

Analyse de la littérature

## Peau, rides et toxine botulique

### Skin, wrinkles and botulinum toxin

P.J. Nicolau \*, M. Chaouat, M. Mimoun

Service de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique et des brûlés, hôpital Rothschild, 33, boulevard de Picpus, 75571 Paris cedex 12, France

Accepté le 28 avril 2003

#### Résumé

**Objectif.** – Présenter une mise au point sur l'utilisation de la toxine botulique dans le traitement des plis et des rides du visage.

**Méthode.** – Une revue de la littérature a été menée pour sélectionner les publications les plus récentes et les plus pertinentes. Les bases de donnée consultées ont été *Medline*.

**Résultats.** – Sur 583 articles retrouvés, 90 ont été retenus pour cette étude.

**Discussion.** – La validité de l'usage de la toxine est montrée, avec les contre-indications et les méthodes d'objectivation des résultats. Les différents types de toxine botulique disponibles, A et B, sont présentés et comparés. Les modes de préparation, d'utilisation, de conservation et d'élimination des déchets sont détaillés. Les bases anatomiques des équilibres musculaires en jeu sont revues, le mode d'utilisation, zone par zone, mais aussi selon les associations thérapeutiques, sont détaillés. Les complications sont précisées et analysées. La plupart des complications peuvent être évitées :

- par la connaissance parfaite de l'anatomie locale ;
- par l'utilisation de faibles volumes ;
- par l'orientation du biseau de l'aiguille vers le corps musculaire, par une injection en plein corps musculaire lorsqu'il est volumineux, très superficielle lorsqu'il est plat ;
- par l'application de glace sur la peau en pré- et en post-injection. L'addition d'adrénaline ou la dilution à la xylocaïne adrénalinée n'est pas très employée.

Les meilleurs résultats sont obtenus sur les muscles de la partie haute de la face. Ceux de la partie basse, responsables de rides dynamiques, animent la bouche et les joues. Leur paralysie, même partielle, a un retentissement beaucoup plus important sur le confort et sur les mouvements. Ces injections sont en général beaucoup moins bien tolérées que celles agissant uniquement sur les expressions faciales.

**Conclusion.** – La toxine botulique s'est imposée comme un des éléments majeurs de l'arsenal thérapeutique. Son efficacité dans le vieillissement facial l'a rendue rapidement très populaire, mais son utilisation obéit à des règles strictes et doit être réservée à des praticiens parfaitement formés.

© 2003 Publié par Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.

#### Abstract

**Objective.** – To present an up-to-date analysis about the use of botulinum toxin for treating facial lines and wrinkles.

**Method.** – A systematic search of the literature was conducted to select the most recent or relevant publications on this topic, through *Medline*.

**Results.** – Out of the 583 articles retrieved, 90 were finally selected for the study.

**Discussion.** – Validity of using botulinum toxin for cosmetic use is demonstrated, together with contra-indications and different methods to objectivate the results. The different available types of toxin are presented and compared. Modalities of preparation, conservation, and waste disposal are detailed. Anatomical bases of muscular facial balance are reviewed, with techniques of injection presented for each site, and also with adjunctive procedures. Complications and side effects are described and analysed. Most complications can be prevented through:

- perfect knowledge of local anatomy;
- use of small volumes;

\* Auteur correspondant. 8, rue de Marignan, 75008 Paris, France.

Adresse e-mail : [pjnicolau@mageos.com](mailto:pjnicolau@mageos.com) (P.J. Nicolau).

- orientation of the needle bevel towards the muscle body, injection within the muscle body if thick, more superficial if thin;
- application of ice on the skin pre- and post-injecting. Adding epinephrin or diluting with xylocaïne and epinephrin is not commonly used.

**Conclusion.** – Botulinum toxin has found its way as a major component of the therapeutic armamentarium. Its efficacy for facial rejuvenation has made it extremely popular, but its use does follow strict rules, and should be restricted to soundly trained practitioners.

© 2003 Publié par Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.

*Mots clés :* Toxine botulique ; Rides du visage ; Rajeunissement ; Techniques d'utilisation ; Complications

*Keywords:* Botulinum toxin; Facial wrinkles; Rejuvenation; Technique; Complications

La toxine botulique s'est imposée en 10 ans comme un des éléments majeurs du traitement des rides du visage. Cet usage est considéré par certains comme un détournement non justifié de ses indications thérapeutiques, qu'ils voudraient voir réservées aux pathologies neuromusculaires, bien que ses premiers essais aient concerné le traitement du strabisme en 1978.

Il nous a paru nécessaire de faire une revue de la littérature pour préciser l'efficacité, le mode d'utilisation, les indications, les risques et les effets secondaires, dans ces indications cosmétiques.

## 1. Méthodologie

Nous avons fait une recherche sur *Medline* avec les mots « Botulinum toxin and Aging or Wrinkles » depuis 1992. Cinq cent quatre-vingt-trois références ont été retrouvées, une première sélection en a retenu 249, puis nous avons conservé les 90 présentées ici. Le choix final a été fait en fonction de l'exhaustivité, des éléments nouveaux ou de l'originalité de chaque article.

## 2. Action de la toxine botulique

Le but est de réduire les rides du visage produites par le jeu musculaire. Il s'agit plus des plis d'expression et des rides qui peuvent y être associées, que des rides et ridules liées aux modifications actiniques de la peau.

Les premières publications de l'utilisation de la toxine botulique A pour les rides datent de 1990 [18] puis de 1992 [21]. En 10 ans, de nombreuses publications ont démontré son efficacité clinique, avec plusieurs études en double aveugle avec placebo, la première étant celle de Keen et al. en 1994 [51] chaque patient étant son propre contrôle en n'étant injecté par la toxine que d'un seul côté.

