



ELSEVIER

## Toxine botulique et rides : peu d'effets secondaires, et des associations thérapeutiques performantes

### Botulinum toxin and wrinkles: few side effects and effective combining procedures with other treatments

B. Ascher <sup>a,\*</sup>, B. Rossi <sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Chirurgie esthétique et réparatrice, clinique Léna, 11, rue Fresnel, 75116, Paris, France*

<sup>b</sup> *Dermatologue, 13 bis, rue d'Elbeuf, 76100, Rouen, France*

#### MOTS CLÉS

Toxine botulique ;  
Rides ;  
Rajeunissement ;  
Effets secondaires ;  
Associations

**Résumé** La « section biologique », par dénervation chimique, réalisée par la toxine botulique, produit un traitement très efficace, modulable, et durable des rides d'expression, notamment du tiers supérieur du visage, qui sont traitées souvent avec un risque supérieur et une durabilité moindre par la chirurgie ou les autres traitements médicaux alternatifs. Son emploi depuis plus de 20 ans dans de nombreuses pathologies, et depuis 13 ans en dermatologie et chirurgie plastique, n'a jamais, provoqué de complications sévères ou de séquelles, mais uniquement des effets secondaires réversibles. L'emploi, notamment dans nos spécialités, de faibles quantités de toxine (peu de volumes et peu d'unités par point d'injection), ont permis de diminuer la fréquence des risques, certains étant actuellement anecdotiques. La seule complication sérieuse, dans le cadre esthétique est le **ptosis** palpébral, mais il est de plus en plus rare. Une meilleure connaissance de l'anatomie musculaire, et les améliorations techniques actuelles ont largement diminué ce risque. Dans nos deux études multicentriques sur les rides glabellaires de 2002 à 2004, sur respectivement 102 et 100 patients, nous n'avons retrouvé aucun blépharoptosis. En revanche, si ces rides d'expression sont associées à une ptose des tissus cutanéomusculaires et gras, et/ou à des rides profondes, non hyperkinétiques, et à d'autres altérations de la surface, la chirurgie et/ou les traitements de surface sont souhaitables. Loin de s'opposer aux liftings supérieurs, médiofaciaux et cervicomandibulaires, la toxine botulique souvent associée, bonifie leurs résultats. Elle apparaît de plus en plus comme un des gestes essentiels à la pérennisation de ces résultats. L'évolution actuelle et future se fait vers un lifting complet, mais ciblé, naturel, le moins invasif possible, et une association avec des gestes médicaux puissants avant tout comme la toxine botulique. Si ces rides nécessitent un traitement médical de surface, la toxine botulique, souvent injectée trois semaines avant ce traitement, met au repos les muscles concernés, dans le territoire où sera réalisé ce traitement. Les effets des lasers, peelings, et des comble-

\* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : benjaminascher@wanadoo.fr (B. Ascher), bernard.rossi3@wanadoo.fr (B. Rossi).

**KEYWORDS**

Botulinum Toxin;  
Wrinkles;  
Rejuvenation;  
Sides Effects;  
Combinations

ments dermiques, sur les ridules persistantes dans les régions concernées par ces muscles, sont alors souvent optimisés, et plus durables. Cette association médecine-chirurgie est l'un des exemples majeurs de l'évolution de la chirurgie plastique et esthétique en 2004. © 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Abstract** Chemical denervation, through the biologic effect of botulinum toxin, provides a very effective, low risk, lasting treatment for hyperkinetic wrinkles, mainly of the upper face. Patients with such rhytides, when treated with surgical myotomies or other alternative medical treatments, are at greater risk and with potentially less lasting results. Botulinum toxin has been widely used for the last 20 years in many areas of medicine. It has been used for 13 years in dermatology and plastic surgery, without important complications or sequelae. Any complications appear to be reversible. In these two specialties, with the minute quantities (units) and volume of material injected, complications are infrequent; some of them are now anecdotal. The only main complication from a cosmetic point of view is blepharoptosis, which is more and more rare. Because of a better anatomical knowledge of the affected muscles, and our improved technique, risks are greatly reduced. In our two latest multicenter studies on glabellar wrinkles, between 2002 and 2004, we saw no blepharoptosis. Conversely, in case of dynamic wrinkles associated with muscle, fat, and skin relapse, and/or deep furrows, only surgical procedures and/or other surface treatments are effective. Botulinum toxin injections are not meant to replace upper, mid, or mandibular face and neck lifts; indeed, botulinum toxin injections may optimize results from these surgical procedures. These injections play a fundamental process in producing long lasting results. The current and future evolution, in cosmetic surgery, is toward full achieved, but focused, natural, and minimally invasive surgical procedures in combination with effective and minimal risk techniques such as the botulinum toxin injections. To optimize the effect of the medical procedures, botulinum toxin should be injected three weeks before surgery. In addition botulinum toxin injections may optimize and prolong the effect of the surface procedures, as lasers, peels and fillers. This medicosurgical combination is one of the examples that best describes the evolution of plastic and aesthetic surgery in 2004.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

Diminuer la puissance des muscles, responsables des rides d'expression, par une myotomie chirurgicale localisée et sélective, est une action ancienne et courante dans le cadre des blépharoplasties, et des liftings des tiers supérieur et médian du visage.

La toxine botulique est un médicament puissant, largement utilisé depuis 25 ans dans le traitement des dystonies focales en neurologie, dans beaucoup d'autres spécialités, et depuis 13 ans en esthétique dermatologique et chirurgicale. La « section biologique », par dénervation chimique, réalisée par ce produit, produit un traitement très efficace, modulable, et durable des rides d'expression, notamment du tiers supérieur du visage, qui sont traitées parfois avec un risque supérieur et une durabilité moindre par la chirurgie ou les autres traitements médicaux alternatifs.

Or bien que ce produit ait longtemps été considéré comme le « plus puissant des poisons » [1], son emploi n'a jamais provoqué de complications sévères, mais uniquement des effets secondaires réversibles. Une connaissance approfondie de l'anato-

mie musculaire locale, et l'emploi, notamment dans nos spécialités, de faibles quantités de toxine botulique (peu de volumes et peu d'unités par point d'injection), ont permis de diminuer la fréquence des risques, certains étant actuellement anecdotiques [2,3].

En revanche, si ces rides d'expression sont associées à une ptose des tissus cutanéomusculaires et graisseux, et/ou à des rides profondes ou non hyperkinétiques, la chirurgie et les traitements de surface sont souhaitables. Cette association médecine-chirurgie est l'un des exemples majeurs de l'évolution de la chirurgie en 2004.

## Effets secondaires et contre-indications dans les indications esthétiques

Ils peuvent être catégorisés en : contre-indications, complications dues aux techniques d'injections en général, complications en fonction du site anatomique, complications en fonction de la sensibilité à la toxine, et réactions générales. Mais, il faut noter que cette technique ne produit **jamais de séquelles**.

## Contre-indications

Les contre-indications sont : la grossesse et la lactation, l'enfant de moins de 12 ans, (sans pour autant qu'il y ait eu de complication particulière répertoriée dans ces trois catégories), l'hypersensibilité connue à l'un des composants du produit (notamment le complexe protéique, ou l'albumine humaine), l'inflammation au site d'injection, les maladies de la jonction neuromusculaire (myasthénie, SLA, syndrome d'Eaton-Lambert), les coagulopathies, la prise de médicaments interférant avec la transmission neuromusculaire (en particulier, curare, aminoglycosides, pénicillamine, et quinine), un profil psychologique inadapté, instable, les patients n'ayant pas compris les indications et les limites de la méthode. [3]

## Effets secondaires dus aux injections en général

### Érythème et œdème

Ces réactions sont en règle, modérées, et ne durent en général que quelques heures. Elles sont fonction du volume injecté [2] et surtout du diamètre de l'aiguille, ne nécessite aucun traitement spécifique.

#### Comment les éviter

Introduire précautionneusement une aiguille fine de 30G. Injecter doucement de petits volumes. Ne pas masser, mais mettre un pack froid en fin de traitement.

### Douleurs

Elles sont modérées et dépendent de la sensibilité individuelle.

#### Comment les éviter

Appliquer les mêmes règles que dans le paragraphe 1 et, dans de très rares cas, s'aider au besoin de crèmes anesthésiques type EMLA, voir d'une bombe réfrigérante ou d'un « glaçage » préliminaire par le pack.

### Maux de têtes et nausées

Maux de têtes et nausées sont les effets secondaires les plus fréquents. Ils varient de 15 % [5] à 2 % [6], et habituellement sont modérés [4-10] et disparaissent après les premiers traitements [3,11]. Ils durent en général de quelques heures à Trois à quatre

jours. Sont évoqués : le traumatisme local, le stress, des antécédents migraineux. Ils peuvent nécessiter l'emploi d'antalgiques ou d'antimigraigneux habituels. À l'opposé, ces injections de toxine botulique A (dénommée BTX-A, ou BoNT-A), traitent les maux de tête et migraines dus à une contraction musculaire. [3,4,12].

