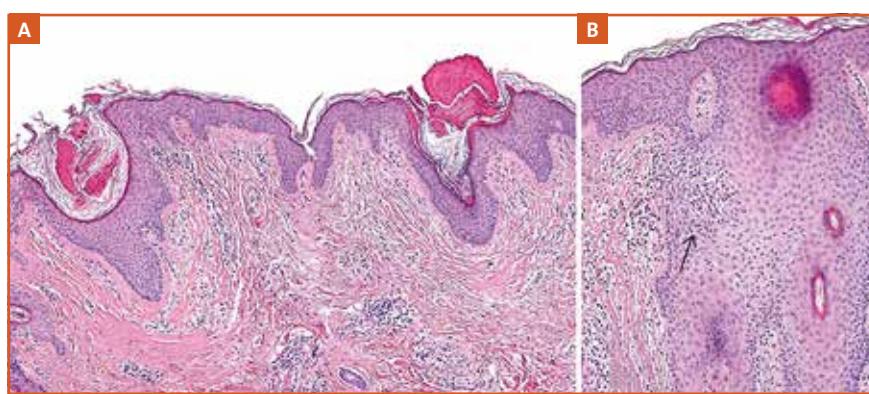


FIG. 10: Maladie de Fox-Fordyce. A : bouchons cornés dans les orifices folliculaires élargis. B : spongiosité de l'épithélium infundibulaire infiltré de lymphocytes au niveau de l'embouchure du canal sudoral. Photos de Schollhammer [9].

DERMATOLOGIE ESTHÉTIQUE

prurit. Ce mécanisme avait déjà été évoqué dans un autre cas de MFF amélioré par l'hydroxyde d'aluminium. Mais le rôle d'autres médiateurs est possible comme dans d'autres prurits neuropathiques (lichen, notalgie paresthésique, prurit brachioradial).

2. Acide hyaluronique : sauver la vision dans les ichtyoses congénitales avec ectropion sévère

Au cours des ichtyoses congénitales sévères, l'atteinte des paupières est responsable d'un ectropion avec rétraction cicatricielle et lagophthalmie, ce défaut d'occlusion entraînant des ulcérations cornéennes menaçant la vision. Le traitement non chirurgical des paupières par l'acide hyaluronique (AH) dans cette indication est une première mondiale réalisée avec succès par l'équipe d'oculoplasticiens de Litwin en Angleterre [11]. Ils ont traité ainsi 3 jeunes enfants, 2 ichtyoses lamellaires (érythrodermie ichtyosiforme congénitale non bulleuse) et 1 ichtyose très sévère (syndrome Harlequin). Les deux premiers ont reçu des injections palpébrales d'AH (Restylane) à l'âge de 3 ans, sous anesthésie générale. Les injections ont été faites à l'aiguille 30 G, par petits aliquots, d'abord au niveau de la paupière supérieure sous le muscle orbiculaire, mais en avant du septum orbitaire. Chez le premier patient, 0,5 mL au total ont été injectés à la paupière supérieure qu'il faut masser en relevant le sourcil de façon à s'appuyer sur le rebord orbitaire et pas sur le globe oculaire. Puis, 1 mL a été injecté dans chaque paupière inférieure. Chez le second patient, 1 mL a été injecté dans chaque paupière.

>>> L'amélioration a été très satisfaisante chez le premier patient, qui fermait ses paupières dès la fin de l'intervention, alors que la lagophthalmie initiale était de 5 mm à l'occlusion forcée en préopératoire. L'acuité visuelle à 4/60 seulement avant les injections passe, 4 mois plus tard, après cicatrisation des ulcérations

cornéennes, à 6/15, puis à 18 mois à 6/6 et 6/9. Il n'y a pas eu de réinjection d'AH, mais des émollients ont été régulièrement appliqués pour éviter la récidive.

>>> Chez le deuxième patient, la lagophthalmie sévère (7 mm au clignement, 4 mm à l'occlusion douce) se corrige. Sept mois après l'intervention, l'acuité visuelle, initialement réduite à 3/13, est passée à 3/3.