En 2002, Carruthers et al. [24] sur 264 patients ont comparé l'effet de la toxine botulique A (Botox) avec un placebo sur des rides glabellaires sévères. La diminution des rides a été significative ( $p < 0,022$ ) sur une durée d'au moins 120 j.

Même dans les peaux asiatiques, dont le derme est plus épais et le collagène plus abondant, aux rides moins fines car le derme est plus adhérent aux structures profondes, les résultats sont considérés comme satisfaisants [2].

### 2.1. Contre-indications

Les contre-indications ne sont pas spécifiques, mais précèdent des précautions logiques à adopter pour l'usage d'une neurotoxine : grossesse ou tentative de grossesse, allaitement, allergie à l'albumine humaine, maladie neuromusculaire pré-existante (myasthénie, syndrome d'Eaton-Lambert) et usage de médicaments susceptibles de modifier les effets de la toxine (les antibiotiques aminoglycosides vont potentialiser les effets, alors que les aminoquinolones les antagonisent).

### 2.2. Objectivation des résultats : méthodes de mesure

Ahn et al. [3] ont mesuré les effets sur l'élévation externe du sourcil. Bulstrode et Grobelaar [13] ont mesuré l'élévation au niveau de la ligne passant par le centre de la pupille. Ces mesures ont été faites directement sur les patients, ce qui les rend plus fiables que celles de Frankel et Kamer [34] qui ont été faites sur photos. Malgré un effort de standardisation, les modifications ne portant que sur quelques millimètres, une faible variation de l'angle de prise de vue suffirait à fausser les résultats. C'est pourquoi, Heckmann et Schon Hupka [43] ont utilisé un système de prise de vues numérisées permettant de reproduire un positionnement et une lumière identiques avant et après traitement, puis une analyse informatique des mesures. Certains ont également utilisé des enregistrements vidéo et des électromyographies [38,53].

Ascher B. et al. [6], dès 1995, avaient réalisé des empreintes cutanées par élastomère de silicone puis une étude microphotographique et des enregistrements d'images numérisées traitées par ordinateur permettant de restituer le relief de surface.

De même Lemperlé [60] en 2001 a réalisé des empreintes en élastomère de silicone, analysées au microscope optique puis électronique. Des moules sont obtenus en résine époxy et analysés par ordinateur après profilométrie. La comparaison des mesures objectives avec les résultats subjectifs donnés par 9 opérateurs a montré une corrélation de près de 90 %.

Il apparaît ainsi que ces systèmes de mesure complexes, d'un intérêt scientifique certain, ne sont pas facilement utilisables en pratique clinique courante. Il est donc important de pouvoir s'appuyer sur l'intégrité des différents auteurs (comme en chirurgie) pour apprécier la qualité et la durée des résultats [29].

Tableau 1  
Nombre d'unités en fonction du volume

	Botox 100 U dilué dans 4 ml	Dysport 500 U dilué dans 2,5 ml	Neurobloc déjà liquide
1ml	25 U	200 U	5000 U
0,1 ml	2,5 U	20 U	500 U
0,05 ml	1,25 U	10 U	250 U
0,01 ml	0,25 U	2 U	50 U

### 2.3. Mécanismes d'action

L'exotoxine responsable du botulisme est produite par une bactérie, *Clostridium botulinum*.

Il existe 8 sérotypes de toxine botuliques, produits par des souches bactériennes différentes. [8,41,45,48]. Seuls les sérotypes A et plus récemment B sont utilisés en thérapeutique. Le mode d'action est décrit en détail dans cette revue. Rappelons simplement que la toxine agit en bloquant la libération d'acétylcholine à la jonction neuromusculaire, ce qui entraîne le relâchement des fibres musculaires striées. Des biopsies musculaires, réalisées sur des modèles expérimentaux et sur des patients exposés sur de longues périodes et à des doses répétitives, semblent montrer une évolution vers une dégénérescence atrophique avec diminution du diamètre des fibres musculaires et une augmentation du tissu fibreux au sein de la matrice conjonctive [10,11].

Cependant, on peut également s'interroger sur des changements dans les habitudes d'animation faciale [7,27] qui seraient modifiées par la dénervation chimique. Les patients peuvent avoir tendance, après réapparition du froncement des sourcils par exemple, à utiliser plus l'orbiculaire que le *corrugator* pour réaliser cette mimique [53].

Enfin, il semblerait que la toxine soit d'autant plus active qu'elle est injectée dans un muscle hyperactif. C'est pourquoi, on conseille maintenant aux patients de mobiliser les muscles traités, immédiatement après l'injection, pour augmenter les effets du produit sur les rides cutanées.

Pennock et al. [75] ont démontré que, pour des bas niveaux d'activité musculaire, le déplacement cutané est plus important, à modification d'activité constante, que celui enregistré à un plus haut niveau d'activité musculaire. Ceci expliquerait la baisse d'activité relative après plusieurs injections, le muscle ayant subi une baisse nette de son activité.

Bien que l'inhibition de l'acétylcholine soit irréversible, il n'existe de dégénérescence ni des terminaisons synaptiques, ni de la jonction neuromusculaire. On observe une repousse axonale et l'apparition de nouvelles plaques motrices en 1–2 semaines après l'injection, le maximum étant atteint en 5–10 semaines. C'est ce qui explique la réversibilité des effets de la toxine.

### 2.4. Les types utilisés

#### 2.4.1. Le type A est le plus utilisé, commercialisé sous 2 marques :

- Botox Allergan ;
- Dysport Ipsen Biotech, qui a acquis Speywood en 1998.

Il existe d'importantes différences entre les 2 [40,61]. L'unité de mesure utilisée est l'unité souris (mU, *mouse Unit*), correspondant à la dose létale 50 pour un groupe de 18–20 souris.