## Contusions et ecchymoses

Sont dues aux effractions vasculaires, souvent par mauvais repérage préalable des vaisseaux.

#### Comment les éviter

S.L. Mataroso [3] recommande d'éviter l'aspirine, et les agents non stéroïdiens pendant sept jours avant les injections et d'utiliser des crèmes à l'Arnica Montana ou à la vitamine K [3,4,12]. D'autres mesures sont également importantes : mettre toujours les patients en position assise, repérer les veines, surtout en périorbitaire, et après l'injection effectuer une pression digitale, sans massage, dans les zones à risques [4].

## Infections

Aucune infection n'a été signalée sur le site d'injection ou à distance. La dilution s'effectue par du sérum physiologique, quelque soit le produit, la bouteille se conserve à 4° au réfrigérateur, aucune contamination bactérienne n'a été retrouvée à 30 jours [1]. Cependant, le risque potentiel [13] impose une asepsie rigoureuse.

## Effets cholinergiques

Les effets cholinergiques sont rares, à type surtout de sécheresse de la bouche et d'œil sec. Une plus grande fréquence et intensité de ces effets a été notée lors de l'emploi de la toxine B (Neurobloc® ou Myobloc®) [14,15].

## Effets secondaires liés au site d'injection

Ces effets secondaires sont liés essentiellement aux risques de diffusion aux muscles adjacents. Ils sont de moins en moins nombreux dans le tiers supérieur du visage, siège des meilleures indications (la glabella, le front et les sourcils, les pattes d'oie), grâce à l'amélioration des techniques, et une meilleure connaissance de l'anatomie des muscles concernés. Au niveau du tiers médian, du tiers inférieur, et du cou, les indications sont, selon la

plupart des auteurs nettement plus réduites, moins reproductibles, et surtout plus génératrices de complications [1-4,16]. Dans ces régions, la prudence s'impose encore plus.

## La glabelle

### Blépharoptosis

La seule complication sérieuse, dans le cadre esthétique est le **ptosis palpébral** [3,17,18], mais il est de plus en plus rare [6]. Il correspond à une diffusion du produit, (à partir de l'injection du procerus, du depressor supercilii, ou du corrugator), à travers le septum orbitaire vers le muscle releveur de la paupière supérieure [4,9]. Il apparaît 2 à 15 jours après l'injection, est rarement fugace, et dure de deux à huit semaines, mais est totalement réversible.

Son traitement est uniquement symptomatique et ne diminue pas sa durée. L'Apraclonidine 0,5 % (Iopidine<sup>®</sup>, Laboratoire Alcon) et la phényléphédrine (Néosynéphrine Hydrochloride<sup>®</sup> 2,5 %, laboratoires Ciba ou Chibret) peuvent être administrées à raison de une à deux gouttes, trois fois par jour. Mais ces agents mydriatiques puissants, s'ils stimulent le muscle de Muller, agoniste du releveur, produisent des troubles graves de l'accommodation, qui limitent notablement leur emploi [3].

### Comment les éviter

La recommandation de rester dans une position verticale pendant trois à quatre heures [3] ne nous semble pas nécessaire. En revanche, il faut : injecter de petits volumes avec une aiguille de 30 G, éviter les massages, contracter activement les muscles traités pendant deux à trois heures pour « fixer » le produit, et surtout injecter le procerus et les corrugators au centre de la glabelle, à distance de la ligne pupillaire, et au minimum 1 cm en dehors du cadre orbitaire [3,16].

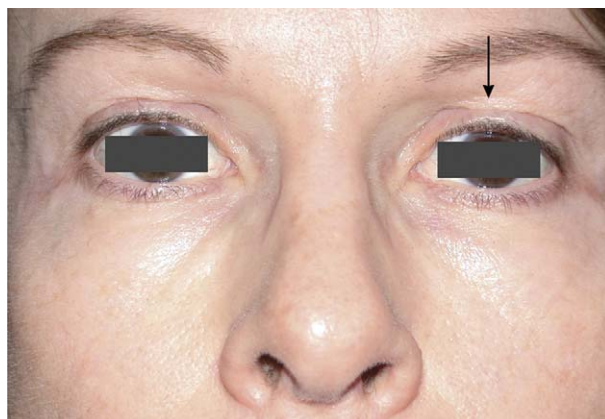
De plus, il est recommandé d'être prudent : chez des patients ayant des antécédents de traumatismes ou de chirurgie glabellaire [19,20], où chez des patients, souvent âgés, qui peuvent présenter un ptosis minime, par déficience du releveur, souvent masqué par une hypercontraction réactionnelle du frontal (Figs. 1,2). D'où l'importance des photos préinjection. [21,22].

### Sa fréquence

A. Carruthers observe en 2002 sur 264 patients, 5,4 % de blépharoptosis, [5], alors que J.D. Carruthers n'en observe en 2003, dans une étude analogue, sur 202 patients, que 1 %. Elle rapporte dans la littérature des variabilités allant de 0 à 20 %, le risque étant technique-dépendant [23]. Une



**Figure 1** Ptosis palpébral minime à droite, par déficience du releveur, souvent masqué par une hypercontraction réactionnelle du frontal. Restitution ad integrum en un mois. Les cas de ptosis sont cependant de plus en plus rares. Dans nos deux études multicentriques entre 2002 et 2004 sur les rides glabellaires, sur respectivement 102 et 100 patients, nous n'avons retrouvé aucun blépharoptosis.



**Figure 2** La même patiente, a présenté un autre ptosis minime gauche, lors d'une autre injection de BTX-A, un an plus tard. Là encore résolutif en quatre semaines. Il existe une faiblesse constitutionnelle du muscle releveur.

meilleure connaissance de l'anatomie, et les améliorations techniques actuelles ont largement diminué ce risque. Dans nos deux études de 2002 à 2004 sur respectivement 102 et 100 patients, nous n'avons retrouvé aucun blépharoptosis [6,7].

### Autres effets secondaires glabellaires

L'immobilisation des muscles glabellaires peut produire :

- un **œdème lymphatique** de la tête du sourcil et de la paupière adjacente. Il faut dépister les sujets à risque : antécédents d'œdème surtout le matin, de conjonctivite, et de ptose des tissus glabellaires.
- **des rides nasales renforcées** par hyperaction compensatrice des muscles nasaux, surtout au froncement ou au sourire. Un à deux points de 3 U de Botox<sup>®</sup> (Vistabel<sup>®</sup>), ou dix unités de Dysport<sup>®</sup> par côté traitent le problème [4,24].



## Le front et les sourcils

### Ptosis des sourcils

Le muscle frontal est fin, large et sensible à de faibles doses. Une ligne d'injection trop basse produit, par la détente frontale résultante, une décente de l'appareil palpébro-sourcilier, qui entraîne au mieux, une simple pesanteur frontale ou une gêne palpébrale supérieure, accentuée lors du maquillage, voir rarement une gêne visuelle. Sa durée varie généralement de une à quatre semaines [3]

### Comment les éviter

La ligne d'injection doit se trouver au minimum 1 cm au-dessus de la ride frontale la plus haute. Nos injections se font suivant une ligne en V légèrement oblique vers le haut et le dehors à partir du centre, et généralement de 35 à 40 mm au-dessus de la paroi orbitaire, à l'aplomb de la ligne pupillaire. (Fig. 3) laissant active la partie inférieure du muscle frontal, [3,22]. Cette technique permet non seulement de traiter correctement les rides frontales, mais en injectant également l'orbiculaire et les muscles glabellaires suivant la balance musculaire, ont obtenu une repositionnement des sourcils (Figs. 4,5). En contre partie, de petites rides juxta-



Figure 4 Rides fronto glabellaires chez un patient de 48 ans., présentant également une ptose de la partie interne du sourcil, et une « fausse » élévation de la partie externe par hypercontraction réactionnelle du frontal.



Figure 5 Résultats après quatre traitements par la BTX-A fronto-glabellaires, tous les six mois, soit deux ans. Il existe non seulement un traitement des rides mais également, par la prise en compte des balances musculaires, un repositionnement des sourcils.