>>> Le troisième patient, un garçon de 4 mois atteint de l'ichtyose Harlequin la plus sévère, avait un ectropion majeur, avec des ulcérations et des cicatrices dues à l'exposition cornéenne malgré un traitement par acitrépine *per os* (2,5 mg/jour) et des soins locaux intensifs par des émollients. Il reçoit alors de l'AH (1 mL de Restylane SubQ dans chaque paupière), avec un résultat immédiat favorable (fig. 11), mais une récidive de l'ectropion nécessitant de nouvelles injections à 9 et 16 mois. Ces injections ont permis de retarder à 18 mois la chirurgie invasive de l'ectropion suivie de greffes.

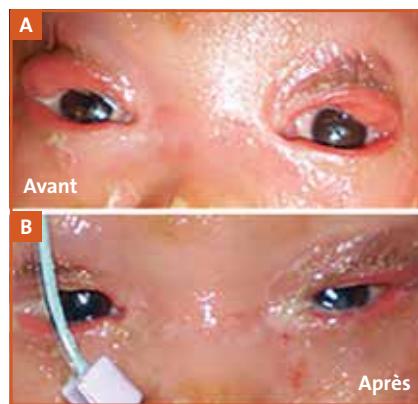


Fig. 11: Ichtyose très sévère (Harlequin) chez un enfant de 4 mois. **A:** ectropion très marqué avec rétraction des paupières, lagophthalmie et ulcérations cornéennes avec risque grave pour la vision. **B:** après injection d'acide hyaluronique au niveau des paupières sous anesthésie générale, l'ectropion s'améliore et l'occlusion des paupières devient possible avec cicatrisation des ulcérations cornéennes menaçant la vision. Le résultat se maintient 9 mois. Les injections ont été répétées à 9 et 16 mois. Photos de Litwin [11].

Il faut donc souligner l'intérêt de l'AH pour créer une expansion tissulaire au niveau des paupières de ces enfants atteints d'ichtyose congénitale grave. Au niveau palpébral, les auteurs reconnaissent que le Restylane est plus adapté que le SubQ. Ces injections correctrices d'AH au niveau des paupières, sans être techniquement difficiles, sont délicates et ne sont réalisables que par un praticien prudent et très bien entraîné. S'il s'agit de jeunes enfants, elles auront lieu sous anesthésie générale en milieu ophtalmologique spécialisé.

Peelings et acné sur peau foncée. Que choisir ?

1. TCA 25 % ou acide salicylique à 30 % ?

Les auteurs égyptiens [12] ont traité 20 patients de phototype III à V atteints d'acné légère à modérée (3 hommes et 17 femmes) avec ces deux *peelings* de façon comparative, l'hémiface droite recevant le *peeling* TCA 25 % et la gauche le *peeling* à l'acide salicylique 30 %. Ces *peelings* ont été appliqués tous les 15 jours pendant 2 mois (soit 5 séances en tout). Les patients ne recevaient pas d'autre traitement anti-acnéique. Les lésions comédoniennes et papulo-pustuleuses ont été évaluées avant la série de *peelings* et 15 jours après la dernière séance.

Les résultats sont satisfaisants avec les deux types de *peeling* (fig. 12), puisqu'il y a amélioration de la totalité des lésions chez 17 patients sur 20 (85 %) avec le TCA et chez 19 patients (95 %) avec l'acide salicylique. Cette amélioration comporte à la fois les bons résultats (plus de 50 % d'amélioration), les moyens (21 à 50 %) et les faibles (10 à 20 %). Quand on analyse plus en détail les résultats, on voit que la proportion de bons résultats est supérieure avec le TCA pour les comédon (45 % de bons résultats; $n = 9$ versus 25 %; $n = 5$ avec l'acide salicylique) et aussi pour les éléments papulo-

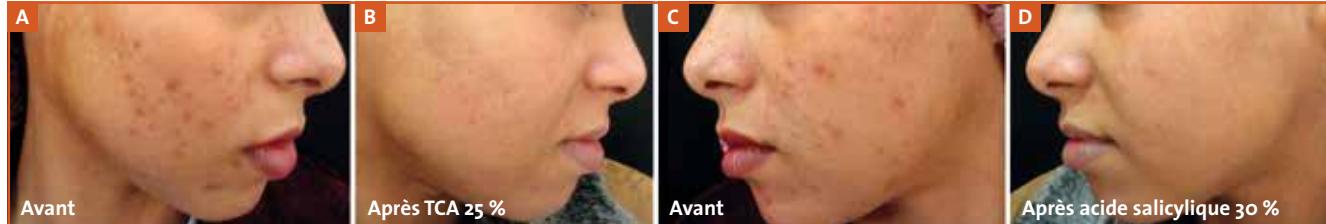


FIG. 12: Comparaison des deux hémifaces montrant l'efficacité superposable des *peelings* au TCA à 25 % (A et B) et à l'acide salicylique à 30 % (C et D) après 5 séances. L'analyse des 20 cas montre une légère supériorité (non significative) du TCA pour les comédons et de l'acide salicylique pour les éléments papulo-pustuleux. Photos de Abdel Meguid [12].