Mais les 2 produits n'ont pas la même efficacité : pour Marion et al. [64] 67 U de Botox correspondent à 200 U de Dysport, soit un ratio de 1/3 entre les 2, ce qui signifie un rapport d'efficacité de 1 à 3 pour le Dysport comparé au Botox, ou même en dessous d'un sur trois pour Ranoux et al. [81].

Si l'on compare l'activité rapportée au poids en protéines, on constate [49] qu'1 ng de Dysport contient 40 unités/souris alors qu'1 ng de Botox n'en contiendrait que 2,5. C'est la technique de purification des protéines de Speywood qui lui permettrait d'obtenir une activité pharmacologique beaucoup plus puissante pour le même poids en protéines.

Le Botox, dosé à 100 unités Botox à reconstituer dans 4 ml de sérum physiologique, doit être conservé à une température inférieure à  $-5^{\circ}\text{C}$ , donc dans un congélateur, alors que la toxine Dysport, dosée à 500 unités Speywood, à reconstituer dans 2,5 ml de sérum physiologique, est conservée entre  $+2$  et  $+8^{\circ}\text{C}$ .

Enfin, 100 U (Allergan) de Botox valent 300 U (Speywood) de Dysport, 1 flacon de Dysport à 500 U contient 25–40 % de produit utilisable en plus qu'un flacon de Botox [26].

#### 2.4.2. Le type B

(Neurobloc, Elan Pharma) est d'utilisation plus récente. Pour Callaway et al. [14], 1 ng de Neurobloc contient entre 90 et 107 unités, soit un peu plus de 2 fois la quantité du Dysport. Pour Ramirez et al. [79], l'équivalence de dose est de 50 unités de toxine B pour une unité de toxine A Allergan ou 3 unités de Dysport (Tableaux 1–3).

Tableau 2  
Volume en fonction du nombre d'unités

	Botox 100 U dilué dans 4 ml	Dysport 500 U dilué dans 2,5ml
10 U	0,4 ml	0,05 ml
5 U	0,2 ml	0,025 ml
1 U	0,04 ml	0,005 ml

Tableau 3  
Équivalence des doses

1 U Botox (0,04 ml)	=	3 U Dysport (0,015 ml)	=	50 U Neurobloc (0,01 ml)
------------------------	---	---------------------------	---	-----------------------------

## 2.5. Délai d'installation et durée d'action

### 2.5.1. Type A

Botox ; Dysport : elle a un délai d'installation de 3–7 j sauf en injection directe intramusculaire sous contrôle de la vue [38], bien que des délais d'installation jusqu'à 14 j aient été rapportés pour le cou [68]. Sa durée d'action minimale est de 16 semaines, portée à 9–10 mois en cas d'injection directe, en cours d'intervention chirurgicale. Pour Garcia et Fulton [36], la durée d'action dépend essentiellement de la dilution, beaucoup plus courte pour des dilutions importantes (5 U/ml).

### 2.5.2. Type B

Neurobloc : son effet est rapide, en moins de 72 h, mais court, avec une durée maximale de 8 semaines chez Ramirez et al. [80] mais de moins de 3 mois pour Spencer et al. [85], les injections sont plus douloureuses qu'avec la toxine A. D'autres études sont nécessaires pour préciser les doses à utiliser et la durée réelle d'efficacité.

Lowe et al. [62] ont eux aussi noté un effet plus précoce avec la toxine B : installation en 2–3 j au lieu de 3–7 j, mais une durée moins longue : maximum 6–8 semaines avec 1000 U B et maximum 10–12 semaines avec 2000 U B au lieu d'un minimum de 16 semaines avec 20 U A observé par Carruthers et al. [24].

Ainsi on dégage une notion de dose minimale efficace pour une bonne durée dans le temps. Pour Ahn [2] il faut au moins 5–10 U de Botox par muscle, sinon la durée d'action reste courte. Elle est en moyenne de 4–5 mois.

Pour Carruthers [21] après 6–7 injections environ, la durée de l'effet est passée de 4–10 mois.

Si donc, en début du traitement, il est possible de traiter tous les 3 mois, les délais seront ensuite allongés de 6–10 mois. Il semble préférable de ne pas faire de réinjections de toxine avant un délai de 2 mois après la précédente injection.

## 2.6. Immunorésistance

Même en utilisation à doses massives pour le traitement des problèmes neurologiques, l'apparition d'anticorps ne se voit que dans moins de 5 % des cas. Il n'y a pas de résistance croisée entre les types A et B [16,55,79].

Les anticorps produits ont une action de blocage de la toxine et ne provoquent pas de réaction d'hypersensibilité.

Plusieurs facteurs favorisant l'apparition de cette immunorésistance ont été avancés :

- plus de 100 U Botox ou 300 U Dysport par séance ;
- 3 mois d'intervalle entre 2 séances ;
- réinjection de rappel précoce, 2–3 semaines après la première (technique du *Booster*) ;
- l'utilisation d'une toxine à faible activité intrinsèque, ce qui défavorise Botox. De plus, le rapport d'efficacité entre Botox et Dysport étant d'1 sur 3, pour une même efficacité, le risque antigénique est moindre pour la toxine contenant le moins de protéines [49].

Prévention : n'utiliser que la dose minimale efficace, en respectant au minimum 3 mois d'intervalle entre les injections.

## 2.7. Toxicité

La dose létale moyenne est estimée à 40 U/kg [4] soit 2800 unités Botox pour un individu de 70 kg. Un empoisonnement par injection intravasculaire ou intramusculaire aux doses utilisées dans la réjuvenation faciale (15–50 U) est hautement improbable. Cependant, en cas de problèmes, une antitoxine existe, et devrait être administrée dans les 21 h suivant l'injection de la toxine. Pour Matarasso [68] la dose maximale recommandée dans une seule session est de 300–400 unités Botox, et ne devrait pas dépasser 400 unités sur une période de 3 mois.