### Botulinum toxin: Aesthetic indications

Injections points  
Botox® units

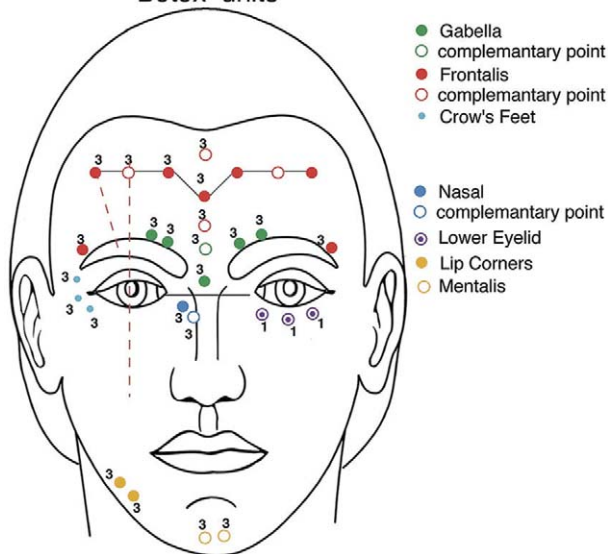


Figure 3 Les points d'injections de la face. Les équivalents entre les produits ne sont établis que par un consensus clinique et non scientifique. Généralement une unité Botox-Vistabel® équivaut à trois unités Dysport® et à 50 unités de Neurobloc®. (D'après Ascher B., Paris, 2003).

sourcilières peuvent persister ou se renforcer. Une petite dose de BTX-A (4 unités Botox-Vistabel®), injectée trois semaines plus tard, 1 cm au dessus de cette ride, traitera le problème [11].

Le traitement concomitant des déprimeurs internes : procerrus depressors supercillii et corrugators, mais surtout du puissant déprimeur externe, l'orbiculaire externe, aide à la prévention de cette ptose frontale [24-29]. Cette complication est fréquente en cas de ptose frontotemporale pré-existante, notamment chez des gens âgés. Il faut recommander dans ces cas des doses très modérées. [30,31]. Mais assez fréquemment, y compris parfois chez des patients de 30-40 ans, le sourcil semble en bonne place, par hypercontraction réactionnelle du frontal. En fait, le sourcil est d'abord descendu ; en réaction le frontal s'est contracté, fixant le sourcil « plus haut » qu'il n'est en réalité. Un examen clinique fin doit dépister ces cas, là encore les photos sont fondamentales (Figs. 6-9).



Figures 6 et 7 Patiente de 40 ans, le sourcil semble en bonne place, par hypercontraction réactionnelle du frontal. En fait, le complexe palpébrosourcillier est d'abord descendu ; en réaction, le frontal s'est contracté, fixant le sourcil « plus haut » qu'il ne l'est en réalité.



Figures 8 et 9 résultat : l'injection de la portion latérale du frontal, bien qu'étant haut située (Fig. 7), pour laisser active la partie inférieure du frontal, a inhibé l'action de ce muscle, et le sourcil est descendu à sa place réelle vers le bas (donc ptosé). D'où l'importance des photos et des explications préinjections.

### Autres effets secondaires frontaux

- *L'apparence de « masque », de fixité* : est due à un traitement trop important du frontal, qui est pourtant sensible à de faibles doses. Notre tendance personnelle est de ne faire qu'une ligne d'injection haut située sous forme de trois à cinq points de quatre unités Vistabel® ou dix U Dysport®, et un point de chaque côté, orbiculaire externe dit de « verrouillage », de même dosage. Lors du bilan que nous pratiquons systématiquement à un mois, les patients ne sont pas « fixes », et dans un cas sur deux, aucun traitement n'est nécessaire. Dans les autres cas un ou deux points de quatre unités Vistabel® ou équivalent Dysport®, suffisent pour traiter une ridule hyperkinétique résiduelle et obtenir des durabilités de cinq à six mois, voir supérieures au-delà de trois-quatre ans de traitement (Fig. 3) ;
- *le « Méphisto »* : est une élévation excessive du 1/3 médian et/ou externe du sourcil, voir dans

certain cas un aspect central incurvé particulièrement inesthétique chez l'homme. Le frontal n'a pas été suffisamment traité en externe. Un point (de 4 U Vistabel® ou 10 U Dysport®) plus externe sur la même ligne d'injection horizontale traite le problème [3,9]. Ces cas sont possibles surtout sur des patients à musculature frontale forte et position élevée des sourcils [4,31] ;

- *la Tension frontale* : est très fréquente après les premières injections et chez les patients ayant naturellement des paupières « lourdes ». Les patients doivent uniquement être prévenus de cet effet secondaire mineur et fugace.

### Comment les éviter

Avant tout mesurer les distances et marquer les points d'injections. Noter la fréquence (environ 90 %), des variations anatomiques musculaires et des asymétries droite-gauche dans la région du front et des sourcils [3].

## La région péripalpébrale

### Paupière inférieure détendue

Le muscle orbiculaire est superficiel, fin, large et puissant. Des doses trop importantes peuvent provoquer : une détente orbiculaire excessive, à l'origine soit d'une « fausse poche », par hernie de la graisse orbitaire, et des œdèmes, par défaut de « massage » par les muscles des lymphatiques. Les injections des pattes d'oies seront donc prudentes chez les sujets dont les paupières sont habituellement œdématiées le matin. De même les ridules superficielles, et l'excès de peau palpébrale peuvent être majorés après les injection de toxine [24].

#### *Comment les éviter*

Bien analyser les stigmates, et notamment ceux qui ne sont pas dus aux contractions musculaires. Bien expliquer aux patients les limites de la méthode. Faire des injections superficielles et peu dosées [4,32,33].

### Ptosis de la paupière inférieure

Une injection trop haut située dans la portion pré-tarsale de l'orbiculaire, peut provoquer cette ptose et une difficulté d'occlusion. [31].

#### *Comment les éviter*

Injecter à 2 cm au moins en dessous du rebord ciliaire et à 1 cm du rebord orbitaire.

### Diplopie et strabisme

Très rare, survient quand la toxine est injectée sous l'orbiculaire et atteint le muscle oblique inférieur et quand des injections de grand volume sont pratiquées près du canthus externe touchant le muscle oblique latéral [3,4,34].

#### *Comment les éviter*

Injecter au moins à 1 cm du rebord orbitaire

### Ptosis de la paupière supérieure

Très rare. Due à l'atteinte du muscle releveur.

#### *Comment l'éviter*

Les injections dans l'aire de la queue du sourcil doivent être latérales, au moins à 1 cm du rebord orbitaire. Les injections dans la paupière supérieure sont contre-indiquées.

### Ptosis de la lèvre, aggravation des rides zygomatiques

Rare, 0,3 % pour Matarasso [22]. Soit statique, produisant une lèvre descendante, soit uniquement dynamique produisant une asymétrie au sourire.

Due à l'atteinte par diffusion de la tête des muscles grand et petits zygomatiques, par une injection trop basse des pattes ou de la paupière dans sa portion inféroexterne. En fait très souvent ces rides sont en continuité avec les rides zygomatiques sous-jacentes, qui sont très majorées, quand les pattes d'oie inférieures sont bien traitées. Il est alors tentant mais risqué d'injecter ces dernières.

#### *Comment les éviter*

ne jamais injecter au dessous du bord du zygoma, du moins en dedans, dans l'aire de la poche graisseuse malaire. Donc injecter ces rides si nécessaire, très superficiellement et latéralement [4,24,35,36].

### Autres effets secondaires péripalpébraux

La plupart de ces derniers sont anecdotiques. Ectropion temporaire, avec risque de kératite [3], à éviter par un « snap test ». L'œil sec, à éviter en injectant en dehors de la portion lacrymale de l'orbiculaire, située en arrière du sac lacrymal.

## Tiers médian et inférieur du visage, cou

### Région péri-buccale

Les injections de l'*orbiculaire des lèvres*, ont des résultats partiels et peu reproductibles, comparés aux techniques de comblement et de resurfacing. Le « plissé-soleil » des ridules au niveau de la lèvre supérieure est atténué par la parésie induite de l'orbiculaire. Ces injections sont souvent complémentaires d'une injection d'un implant dans la ride, comme l'acide hyaluronique. Cette association est à rapprocher de la même association dans la glabelle [37]. Il existe souvent des effets secondaires : asymétrie, gêne à l'élocution et lors de l'ingestion de liquide par dyskinésies labiales, difficultés à sourire, à parler, à jouer un instrument, voir une béance salivaire [3,4,38].

#### *Comment les éviter*

Ces injections doivent être très concentrées et peu dosées [27], limitées à un à quatre points de une unité Botox®-Vistabel® ou trois unités Dysport®, uniquement dans la lèvre blanche, à distance de l'arc de Cupidon.

### Les sillons nasogéniens

Les sillons nasogéniens sont également une région à risque avec des possibilités d'abaissement des commissures au sourire, de ptose de la lèvre, et d'allongement de la lèvre supérieure. [12,35,39]. Il faut en rapprocher une diffusion vers les zygomatiques et le releveur de la lèvre supérieure, lors de l'injection des rides nasales [31,34,40].



### La commissure buccale et le menton

L'injection du *muscle triangulaire des lèvres* permet une remontée certaine de la commissure buccale, mais il existe des risques de gêne transitoire au sourire et à l'élocution par diffusion aux muscles péribuccaux (Fig. 10). La ride mentonnière, ride horizontale ou verticale liée à la contraction du *muscle de la houppette du menton* est facilement corrigée par un à deux points de quatre unités de Botox-Vistabel ou de dix unités Dysport. Mais la diffusion vers les muscles orbiculaires provoque les mêmes risques de gênes au sourire, et de dyskinésies labiales.