pustuleux (70 % ; n = 14 versus 60 % ; n = 12), et ce même si le total d'amélioration, comprenant aussi les résultats moyens et faibles, est légèrement plus élevé pour l'acide salicylique que pour le TCA en ce qui concerne les éléments papulo-pustuleux (85 % versus 80 %).

Pour l'efficacité, on peut conclure sur ce faible effectif que les résultats sont assez superposables pour les deux *peelings*, avec un léger avantage statistiquement non significatif pour le TCA sur les comédons et pour l'acide salicylique sur les éléments papulo-pustuleux. En revanche, les effets secondaires sont plus marqués avec le *peeling* TCA : érythème et exfoliation pendant une semaine chez 25 % des patients et hyperpigmentation transitoire pendant 3 à 4 semaines chez 20 % d'entre eux.

Bibliographie

1. BELEZNAY K, CARRUTHERS JD, HUMPHREY S et al. Avoiding and Treating Blindness from Fillers: a Review of World Literature. *Dermatol Surg*, 2015; 41:1097-1117.
2. Food and Drug Administration. Unintentional Injection of Soft Tissue Filler into Blood Vessels in the Face. FDA Safety Communication. Available from www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm448255 (date issued: May 28, 2015).
3. KHAN TT, WOODWARD JA. Retained Dermal Filler in the Upper Eyelid Masquerading as Periorbital Edema. *Dermatol Surg*, 2015;41:1182-1184.
4. BARTON DT, KARAGAS MR, SAMIE FH. Eruptive Squamous Cell Carcinomas of the Keratoacanthoma Type Arising in a Cosmetic Lip Tatoo. *Dermatol Surg*, 2015; 41:1190-1193.
5. CARRUTHERS A, SADICK N, BRANDT F et al. Evolution of Facial Aesthetic Treatment Over Five or More Years: a Retrospective, Cross-sectional Analysis of Continuous OnabotulinumtoxinA Treatment. *Dermatol Surg*, 2015;41:693-701.
6. CARRUTHERS J, CARRUTHERS A. Three-Dimensional Forehead Reflation. *Dermatol Surg*, 2015;41:S321-324.
7. JONES DH, CARRUTHERS J, JOSEPH JH et al. REFINE-1, a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial With ATX-101, an Injectable Drug for Submental Fat Reduction. *Dermatol Surg*, 2016;42:38-49.
8. Verhiel S, Piatkowski de Grzymala A, Van Der Hulst R. Mechanism of Action, Efficacy, and Adverse Events of Calcium Antagonists in Hypertrophic Scars and Keloids: A Systematic Review. *Dermatol Surg*, 2015;41:1343-1350.
9. SCHOLLHAMMER M, BRENAUT E, MENARD-ANDIVOT N et al. Oxybutynin as a treatment for generalized hyperhidrosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*, 2015;173:1163-1168.
10. GONZÁLEZ-RAMOS J, ALONSO-PACHECO ML, GOIBURÚ-CHENÚ B et al. Successful treatment of refractory pruritic Fox-Fordyce disease with botulinum toxin type A. *Br J Dermatol*, 2016;174:458-459.
11. LITWIN AS, KALANTZIS G, DRIMTZIAS E et al. Nonsurgical treatment of congenital ichthyosis cicatricial ectropion and eyelid retraction using Restylane hyaluronic acid. *Br J Dermatol*, 2015;173:601-603.
12. ABDEL MEGUID AM, ELAZIZ AHMED ATTALLAH DA, OMAR H. Trichloroacetic Acid versus Salicylic Acid in the Treatment of Acne Vulgaris in Dark-Skinned Patients. *Dermatol Surg*, 2015;41:1398-1404.

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