Pour Fagien [27] ces doses sont beaucoup trop élevées et le principe de précaution voudrait que l'on n'emploie que la dose minimale pour le résultat souhaité, et éviter de dépasser 100 unités Botox par session. Le texte de l'AMM limite à 300 U Botox et 1000 U Dysport la dose maximale à injecter par session. La marge de sécurité en utilisation cosmétique est donc grande.

	Botox	Dysport	Neurobloc
Doses létales estimées			
chez l'homme par voie I.M.	2200–3000 U Botox	6700–9000 U Dysport	130 000 U Neurobloc
Doses maximales à injecter par consultation (d'après l'AMM)	300 U Botox	1000 U Dysport	15 000 U Neurobloc

Doses létales et doses maximales autorisées pour les 3 spécialités de toxine botulique [41] Gury C. Aspects pharmacologiques et médico-économiques. In Manuel d'utilisation pratique de la toxine botulique, Ranoux D., Gury C. Ed Marseille, Solal Éditeur, 2002, pp. 13–32.

## 2.8. Technique d'injection

### 2.8.1. Préparation

Dilution/volume : la dilution se fait dans du sérum physiologique à température ambiante. L'utilisation d'eau pour préparation injectable rend les injections beaucoup plus douloureuses [89]. La dilution doit se faire par aspiration dans le flacon plutôt que par injection sous pression, car la toxine est fragile [52]. De même, il ne faut pas agiter la solution, car elle est sensible à la dénaturation de surface causée par les bulles de la mousse qui se forme.

En 1998, Fulton [35] trouvait que, pour des dilutions de Botox dans 10, 15 ou 20 ml, la réponse semblait meilleure et plus uniforme pour 10 ml, soit 1 unité pour 0,1 ml, ce qui contredisait son étude avec Garcia de 1996 [36]. La plupart des auteurs s'accordent pour la dilution recommandée par le fabricant, soit la dilution d'un flacon dans 4 ml de sérum physiologique, soit 2,5 U/0,1 ml. Cependant, on considère maintenant qu'il est préférable d'injecter le même nombre d'unités, mais dans un volume plus faible, cette plus grande

concentration favorisant un effet plus prolongé. Carruthers et Carruthers [19] n'utilisent plus qu'une dilution de 1 ml par flacon de 100 U de Botox, soit 1 U pour chaque graduation de la seringue à insuline de 0,3 ml.

Le Louarn [58] recommande une concentration de 40 U/0,05 ml, obtenue par dilution d'un flacon de Dysport dans 0,625 ml, de façon à ne pas injecter un volume qui serait supérieur à celui du muscle à traiter et qui serait de 0,2 ml de Dysport à la dilution recommandée.

De plus, il est possible de jouer sur la concentration, ce qui permet soit de diminuer le volume injecté, soit de diminuer le nombre d'unités en fonction de chaque muscle à traiter [59]. Cependant, pour des dilutions importantes, la durée d'action est très raccourcie, ce qui n'est pas acceptable pour les patients.

La toxine B est présentée sous forme déjà liquide à une concentration fixe constante de 5000 unités, ce qui correspond à 100 unités de Botox. Nous n'avons pas eu connaissance de tentatives de dilution extemporanée.

### 2.8.2. Seringue

Plusieurs seringues sont disponibles sur le marché, depuis la seringue de 1 ml à 100 graduations, celle de 0,5 ml, jusqu'à la seringue à insuline de 0,3 ml graduée en 100 divisions avec une aiguille incorporée de 30 G [32,58,59]. Plus la seringue est petite, plus la précision dans le volume sélectionné augmente, et moins on a de perte dans l'espace mort entre l'aiguille et la seringue, perte pouvant aller jusqu'à 0,07 ml pour chaque usage d'une seringue de 1 ml. Si on utilise 3 seringues, la perte sera donc de 0,21 ml, soit 40 U de Dysport ou 5 U de Botox.

### 2.8.3. Orientation de l'aiguille et point d'injection

En cas d'injection directe dans le muscle au cours d'une intervention chirurgicale, l'effet de la toxine apparaît dès 24 h au lieu de 3–5 j en cas d'injection transcutanée, sans que l'on en connaisse la raison [38].

Pour Fulton [35], en comparant des techniques d'injection perpendiculaire ou tangentielle, les meilleurs résultats ont été obtenus avec des injections dans la masse musculaire, tangentielles à la surface musculaire.

Ceci est à comparer à Fagien [30] pour qui les injections doivent être le plus superficielles possible.

### 2.8.4. Conservation

Pour Klein [52], le temps de conservation de la toxine reconstituée est encore sujet à controverse. La conservation doit se faire à une température entre 2 et 8 °C, pas plus de 4 h pour le fabricant et pour Carruthers [17]. La majorité des auteurs limitent la conservation du Botox dilué au maximum à une semaine [61], même si Edelstein et al. [26] l'utilisent encore à 2 semaines, et si Garcia et Fulton [36] décrivent la persistance d'une activité satisfaisante jusqu'à 30 j.

En pratique, 48 h semblent un délai raisonnable, ce d'autant qu'on ne peut éliminer un risque de contamination, bien que cela n'ait encore jamais été rapporté.

Pour la toxine B, le délai de conservation à température ambiante (2–25 °C) semble être d'au moins 9 mois [14,79].

### 2.8.5. Élimination des déchets

Selon les recommandations de l'AFSSPS, [1] les aiguilles, les seringues et les flacons, qui ne doivent pas être vidés, doivent être placés, après usage, dans des conteneurs adaptés, marqués « Toxine botulique » et qui devront être incinérés. Le matériel contaminé (tissu absorbant, gants, débris d'ampoules) doit être placé dans un sac intraversable et éliminé par incinération.