#### Comment les éviter

Injecter en bas, à l'aplomb de la mandibule, sur une ligne prolongeant le sillon nasogénien en bas. Ces points traitent également le platysma à ce niveau.

### Le cou

Les *rides horizontales du cou* peuvent être traitées partiellement, par de multiples punctures superficielles de Vistabel® ou de Dysport®, dilué à 4 cc. Là encore les résultats sont souvent partiels, peu reproductibles, non dénués de complications. Attention aux risques de dysphagie, d'insuffisance salivaire, par diffusion aux muscles sous hyoïdiens lors d'injections intempestives sous la pomme d'Adam. Le métrichloropramide hydrochloride (Reglan®) pourrait diminuer cet effet [3]. Par ailleurs certaines difficultés à fléchir le cou peuvent apparaître en cas de diffusion vers le sternocléidomastoïdien [3,41].

L'injection *des cordes musculaires platysmales*, due à la contraction de la partie antérieure du muscle platysma, quand elle est épaissie et laxé, est une bonne indication. [42]. Ce défaut apparaît, soit dans le début du vieillissement du cou avant que la peau soit détendue, soit après un lifting sans traitement efficace de la partie antérieure du cou. Là encore le risque de dysphagie transitoire n'est pas rare. La dose globale recommandée est de 40 unités de Dysport® ou 12 à 20 unités de Vistabel® par côté, même si Matarasso n'a pas relevé de migration pour des doses allant jusqu'à 125 U Vitabel-Botox® par côté. [19,43,44] (Fig. 10).

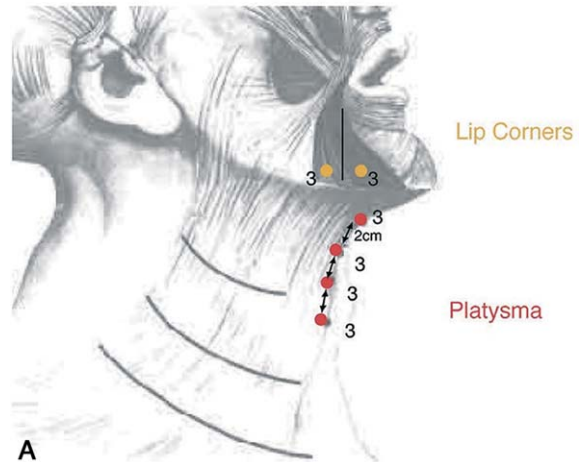
### L'amyotrophie des peuciers

Elle est transitoire et légère [45], cliniquement et histologiquement réversible [46,66]. Elle n'a jamais été décrite dans le traitement des rides hyperkinétiques. En fait la diminution temporaire de l'épaisseur des muscles peuciers, est compensée par l'œdème dermique du à la stase lymphatique [47]. En revanche, il est facile de constater clini-

Botulinum toxin:  
Aesthetic indications

Injections

Botox®, Vistabel® units



Botulinum toxin:  
Aesthetic indications

Injections

Dysport® units

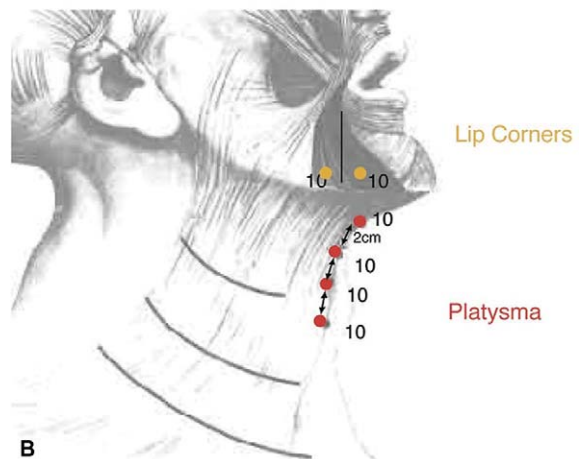


Figure 10 A et B. L'injection du muscle triangulaire des lèvres, bas située à l'aplomb de la mandibule, produit une remontée de la commissure buccale, mais il existe des risques de gêne transitoire au sourire et à l'élocution. L'injection de la corde musculaire platysmale se fait sous forme de trois à cinq points distant d'environ 2 cm, mais attention aux risques de dysphagie, et d'insuffisance salivaire. (D'après Ascher B., Paris, 2003).



quement que la force de contraction des muscles injectés à plusieurs reprises (comme l'orbiculaire et le frontal), peut diminuer chez certaines patientes, qui n'ont pas eu du produit réinjecté même après plusieurs années.

## Complications en fonction de la sensibilité à la toxine

### Pas d'action ou réponse partielle

Une réponse partielle, une durée courte d'action, voir une contraction musculaire inchangée, après les injections doivent faire rechercher différentes causes. Tout d'abord il faut éliminer un mauvais placement de l'aiguille par mauvaise localisation musculaire, et une erreur de dosage [9]. L'électromyographie pourrait faciliter le repérage, en cas de muscles petits, profonds, ou présentant de nombreuses variations [48]. Mais il peut également y avoir une variabilité de concentration, allant jusqu'à 10 % en plus ou en moins, dans les flacons, suivant les lots livrés. Dans ce cas contactez le chef produit et la pharmacovigilance du laboratoire concerné, et faites-vous préciser la concentration réelle du produit délivré. Dans d'autres cas, les muscles indiqués sont bien traités, mais il existe un recrutement de l'activité par des muscles adjacents qui « compensent » la paralysie induite. Ce peut-être par exemple, le cas du corrugator bien immobilisé par le traitement, et d'une compensation périphérique par l'orbiculaire interne ou les muscles nasaux, donnant l'impression au patient qu'il est insuffisamment traité, ce d'autant que des rides non hyperkinétiques peuvent subsister, et qu'il existe une sensibilité individuelle à ces produits. [3]

### Comment les éviter

En réinjectant le patient au minimum trois semaines plus tard, les erreurs de placement sont facilement corrigées. L'électromyogramme ne nous semble pas indispensable en pratique courante. Il pourrait être une aide au diagnostic en cas d'injection dans le triangulaire des lèvres et dans le platysma en cas de peau et d'hypoderme épais. En cas de compensation par les autres muscles, il faut s'aider d'un miroir, de photos préinjection, pour expliquer ces situations. Mais surtout dépister les patients insatisfaits chroniques et les « drogués » de la toxine botulique. D'où l'importance de la consultation préalable à l'injection, et de la remise du consentement éclairé [3,9].

### La résistance à la toxine botulique

Elle est rare, quelques individus ne répondent pas à la toxine, bien que le même produit venant du

même flacon, traite sans problème un second patient, et que le patient retraité au minimum neuf semaines plus tard, ne répond toujours pas. On évoque alors une résistance primaire par un facteur génétique inconnu à ce jour [24]. La résistance secondaire est caractérisée par une montée des anticorps antitoxine. Il s'agit d'anticorps bloquants, sans générer une réaction d'hypersensibilité [4,13,49] ; la fréquence de ces résistances dans les dystonies cervicales serait inférieures à 5 % pour le Botox®, d'après Klein [4] et de 2,8 % pour le Dysport, d'après Kessler [50]. Ces résistances sont dues principalement aux fortes doses et à la fréquence du traitement. Mais ces patients, traités pour des dystonies, ont souvent bénéficiés de différents lots du même produit, de toxines A différentes, ou de toxines différentes (A, B, et F). Personnellement, nous n'avons retrouvé que trois cas sur 11843 patients injectés, par un Botox®, par deux Dysport® pour des rides hyperkinétiques depuis 1993. À ce sujet, aucune étude n'a montré qu'aux doses injectées en esthétique, l'injection de deux différentes BoNT-A, n'ait induite un effet secondaire, une réaction antigène-anticorps, ou une résistance.

### Comment les éviter

Ne pas injecter de grandes doses [49,51,52] : au-dessus de 300 U Botox® au total, et de 40 U Botox® par site [4], ne pas faire des retouches fréquentes. Nous réinjectons quelques micro-injections, quand elles sont nécessaires, de quatre unités Botox® ou 10 U Dysport® à un mois. Ce traitement « touch up » pourrait se pratiquer au mieux, avec une toxine B, le Neurobloc® des laboratoires ELLAN, pour diminuer les risques de résistances [14]. Ce qui est très loin de la technique du « booster » ou dose rappel à éviter selon les données de la littérature [4,24]. Il est cependant important de rechercher les produits avec les plus faibles résidus protéiques. Pour ces raisons Allergan a développé depuis 2002 de nouveaux lots de Botox®, contenant 20 % de moins de protéines, 5 vs 25 ng précédemment. [4,24]. Ipsen a fait de même et est passé, pour le Dysport®, de 12,5 à 5 ng. [53]. Le recours à une toxine F, ou à une toxine B, le Neurobloc®, pourrait dans ces cas de résistance être une solution [14]. Mais les effets secondaires généraux et à distance du point d'injection semblent plus fréquents avec la B [14,54].