## 3. Bases anatomiques

La contraction des muscles de la face est responsable d'une part de la création des plis cutanés et des rides associées, d'autre part du déplacement des structures faciales superficielles : sourcils, paupières, commissures buccales. La toxine, en modifiant cette contraction musculaire, va supprimer les rides liées au mouvement. Elle va aussi permettre de modifier l'équilibre entre les muscles agonistes et antagonistes et donc de changer l'expression même des émotions ou des sentiments de la personne. Une parfaite connaissance de l'anatomie et du rôle des muscles est donc primordiale [31,88] (Fig. 1).

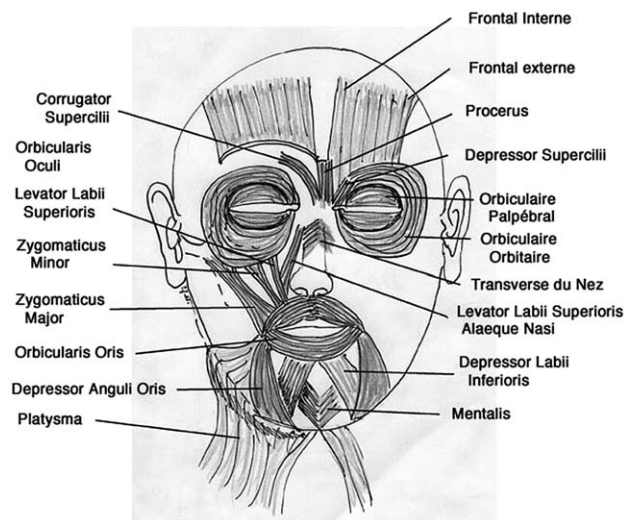


Fig. 1. Les muscles de la mimique.

### 3.1. Orbicularis Oculi

Il présente 2 portions :

- la portion palpébrale entoure les régions pré-tarsales et du septum proximal. C'est lui le muscle sphinctérien responsable du clignement et de la fermeture douce des yeux. Son antagoniste direct est le releveur de la paupière (*Levator Palpebrae*) ;

- la portion orbitaire agit en abaisseur du sourcil et sa contraction produit les plis concentriques qui partent du canthus externe : « pattes d'oie ».

La partie supéro-externe agit en partie comme un abaisseur de la queue du sourcil.

### 3.2. Depressor Supercilii

Certaines des fibres de la partie orbitaire supéro-interne agissent comme un abaisseur de la partie interne du sourcil. Ce sont ces fibres qui forment le dépresseur sus-ciliaire (Depressor Supercilii) [25]. Ce muscle s'insère sur l'apophyse montante du maxillaire, 1 cm au-dessus du tendon canthal interne, par 1 ou 2 chefs, les vaisseaux faciaux angulaires étant antérieurs au chef profond, et s'insère dans le derme 13–14 mm au-dessus du tendon canthal interne.

### 3.3. Corrugator Supercilii

Le *Corrugator* tire le sourcil vers en bas et en dedans, ce qui produit les rides inter sourcilières dites « du lion ». Parsa [74] a réalisé la vérification de l'origine anatomique du *Corrugator* au cours de liftings endoscopiques : elle est située immédiatement au-dessus du sourcil, à 2 cm en dehors de la ligne médiane, donc chez la plupart des patients sur une ligne verticale imaginaire passant par le canthus interne. Après avoir traversé la graisse sous-cutanée, il se termine dans le derme au-dessus du sourcil, au niveau de son 1/3 médian.

### 3.4. Le Procerus

S'insère entre la partie basse des OPN et le haut des cartilages triangulaires et se termine dans le derme de la racine du nez. Il est responsable des rides horizontales de la racine du nez et tire également la tête du sourcil vers en bas.

### 3.5. Frontalis

L'antagoniste de tous ces muscles abaisseurs du sourcil est le *Frontalis*. Ce vaste muscle plat couvre tout le front. Sa contraction est responsable des rides frontales horizontales. Ses fibres externes peuvent dépasser la crête temporale et leur action va provoquer l'ascension de la partie moyenne du sourcil. Cependant, il ne s'oppose pas aux fibres externes de l'*Orbicularis Oculi*, donc n'agit pas sur la queue du sourcil.

### 3.6. Zygomaticus Major

Ou grand zygomatique, a une action de traction vers en haut, en arrière et en dehors du coin de la bouche. Il s'y insère en contribuant à former le *Modiolus*, nœud de convergence des muscles élévateurs, tenseurs et abaisseurs des lèvres.

### 3.7. Les élévateurs de la lèvre

Le petit zygomatique (*Zygomaticus Minor*) agit avec l'élévateur propre de la lèvre supérieure (*Levator Labii Su-*

*perioris*) et l'élévateur commun de la lèvre supérieure et de l'aile du nez (*Levator Labii Superioris Alaeque Nasi*) comme releveur de la lèvre, mais contribue, avec le grand zygomatique, au creusement du sillon naso et labiogénien. Lors du sourire forcé, la contraction synergique des zygomatiques accentuée par la contraction de la portion orbitaire de l'orbiculaire, a des répercussions sur la zone péri-orbitaire : creusement des rides de la patte d'oie au canthus externe, exagération des rides de la portion centrale de la joue et accentuation de l'excès cutané de la paupière inférieure par élévation des tissus de la joue. Matarasso [70] montre bien les relations entre l'*Orbicularis Oculi* et le *Zygomaticus Major*.

### 3.8. Orbicularis Oris

La portion profonde, sphinctérienne, de l'orbiculaire des lèvres forme la lèvre rouge. Les faisceaux superficiels interviennent dans la mimique, forment le philtrum par décussation d'une partie des fibres et sont responsables de la formation des rides qui irradient à partir du vermillon.