### Les réactions générales

Elles sont rares. Il y aurait un cas d'éruption psoriasiforme et un cas d'érythème pigmentaire publié

[55,56], sans jamais retrouver de réactions allergiques [2]. Dans des indications esthétiques, des réactions comme des malaises, des nausées, une asthénie, un syndrome grippal, et des modifications électromyographiques à distance ont été observées [4,26], indiquant qu'il existe vraisemblablement une diffusion d'une faible dose du produit par voie systémiques après doses massives (et non dans les cas de doses employées en esthétique) [54]. En revanche, aucun franchissement de la barrière encéphalique ni aucune paralysie musculaire à distance n'ont été observés, et les conséquences pathologiques de cette diffusion ne sont pas retrouvées. [4,24,47,54,57-59]. La toxine B pourrait présenter, outre une plus grande fréquence de céphalées, une plus grande fréquence de réactions générales comme faiblesse du cou, sécheresse buccale, dysphagie [60-62].

### L'association de la toxine botulique aux autres traitements esthétiques

La « section biologique », par dénervation chimique, réalisée par la toxine botulique, produit un traitement très efficace, peu invasif, et durable des rides d'expression, qui sont traitées parfois avec un risque supérieur et une durabilité moindre par la chirurgie ou les autres traitements médicaux. De plus ce produit ne traite pas que les rides, mais permet, par l'utilisation des balances musculaires, un traitement, au moins partiel de la forme et de la position des sourcils (Figs. 4,5). En revanche, si ces rides d'expression sont associées à une ptose des tissus cutanéomusculaires et gras, et/ou à des rides profondes ou non hyperkinétiques, la chirurgie et les traitements de surface sont souhaitables. Les patients désirent de plus en plus une diminution des techniques invasives au profit d'injectables, de lasers, de photoréjuvenation, et de peelings devenus plus efficaces [63]. Dans cet axe la toxine botulique représente un traitement non chirurgical important, qui dans certains cas peut optimiser les résultats de la chirurgie, et des traitements médicaux alternatifs, mais qui présente également des limites qu'il faut bien expliquer au patient. De plus cette toxine botulique apparaît de plus en plus comme un geste essentiel à la préparation d'un acte esthétique médical ou chirurgical, si elle est injectée avant, et surtout à la pérennisation du résultat, si elle est injectée après.

Cependant bien que certains auteurs injectent la toxine en peropératoire, [64,65], à notre sens ce produit ne doit pas, le plus souvent, être injecté en même temps qu'un autre traitement, médical ou chirurgical, à cause des risques de diffusion à

d'autres muscles liés à l'œdème réactionnel. Bien qu'évalué par la plupart des auteurs à 2 cm, il a été démontré que le potentiel de sa diffusion peut aller au delà de 3 cm, surtout en cas d'injection de grand volume et de saignement. [19,66].

### L'association chirurgie de la paupière inférieure-toxine botulique

Quel délai respecter entre l'injection de toxine et l'acte opératoire ? Bien qu'il ne soit pas établi de consensus [63], un délai minimum de 15 jours [67,68], étendu à notre sens à trois semaines [69,70] paraît souhaitable.

La mise au repos, après injection, de l'orbiculaire, muscle abaisseur, étendu et puissant, semble présenter de multiples avantages :

- *trois semaines au minimum, avant une blépharoplastie inférieure* : qu'elle soit transconjonctivale ou sous ciliaire, elle permet, d'une part le traitement des rides de la patte d'oie, qui ne sont pas traitées par la chirurgie, et d'autre part de diminuer les tractions sur les cicatrices, les ectropions, et conjonctivites transitoires. La mise au repos cutané et musculaire diminue les tensions sur les sutures, sur les aires opérées, et améliorerait les processus de cicatrisations [63]. Ce traitement préparatoire a néanmoins deux inconvénients : l'augmentation du risque d'œdème par défaut de massage des lymphatiques de la paupière, et un dessin de l'exérèse cutanée souhaitable, plus difficile à réaliser en préopératoire, si l'on n'a pas pris soin de photographier la patiente avant l'injection ;
- *un à deux mois après une blépharoplastie inférieure* : l'injection de toxine diminue les hypertonies résiduelles de l'orbiculaire, et les ridules en surface. Ces ridules doivent être traitées par des microdoses (1 à 3 points de 1 unité Botox®, ou 3 unités Dysport®), et surtout dans la région inféroexterne de la paupière (Figs. 11,12).



Figure 11 Blépharochalazis palpébral supérieur et inférieur. Hypertonie de l'orbiculaire inférieur.



Figure 12 Résultats à cinq ans après blépharoplastie des quatre paupières et maintenance du résultat par des injections de BTX-A, tous les ans, à partir de la 3<sup>e</sup> année, au niveau des pattes et de la paupière inférieure.

De même, avant un autre traitement palpébral, elle bonifie les résultats des traitements par lasers ou photoréjuvenation péripalpébraux, et par produits de comblement comme les acides hyaluroniques peu réticulés. Après un autre traitement palpébral, elle sert surtout à entretenir à distance les résultats et à éviter une nouvelle chirurgie.

### L'association lifting-toxine

#### Au niveau des tiers supérieur et médian du visage

La toxine (BTX-A) est injectée trois semaines avant, ou 6 à 12 mois après le lifting, dans la région frontale interne, glabellaire, et orbiculaire externe. Associée au lifting, surtout supéroexterne (temporozygomatique) et du tiers moyen du visage, elle diminue nettement le temps opératoire, les suites, et les risques d'effets secondaires (alopécie, douleurs résiduelles, cicatrices, méplat...). Elle optimise les résultats chirurgicaux insuffisants, immédiatement ou à distance, traite les asymétries résiduelles, les paralysies faciales post chirurgicales, souvent transitoires, mais également les définitives [71-77].

*Les rides frontales horizontales* le plus souvent sont mieux traitées par la toxine A que par la chirurgie.

Le fractionnement du traitement en plusieurs étapes thérapeutiques est un avantage ; il permet des résultats modulables, qui deviendront progressivement permanents. La réinjection de la toxine se fera ensuite tous les ans (Figs. 13,14).

Grâce à cette technique beaucoup d'opérateurs ont diminué leurs indications de liftings coronaux ou frontaux, au profit des liftings supérieurs à incisions limitées, avec lumière froide et/ou endoscopie. Et dans d'autres cas, les patients uniquement injectés en facial supérieur, semblent suffisam-

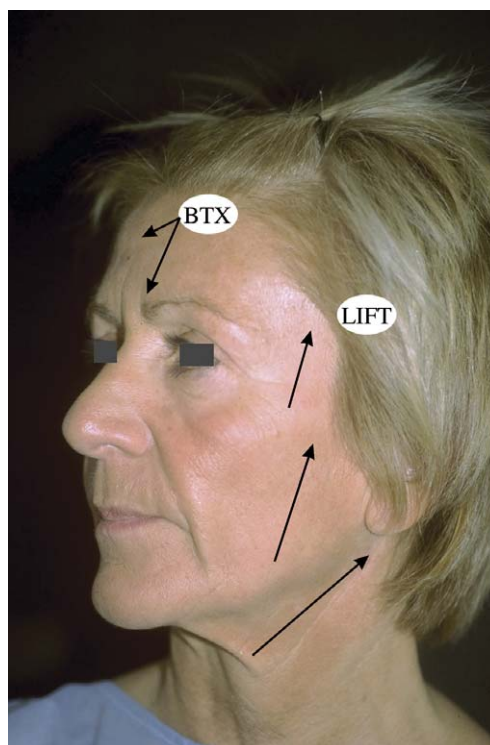


Figure 13 Ptose cutanée et musculaire, frontale et temporozygomatique, jugomandibulaire et cervicale. Rides hyperkinétiques glabellaires, frontales, et des pattes d'oie.

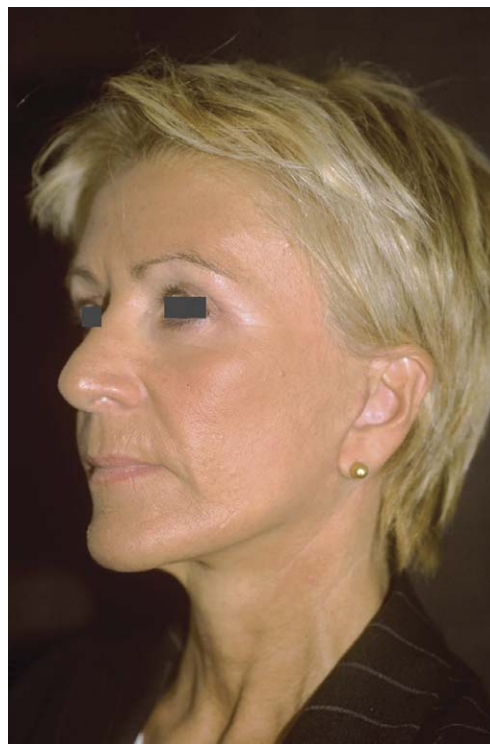


Figure 14 Résultats à cinq ans, après : injection première de ces trois régions princeps du tiers supérieur (régions glabellaire, frontale, et des pattes), par la BTX-A, puis trois semaines plus tard, lifting frontotemporal, médiofacial et du cou. Maintenance par injection tous les ans des trois zones princeps.



ment satisfaits du traitement de leurs rides frontales horizontales et d'une légère remontée des sourcils (3 mm [39,65], jusqu'à 4,83 mm en moyenne dans l'étude de Ahn [76]). Cette prise en charge temporaire par la toxine A permettra d'évaluer au mieux l'opportunité ultérieure d'un lifting du tiers supérieur.