### 3.9. Le Platysma

Il couvre toute la partie antérolatérale du cou, depuis l'aponévrose du pectoral et du deltoïde puis le long de la clavicule [15,44]. Ses fibres postérieures remontent en arc de cercle à convexité postérieure, passent au-dessus du gonion (angle mandibulaire) et s'insèrent en continuité avec le SMAS (système musculo-aponévrotique superficiel), au *modiolus*, avec les muscles du menton et au 1/3 antérieur de la ligne oblique mandibulaire. Ses fibres antérieures présentent dans la plupart des cas une décussation sous-mentonnière sur 1–2 cm. Cette décussation peut être totalement absente, ou bien s'étendre jusqu'au cartilage thyroïde. L'angle cervicomentonnière est déterminé en partie par cette décussation, par la présence de graisse médiane et surtout par la position plus ou moins haute de l'os hyoïde.

La contraction de ses fibres latérales abaisse les coins de la bouche.

## 4. Indications [20, 67]

### 4.1. Cicatrisation

Une étude randomisée en double aveugle, avec contrôle placebo sur des primates a montré que le relâchement musculaire induit par la toxine diminue la tension cutanée et permet une cicatrisation dans de meilleures conditions [37,84]. On peut donc espérer un meilleur résultat esthétique, ce qui devrait être démontré par une étude clinique humaine en cours.

#### 4.2. Rides du front (Figs. 2–3)

Injections du *Frontalis*, soit intramusculaires, soit sous-

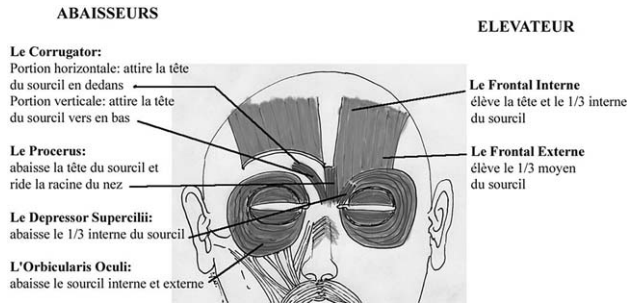


Fig. 2. Les muscles responsables des rides et plis du haut du visage.

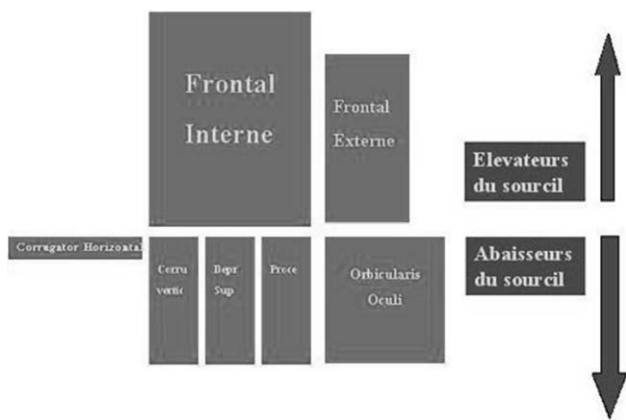


Fig. 3. Schéma des muscles agonistes et antagonistes du front. Forces relatives.

cutanées, selon que l'on désire une paralysie ou un affaiblissement du muscle. Il peut être traité de façon indépendante en interne ou en externe, sachant que la portion interne est plus fibreuse que l'externe et aura besoin de moins de toxine. Son relâchement complet peut provoquer une ptose à la fois du sourcil et de la paupière supérieure, c'est pourquoi une distance d'au moins 1 cm doit être respectée au-dessus du rebord orbitaire supérieur. On injecte en général 3–5 points par hémifront, 3–5 U Botox ou 5–10 U Dysport par point, en évitant d'injecter dans la zone située à la verticale des nerfs susorbitaires (Figs. 4–7).

#### 4.3. Sourcils et glabelle (Fig. 8)

Pour Hankins et al. [42] il faut une dose minimale de 2,5–4 unités de Botox injectée dans la masse du *Corrugator* et du *Procerus* pour obtenir une réponse complète sur les plis glabellaires [5]. Ahn et al. [3] ont obtenu une élévation moyenne de la partie externe du sourcil de 4,8 mm persistant au moins 4 mois, en injectant 7–10 unités de Botox, 10–20 unités de Dysport, dans la moitié externe de l'*Orbicularis Oculi* supérieur, en injectant au-dessus et en dehors du rebord orbitaire. L'étude de Frankel et al. [34] a porté sur l'élévation de la partie interne du sourcil, (aspect « en colère ») : la paralysie du *Procerus*, du *Corrugator* et de la portion la plus

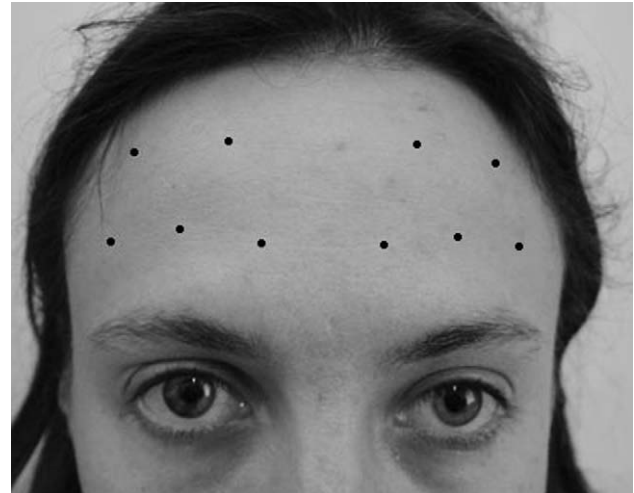


Fig. 4. Les points habituels d'injection du *Frontalis*.

interne de l'*Orbicularis Oculi* a pour résultat une élévation du sourcil interne ou moyen chez environ 50 % des patients et un élargissement de la distance inter-sourcilière chez 62 %. Pour Huang et al. [46], 5 U Botox dans la glabelle et 10 U Botox en 4 points dans chaque *Orbicularis Oculi* supérieur, le long du rebord orbitaire latéral, en dessous du sourcil, a donné des résultats satisfaisants d'élévation et d'harmonisation de la courbe des sourcils.