#### Au niveau du cou (Figs. 13, 14)

L'injection des cordes musculaires platysmales est indiquée, soit dans le début du vieillissement du cou avant que la peau soit détendue, soit après un lifting sans traitement efficace de la partie antérieure du cou. En cas de décision de ne pas traiter ou retraiter chirurgicalement ce cou, la toxine représente une bonne indication [42-44]. Des équipes, notamment celle de J. Santini et P. Kestemont, de Nice, ont publié à titre préliminaire des résultats prometteurs mais initiaux, sur l'injection du platysma, trois semaines avant un lifting du cou.

#### L'association de la toxine botulique aux autres traitements médicaux

Souvent injectée trois semaines avant, la toxine met au repos les muscles concernés, dans les territoires où seront réalisés ces traitements, généralement centrés sur la surface de la peau. Les traitements de surface sur les ridules persistantes, dans les régions concernées par ces muscles : laser, peelings, comblements dermiques, sont alors souvent optimisés, et plus durables. De même, la lipostucture, qui permet, un rajeunissement en cas de fonte des volumes graisseux, surtout des pommettes, des joues et de la ligne mandibulaire, s'associe volontiers au traitement du front et de la glabelle par la BTX-A.

#### Lasers, photo réjuvenation, et toxine

Le resurfacing laser CO<sub>2</sub> et/ou Erbium a pour but de traiter les rides et lésions cutanées associées, sur lesquelles la toxine n'agit pas. L'association laser-toxine est dans ces cas valables. La profondeur de la ride étant diminuée par la toxine et la qualité de la peau étant améliorée par le laser. De même, la relaxation musculaire prévient les rides, tout comme le laser stimule la néocollagénèse. [70,77,78]. Zimble en 2001 réalise une étude [79] sur dix patients : laser sur le front, la glabelle et les pattes, avec un côté préalablement traité par la toxine, l'autre non. Les résultats sont meilleurs du côté préalablement injecté, par la toxine surtout sur la patte. Pour West, la toxine injectée après un laser, améliore le résultat et sa durée [80]. Pour Fulton [81] et Carruthers [35] le programme idéal de réjuvenation comprend une préparation cutanée

par vitA acide-acide glycolique, puis la toxine et les peelings légers et superficiels [19]. Pour Goldman [63], l'association toxine avec un laser non ablatif ou une lumière pulsée type IPL, améliore le résultat en jouant sur la texture de la peau et en stimulant la collagénèse. Carruthers et Carruthers apportent les mêmes conclusions avec l'IPL BBL de Lumenis®, insistent sur l'amélioration de la texture cutanée, des lentigines, télangiectasie et montrent histologiquement une néocollagénèse [82,83].

#### Injectables et toxine

L'utilisation isolée de produits de comblement, avant tout les acides hyaluroniques (HA), pour traiter, non les rides, mais les plis, les sillons est souvent difficile ; et à l'opposé la relaxation musculaire ne traite pas ou peu les rides à profondes cassures dermiques [79,84-86]. Leur association est donc logique. La plupart des auteurs recommandent un délai de 15 jours, mais en pratique beaucoup associent les deux techniques dans le même temps [87]. Sommers [8] insiste sur l'intérêt de cette association dans les rides péribuccales, avec des microdoses de toxines. Nous avons publié en 2002 [88], une étude préliminaire sur l'association Dysport®-Hylaform® sur les pattes d'oie et la glabelle de 20 patients ( Fig. 15). La potentialisation du résultat par l'injection préalable par la toxine était effective sur 70 % des patients. L'association s'est avérée très efficace dans 30 % des cas : patients à peau tonique, assez épaisse, avec des rides d'expression et cassure épidermique débutantes, et rides frontales ou sourcilères verticales non hyperkinétiques. Nous avons observés les mêmes résultats sur l'association Botox®-Restylane® [89]. J.D. Carruthers et A. Carruthers confirment l'intérêt de l'association aux HA, en 2003 respectivement sur Botox®-Hylan B (Hylaform®), puis sur Botox®-Restylane® [37,90].

#### Conclusion

Dans cet article sur le traitement des rides, nous n'avons pas développé d'autres traitements évalués comme esthétiques en Asie, et dans toutes les communautés asiatiques : il s'agit de l'hypertrophie surtout des masséters (et pour une faible part des mollets), notamment en Corée [91]. Sur 45 patients pour Park en 2003 [91], et 20 patients pour Ahn en 2004 [92], la réduction est significativement effective, les effets secondaires sont très limités : difficulté après forte mastication, difficulté fugace à parler.

Il faut insister sur la *qualité de la formation* nécessaire avant toute injection de ce produit qui

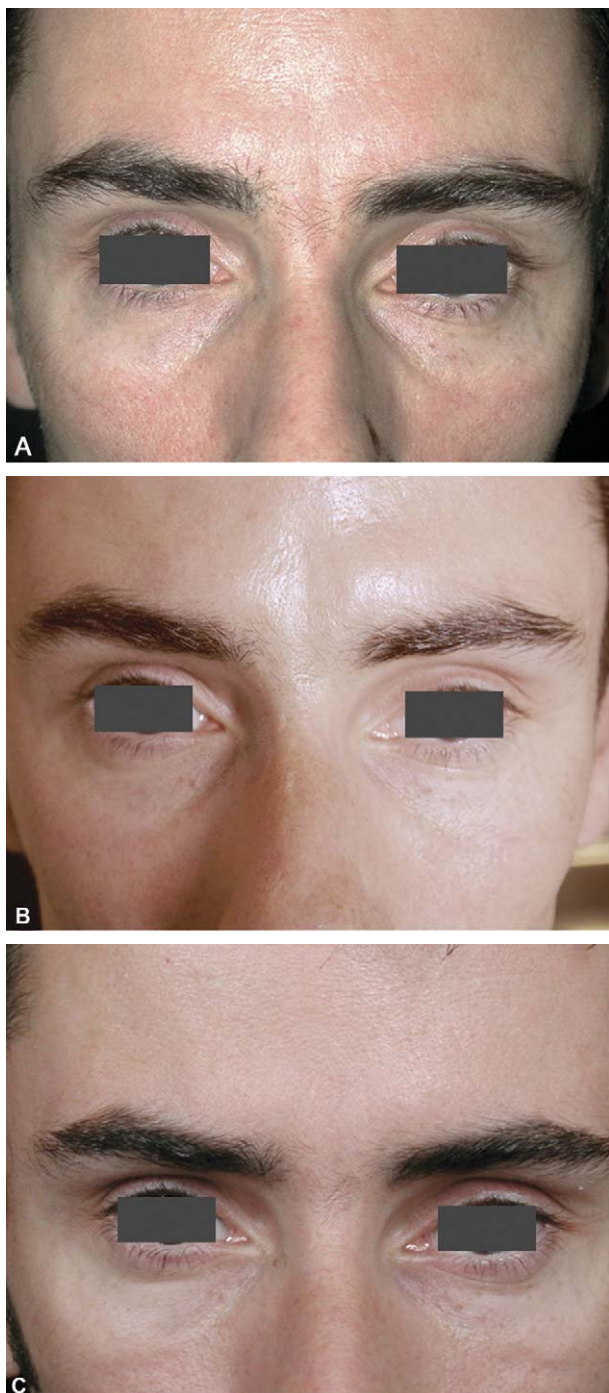


Figure 15 A : Rides et surtout sillon glabellaire chez un patient de 37 ans. B : Résultats à quatre mois après traitement par la BTX-A (Dysport®) C : Résultats trois mois plus tard, le sillon restant est comblé par injection d'acide hyaluronique (Hylaform®). Un résultat équivalent a été obtenu par l'injection de Botox®, puis de Restylane®.

n'est pas anodin, mais *remarquablement peu dangereux*, quand il est bien utilisé. Une connaissance approfondie de l'anatomie musculaire locale, l'emploi, notamment dans nos spécialités, de faibles volumes et de peu d'unités par point d'injection, une bonne sélection des indications ont permis de

diminuer la fréquence des risques, déjà initialement faible, notamment dans le tiers supérieur du visage. Rappelons que l'information préalable notamment sur la procédure et les suites, les photos, la remise du devis, et du consentement éclairé sont systématiques avant toute injection. Rappelons également la nécessité d'employer des produits parfaitement identifiés, dans le respect des AMM de chaque pays. La toxine A développée à partir de 1990 à Lanzhou, en Chine [93], sous les noms de Qick star BTXA® et d'Estetox®, n'a pas encore eu d'étude pharmacologique probante, ni d'autorisation de diffusion en Europe et aux États-Unis. Les premières études sur ses qualités et sa tolérance sont en cours. Une autre BTA-A, Puretox® diffusé par Mentor Corporation, vient de commencer à être développée aux USA.

Quoi qu'il en soit, la toxine botulique est à l'heure actuelle *un des meilleurs traitements médicaux esthétiques*, notamment pour les rides fronto-orbitaires. Il ne nécessite aucune préparation, est modulable et réversible. Son rôle dans la *prévention* des rides d'expression et donc du vieillissement paraît incontestable.

Son association avec les traitements chirurgicaux des paupières, avec les *liftings* du haut et de la partie moyenne du visage, et les traitements médicaux de surface, améliore à court et long terme les résultats obtenus. L'évolution actuelle se fait vers des *liftings* et des blépharoplasties, les moins invasifs possible, tout en étant particulièrement efficaces et naturels, et une association avec des techniques médicales puissantes mais très sécuritaires, quand elles sont bien maîtrisées, comme la toxine botulique.

## Références

- [1] Lamana C. The most poisonous poison. *Science* 1959;130: 763-72.
- [2] Carruthers A, Kiene K, Carruthers J. Botulinum A exotoxine use in clinical dermatol 1996;34(5):788-97.
- [3] Matarasso SL. Complications of botulinum A exotoxin for hyperfunctional lines. *Dermatol Surg* 1998;24:1249-54.
- [4] Klein AW. Complications, adverse reactions, and insights with the use of botulinum toxin. *Dermatol Surg* 2003;29: 549-56.
- [5] Carruthers A, Lowe NJ, Menter MA, Gigson J, Nordquist M, Mordaunt J, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and safety of botulinum toxin type A in treatment of glabellar lines. *Journal of the american academy of dermatology* 2002;46: 840-9.

- [6] Ascher B, Zakine B, Kestemont P, Baspeyras M, Bougara A, Santini J. A multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study of botulinum toxin A in treatment of glabellar lines. *Journal of the American academy of dermatology* August 2004;512(2):223-33.
- [7] Ascher B, Zakine B, Kestemont P, Baspeyras M, Niforos R, Malet T, et al. A phase III, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety of 2 injections with 50 Speywood units of Botulinum Toxin A IPSEN in the treatment of glabellar frown lines. IMCAS. Report, Editor. Paris : Botulinum toxin master class. June 2004.
- [8] Sommer B, Sattler G. Cosmetic indications according to anatomic region. Botulinum toxin in aesthetic medicine. Blackwell science Berlin. Vienna; 2001.
- [9] Benedetto AV. The cosmetic uses of botulinum toxin type A. *Int J Dermatol* 1999;38:641-55.
- [10] Sadick NS. Overview of complications of non surgical facial rejuvenation procedures. *Clin Plast Surg* 2001;1:163-76.
- [11] Ascher B, Klap P, Marion MH, Chanteloub B. La toxine botulique dans le traitement des rides frontoglabellaires et de la région orbitaire. *Ann Chir Plast Esthet* 1995;40(1):67-76.
- [12] Binder WJ, Blitzer A, Brin MF. Treatment of hyperfunctional lines of the face with botulinum toxin A. *Dermatol Surg* 1998;24:1198-205.
- [13] Klein AW. Dilution and storage of botulinum toxin. *Dermatol Surg* 1998;24:1179-80.
- [14] Kim EJ, Ramirez AL, Reeck JB, Maas CS. The role of botulinum toxin type B (Myobloc) in treatment of hyperkinetic lines. *Plast Reconstr Surg* 2003;112(supplement):88S-93S.
- [15] Gury C. Aspects pharmacologiques du traitement par la toxine botulique. *Réalités thérapeutiques en derm venero* 2004;137:7-12.
- [16] Ascher B. Toxine botulique, indications esthétiques, dermatologiques et réparatrices. *Les Amis du Clostridium*, tome 3, Toxine, Plasticité et Spasticité. SOLAL Editor; 2000. p. 11-8.
- [17] Markey AC. Botulinum A exotoxin in cosmetic dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2000;25(3):173-5.
- [18] Carruthers A, Carruthers J. Treatment of glabellar frown lines with botulinum A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18:17-21.
- [19] Nicolau PJ, Chauat M, Mimoun M. Skin, wrinkles and botulinum toxin. *Annales réadaptation médecine physique* 2003;46:361-74.
- [20] Prado AC, Andrales PR. Caution in using Botox in patients with previous facial surgery. *Plast reconstr surg* 2002;109:1472-3.
- [21] Matarasso A. Discussion : new indications for botulinum toxin type A in cosmetics : mouth and neck, by M.M Sposito. *Plast reconstr surg* 2002;110:612-3.
- [22] Matarasso SL, Matarasso A. Treatment guidelines for botulinum toxin type A for the periocular region and a report of partial lip ptosis injections of the lateral canthus rithids. *Plast reconstr surg* 2001;108:208-14.
- [23] Carruthers JD, Lowe NJ, Menter MA, Gigson J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A for patients with glabellar lines. *Plast reconstr surg* 2003;112:1089.
- [24] Hexsel D, Mazzuco R, Zechmeister M, Hexsel CL. Complications and adverse effects : diagnosis and treatment. In: Hexsel D, Trindade de Almeida A, editors, *Cosmetic use of botulinum toxin*. Brazil, Porto Alegre: AGE Editora; 2002.
- [25] Bullstrode NW, Grobelaar AO. Long-term prospective follow-up of botulinum toxin treatment for facial rithides. *Aesthetic plast surg* 2002;26:356-9.
- [26] Alam M, Dover JS, Klein AW. Botulinum A exotoxin for hyperfunctional facial lines. *Dermatol surg* 2002;138:1180-5.
- [27] Le Louarn C. Botulinum toxin A and facial lines : the variable concentration. *Aesthetic plastic surg* 2001;25:73-84.
- [28] Belhaouari L, Gassia V, Lauwers F. Frontalis Muscular Balance, and Botulinum Toxin. *Ann Chir Plast Esthe* 2004; In press.
- [29] Keen M, Blitzer A, Aviv J, Binds WJ, Prytowsky J, Smith H, et al. Botulinum toxin A for hyperkinetic facial lines. Result of a double-blid, placebo-controlled study. *Plast reconstr surg* 1994;103:656-63.
- [30] Lowe NJ. Botulinum toxin A for facial rejuvenation. United States and united kingdom perspectives. *Dermatologic surg* 1998;24:1216-8.
- [31] Wieder JM, Moy RL. Understanding botulinum toxin. *Dermatol Surg* 1998;24:1172-4.
- [32] Carruthers A, Carruthers JDA. Cosmetic uses of botulinum A exotoxin. *Adv Dermatol* 1997;12:325-48.
- [33] Manaloto RMP, Alster TS. Periorbital rejuvenation : a review of dermatologic treatments. *Dermatol Surg* 1999;25:1-8.
- [34] Garcia A, Fulton JE. Cosmetic denervation of muscles of facial expression with botulinum toxin A dose reponse study. *Dermatol Surg* 1996;22:39-43.
- [35] Carruthers A, Carruthers JDA. The adjunctice usage of botulinum toxin. *Dermatol Surg* 1998;24:1244-7.
- [36] Fagien S. Discussion : treatment guidelines for botulinum toxin type A for peri ocular region and a report on partial lip ptosis following injections to the lateral canthus rithids , by Matarasso SL, Matarasso A, fagien S. *Plastic reconstr surg* 2001;108:215-7.
- [37] Carruthers JDA, Carruthers A. A prospective, randomized, parallel group study analysing the effect of BTX-A (Botox) and noanimal sourced hyaluronic acid ( NASHA, Restylane<sup>®</sup>) in combination compared with NASHA (Restylane<sup>®</sup>) alone in severe glabellar rithides in adult female subject. *Dermatol surg* 2003;29(8):802-9.
- [38] Edelstein C, Shorr N, Jacobs J, Balch, Goldberg R. Oculoplastic experience with the cosmetic use of botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg* 1998;24:1208-12.
- [39] Sarrabayrouse MAM. Indications and limitations for the use of botulinum toxin for the treatment of facial wrinkles. *Aesthetic plastic surgery* 2002;26:233-8.
- [40] Carruthers JDA, Carruthers A. Botox<sup>®</sup> use in the mid and lower face and neck. *Semin cutan med surg* 2001;20(2):85-92.
- [41] Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991;324:1186-93.
- [42] Brant FS, Bellman B. Botulinum A exotoxin for platysmal bands and rejuvenation of the ageing neck. *Dematol Surg* 1998;24:1232-4.
- [43] Matarasso A, Matarasso SL, Brant FS, Bellman B. Botulinum A exotoxin for the management of the platysma bands. *Plast reconstr surg* 1999;103:645-52.