Pour Huilgol et al. [47], l'injection de Botox dans la glabelle (7–10 U) et la portion supralatérale du sourcil (10–14 U) a donné une faible élévation du sourcil chez 5 patientes sur 7.

Pour plus d'efficacité, Ozsoy et al. [72] conseillent de réaliser l'injection en 2 plans intramusculaires, un profond et l'autre plus superficiel, pour une meilleure diffusion (Figs. 9A, B, C, D).

#### 4.4. Pattes d'oie (Fig. 10)

Trois unités de Botox dans l'*Orbicularis Oculi* externe, ou 5 unités de Dysport, en 3 points, 1 au niveau du canthus externe, 1 de part et d'autre, en respectant une distance d'au moins 1–1,5 cm à l'extérieur du rebord orbitaire, permettent un bon lissage de cette zone [38,39]. Les injections se font en sous-cutané, le muscle étant très superficiel. Des injections trop profondes, notamment au point le plus bas, pourraient diffuser vers le grand zygomatique.

#### 4.5. Paupière inférieure

Deux unités de Botox dans l'*Orbicularis Oculi* inférieur améliorent de façon jugée modérée les rides de la paupière inférieure [33]. Cette amélioration est plus nette et s'accompagne d'une augmentation de l'ouverture palpébrale si y est associée une injection de 3–4 unités dans chacun des 3 points de la patte d'oie.

#### 4.6. Sillons naso et labiogéniens

Injecter l'élévateur commun ou le petit zygomatique ne donne habituellement que des résultats peu satisfaisants [19].



Fig. 5. Avant et après 2 séances de Dysport, *Frontalis*, *Corrugators*, *Procerus*, à 4 mois d'intervalle, 2 mois après la deuxième séance.

A et B. Au repos, noter l'aspect détendu de l'expression et la remontée des sourcils.

C et D. Contraction du *Frontalis* : disparition des plis du front et diminution de l'élévation des sourcils.

E et F. Glabellle : disparition des sillons lors de la contraction forcée.

#### 4.7. Lèvre supérieure

Pour diminuer les rides radiaires des lèvres [4], de très faibles doses, 1–3 U de Botox par hémilèvre, injectées très superficiellement, peuvent améliorer l'aspect cutané, particulièrement chez les patientes qui ont 2 ou 3 plis très marqués, résistants aux produits de comblement. Carruthers va jusqu'à injecter 1–3 U de Botox par ride, sur 2–3 rides au

maximum [19], de façon très superficielle, en augmentant progressivement les doses.

#### 4.8. Cordes platysmales

Brandt et Bellman [12] ont donné une classification des atteintes du cou liées à l'âge, avec 4 catégories en fonction de l'importance des cordes platysmales, des rides horizontales,





Fig. 6. Avant et 1 mois après injection de Dysport, 3 points de 5 U par hémifront.

La paralysie ne porte que sur le *Frontalis* supérieur : conservation de l'élévation des sourcils.

de la laxité cutanée et des bajoues. Ils injectent 3–10 U Botox tous les 1–1,5 cm le long de chaque corde, avec en moyenne un total de 50–100 U par session, pouvant aller jusqu'à 200 U.

Kane [50] avec 3 points d'injection dans chaque corde, avec une dose moyenne de 20 U de Botox, n'a obtenu que des résultats décevants, sans effet sur le relâchement cutané ou celui du bas du visage.

Pour Matarasso et al. [68], les contre-indications locales au traitement par Botox sont un excès cutané, un excès adipocytaire, des glandes sous-maxillaires hypertrophiques. Les indications sont posées pour :

- des cordes platysmales ne relevant pas de la chirurgie ou chez des patients ne désirant pas de chirurgie ;
- des cordes résiduelles après chirurgie plastique faciale ;
- des rides horizontales du cou associées aux cordes platysmales ;
- et des patients présentant une contre-indication médicale ou qui n'étaient pas prêts psychologiquement pour la chirurgie.

Trois à 5 injections de 5–10 U Botox sont réparties le long de chaque corde. À la base du muscle, juste au-dessus de la



Fig. 7. Avant et après 2 séances de Dysport, *Frontalis*, *Corrugators*, *Procerus*, à 4 mois d'intervalle, 2 mois après la deuxième séance.

Au repos, l'aspect très « soucieux » fait place à une expression beaucoup plus sereine.

clavicule, 1 ou 2 points peuvent être injectés. Le nombre total d'unités injectées par muscle varie de 50–100 unités, mais a pu aller jusqu'à 250 U. Les résultats sur 1500 patients ont montré plus de 80 % de résultats jugés bons ou excellents, les facteurs de mauvais pronostic étant la flaccidité et l'hypertro-



Fig. 8. Les points d'injection du *Procerus* et du *Corrugator*.



Fig. 9. Avant et après 2 séances de Dysport pour symétriser les sourcils : affaiblissement de la partie moyenne et externe de l'*Orbicularis Oculi*.

A et B. Au repos : bonne élévation du sourcil droit.

C et D. La correction persiste, même à la contraction du *Frontalis*. Noter l'arrondissement du 1/3 moyen des sourcils.

phie du muscle, plus que les variations anatomiques de dé-cussation sous-mentonnières.

L'indication semble donc être pour les patients les plus âgés chez qui la chirurgie est contre-indiquée, chez les patients âgés ayant déjà eu un lifting du cou et chez les patients les plus jeunes présentant des cordes platysmales fortes et dynamiques et qui ne sont pas encore candidats à la chirurgie.



Fig. 10. Points d'injection de l'orbiculaire externe.

#### 4.9. Aspect de la peau

La toxine bloque l'innervation sympathique cholinergique des glandes eccrines. On peut donc constater un aspect plus lisse de la peau qui s'ajoute à la disparition des rides [58,59,65].