- [44] Kane MAC. Non surgical treatment of platysma bands with injection of botulinum toxin A. *Plastic reconst surg* 1999; 103:656-63.
- [45] Borodic GE, Ferrante R, Pearce LB, Smith K. Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum A toxin injections. *Movement disorders* 1994;9:31-9.
- [46] Harris CP, Alderson K, Nebeker J, Holds JB, Anderson RL. Histology of human orbicularis oculi muscles treated with botulinum toxin. *J Neurol* 1990;49(3):297.
- [47] Le louarn CL. The plastic surgeon and the prevention of facial aging process. *Annales Chir Plast Esthe* 2003;48: 346-9.
- [48] Klein AW, Mantell A. Electromyographic guidance in injecting botulinum toxin. *Dermatol Surg* 1998;24:1184-6.
- [49] Borodic G, Johnson E, Goodnough M, Schantz E. Botulinum toxin therapy, immunologic resistance, and problems with available materials. *Neurology* 1996;46:26-9.
- [50] Kessler KR, Skutta M, Benecke R. Long term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A : efficacy,safety, and antibody frequency. *J Neurol* 1999;246:265-7.
- [51] Carruther A, Carruthers JDA. Cosmetic uses of botulinum A exotoxin. In: Klein AW editor, *Tissue augmentation in clinical practice : procedure and techniques*. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 207-36.
- [52] National institute of Health. Clinical uses of botulinum toxin. National institute of Health consensus development conference 1990;8:1-20.
- [53] Pickett A. Potency of type A botulinum toxin preparations in clinical use. 40 Th Annual meeting of the interagency botulism research. Coordinating Committee (IBRCC). November 2000 5-7, Atlanta, USA.
- [54] Tugnoli Y, Eleopra R, Quartrale R, et al. Botulism-like syndrome after BTX-A for local hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 2002;147:8080.
- [55] Bowden JB, Rapini RP. Psoriasiform eruption from intra muscular botulinum A toxin. *Cutis* 1992;50(6):415-6.
- [56] Cox NH, Duffey P, Royle J. Fixed Drug eruption caused by lactose in an injected botulinum toxin preparation. *J Am Ac Dermatol* 1999;40(Pt1):263-4.
- [57] Delgado MR. The use of botulinum toxin A in children with cerebral palsy : a retrospective study. *Eur J Neurol* 1999; 6(Suppl 4):11-8.
- [58] Boyd RN, Graham JEA, Natrass GR, Graham HK. Medium term response characterization and risk factor analysis of botulinum toxin type A in management of spasticity in children with cerebral palsy. *Eur J Neurol* 1999;6(Suppl 4):37-45.
- [59] Smuth JA, et al. Prophylactic treatment of chronic tension-type headache using botulinum toxin type A. *Eur J Neurol* 1999;6(Suppl 4):99-102.
- [60] Marion MH. Communication personnelle, L.a.d. Paris: Clostridium editor; 2003.
- [61] Racette BA, Lopate G, Good L, Sagitto S, Perlmutter JS. Ptosis as a remote effect of therapeutic botulinum toxin B injection. *Neurology* 2002;59:1445-7.
- [62] Lange DI, Brin MF, Warner C, et al. Distant effects of locally injected botulinum toxin. *Muscle Nerve* 1987;10: 552-5.
- [63] Goldman A. Combining procedures with botulinum toxin in plastic surgery. In: Hexsel D, Trindade de Almeida A, editors, *Cosmetic use of botulinum toxin*. Brazil, Porto Alegre: AGE Editora; 2002.
- [64] Guerrissi JO. Intraoperative injection of botulinum toxin A into orbicularis oculi muscle for the treatment of crow's feet. *Plast reconst surgery* 2000;105:2219-25 *Plast. reconst. surgery* 2003 (supplement) ; 112 : 151-157S.
- [65] Fagien S. Intraoperative injection of botulinum toxin A into orbicularis oculi muscle for the treatment of crow's feet. *Plast reconst surgery* 2000;105:2226-8.
- [66] Borodic GE, Gozzolino D. Pharmacology and histology of therapeutic application of botulinum toxin. New York: Marcel Decker; 1994.
- [67] Fagien S, Brant F. Primary and adjunctive use of botulinum toxin type A Botox® in facial aesthetic surgery. *Clin plast surg* 2001;28:127-48.
- [68] Matsudo PK. *Uso da toxina botulinica em estetica clinica e cirurgica*. Ed. Revinter. Rio de Janeiro; 2000. p. 279-81.
- [69] Ascher B. Rajeunissement facial par lifting sans endoscopie et injection de toxine botulique. *Objectif Peau* 2000;8(58): 158-61.
- [70] Ascher B. Rides fronto-palpébrales : intérêt des injections de toxine botulique, du lifting sans endoscopie , du resurfacing laser. *Cahiers d'ophtalmo* 1997;14:37-44.
- [71] Santini J, Kestemont P, Krastinova Lolov D. *Chirurgie plastique de la face, rajeunissement, embellissement*. Rapport du congrès de la Société Française d'Oto-rhinolaryngologie et de Chirurgie de la face et du cou 1999. p. 27-43.
- [72] Guyuron B. Temporal brow lift using botulinum toxin A: discussion. *Plast Reconstr Surg* 2000;105(3):1139.
- [73] Huang W, Rogachefski AS, Foster JA. Browlift with botulinum toxin. *Dermatol Surg* 2000;26(1):55-60.
- [74] Fagien S. Temporal brow lift using botulinum toxin A: discussion. *Plast Reconstr Surg* 2000;105(3):1136-8.
- [75] Carruthers JDA. Special feature : Botox treatment for expressive facial lines and wrinkles. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;8:357-61.
- [76] Ahn MS, Catten M, Maas CS. Temporal brow lift using botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg* 2003;112(Suppl.): 98S-104S.
- [77] Maas C. Temporal brow lift using botulinum toxin A : an update. *Plast Reconstr Surg* 2003;112(Suppl):109S-112S.
- [78] Roher TE. Lasers and cosmetic dermatologic surgery for aging skin. *Geriatric dermatol* 2001;17:769-94.
- [79] Zimblar MS, Holds JB, Kokoska MS, Glaser DA, et al. Effect of botulinum toxin pretreatment on laser resurfacing : a prospective randomized blinded trial. *Archives of facial plast surg* 2001;3:165-9.
- [80] West TB, Alster TS. Effects of botulinum toxin type A on movement associated rhytides following CO2 laser resurfacing. *Dermatol Surg* 1999;25:295-361.
- [81] Fulton JE. The Newport beach experience. *Dermatol Surg* 1998;24:1219-24.
- [82] Carruthers J, Carruthers A. Botulinum toxin and laser resurfacing for lines around the the eyes. Blitzer A, Management of facial lines and wrinkles. Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 315-32.
- [83] Carruthers J, Carruthers A. The effect of full- face Broad-band Light treatment alone and in combination with bilateral crow's feet botulinum enervation. toxin type A chemodenervation. *Dermatol surg* 2004;30(3):355-66.
- [84] Klein AW. Skin filling. Collagen and other injectables of the skin. *Dermatol clinics* 2001;19:491-508.
- [85] Naoum C, Dassioplakida D. Dermal filler materials and botulinum toxin. *Int J Dermatol* 2001;40:609-21.

- [86] Warmuth IP, Bader R, Scarborough D, Bisaccia E. Dermologic surgery into the next millenium, part II. *Cutis* 2001; 68:99-101.
- [87] Coleman Moriarty K. Other solutions. Combinations treatments. In: Coleman Moriarty K editor, *Botulinum toxin in facial rejuvenation*. Ed. Mosby; 2004. p. 128-9.
- [88] Ascher B, Wibault-Collange C. Botulinum toxin (Dysport®) and hyaluronic acid (Hylaform®) association in the lines treatments. A preliminary evaluation. *Inamed aesthetics news* November 2002 n° 1.
- [89] Ascher B. Toxine botulique et rides : les associations médicales et chirurgicales. *Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie* Juin 2004;138:7-9.
- [90] Carruthers JDA, Carruthers A, Maberley D. Deep resting glabellar rhytides respond to BTX-A and Hylan B. *Dermatol Surg* 2003 May; 29 (5): 539-44.
- [91] Park MY, Ahn KY. Botulinum toxin A for the traitment of facial hyperkinetic wrinkles linesin Korean. Follow-up. *Plast Reconstr Surg* 2003;112(Suppl.):148S-150S.
- [92] Ahn J, Horn C, Blitzer A. Botulinum toxin for Masseter reduction in Asian patients. *Arch Facial Plast Surg* 2004;6: 188-91.
- [93] Wang Y, et al. Preparation of type A crystallin botulinum toxin for therapeutic and esthablishment of an experimental animal model. *J Biol Products* 1990;3(3):121-5.

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®