#### 4.10. Selon l'âge

Blitzer et al. [9] dans une étude sur 210 sites d'injection sur 162 patients suggéraient qu'il pourrait y avoir un besoin d'augmenter les doses de toxine avec l'âge. Il semblerait que plus les patients sont âgés, moins la réponse est bonne. Des doses plus importantes seraient donc nécessaires [2,12,43,68].

#### 4.11. Associations

##### 4.11.1. Resurfacing-toxine

L'un des buts des *resurfacing* est d'effacer les rides et ridules liées au photo vieillissement, sur lequel la toxine n'a aucune action. Plus elles seront profondes, plus le risque de cicatrisation anormale est grand. L'association *resurfacing*-toxine botulique est donc logique [82], la relaxation muscu-

laire diminuant la profondeur des rides et la qualité de la peau étant déjà améliorée par la toxine. Zimblet et al. en 2001 [90] ont réalisé une étude prospective randomisée sur 10 patientes, qui ont eu un *resurfacing* par laser, un côté associé à la toxine botulique A une semaine avant le laser, l'autre non, sur le front, la glabella et les pattes d'oie. Les résultats sont meilleurs après injection de toxine, surtout sur la patte d'oie, ce qui est logique vu la finesse de la peau de cette zone. Le type de laser n'intervient pas, aucune différence n'a été notée selon que le laser était CO<sub>2</sub> ou Erbium.

Chez West et al. en 1999 [87], l'injection de Botox a été faite après le *resurfacing* au laser CO<sub>2</sub>. La correction des rides a été plus complète et de durée plus longue que chez le groupe contrôle.

Pour Fulton [35] comme pour Carruthers et Carruthers [20], les injections de toxine font partie d'un programme de réjuvenation faciale qui comprend une préparation cutanée avec vitamine A/acide glycolique, toxine botulique et peelings chimiques superficiels.

#### 4.11.2. Fillers–toxine

L'utilisation de produits de comblement pour traiter les plis d'expression est souvent décevante, soit parce que la cassure est trop profonde, soit parce que le pli se reconstitue à côté de la zone comblée [54,71,82,86]. Par ailleurs, l'affaiblissement du jeu musculaire ne permet pas toujours de faire disparaître les cassures dermo-épidermiques. Comme avec les techniques de régénération épidermiques, l'association des 2 procédés donne des résultats bien meilleurs qu'une simple addition. Il convient cependant de respecter un certain délai entre l'injection de toxine et l'injection de produit de comblement, afin de juger de l'efficacité de la toxine avant le comblement.

#### 4.11.3. Chirurgie–toxine

Les 2 techniques peuvent être associées [20,22], soit en raison de l'insuffisance d'action de la toxine, notamment pour remonter de façon importante les sourcils (plus de 3 mm) soit pour corriger les imperfections de la chirurgie (paralysie faciale transitoire post-lifting, irrégularités musculaires post section/résection des *corrugators*, facilitation de la cicatrisation dans la chirurgie de la paupière inférieure), soit pour potentialiser ou faciliter le résultat chirurgical (action sur les rides de la patte d'oie avant blépharoplastie ou lifting temporal, affaiblissement du platysma avant lifting du cou). Un délai minimum de 3 semaines après l'injection de toxine ou d'un mois après chirurgie est nécessaire, d'une part pour permettre le plein effet de la toxine, d'autre part pour être sûr que tout œdème éventuel a disparu, afin de minimiser le risque de diffusion indésirable [5].

## 5. Complications

### 5.1. Ecchymoses, œdème, saignement et douleurs

Ils sont peu fréquents, liés au volume injecté ou à une effraction vasculaire. L'application de glace pré- et post-injection est un excellent moyen de réduire les douleurs

(anesthésie due au froid), de prévenir les saignements (vasoconstriction) et les œdèmes [69]. De même, après injection, une pression peut être exercée sur la zone, mais elle ne doit pas être trop forte pour ne pas entraîner une diffusion néfaste de la toxine.

### 5.2. Migration

Il a été démontré par électromyographie de fibres isolées [11] que le potentiel de diffusion de la toxine peut aller au-delà de 3 cm du point d'injection. Cette diffusion sera augmentée si le volume injecté est important, ou en cas de saignement.

### 5.3. Ptose du sourcil

Elle est fréquente si les injections du *Frontalis* sont faites trop près du rebord orbitaire, dans la partie basse du muscle. Il est donc recommandé de ne pas injecter de toxine à moins d'1 cm du rebord orbitaire supérieur. Les patients doivent être prévenus de la persistance des rides frontales les plus basses, ce qui permet d'éviter un aspect totalement figé du front [13,69]. On peut également traiter dans le même temps le *Frontalis* et par de faibles doses les déprimeurs : *Procerus*, *Depressor Supercilii*, *Corrugators* et *Orbicularis* latéral [4,59] de façon à maintenir un équilibre, ce qui évite cette ptose mal vécue [51].

Cette complication serait plus fréquente chez les sujets âgés (plus de 70 ans) qui devraient n'avoir ici que des doses plus faibles [61].

### 5.4. Mephisto

Ou aspect « étonné » par surélévation inesthétique de la portion externe du sourcil, soit par paralysie trop importante de la fonction d'abaisseur de la portion externe de l'orbiculaire supérieur, soit par non injection de la partie externe d'un *Frontalis* très tonique. L'injection dans cette partie externe du frontal, juste en dedans ou sur la crête temporale, permet de corriger rapidement cet effet lié à la rupture de l'équilibre musculaire [6]. Les doses doivent cependant être très faibles, pour ne pas obtenir l'effet inverse, ptose marquée du sourcil.

### 5.5. Blépharoptosis

Carruthers et al. [24] ont observé sur 264 patients, 5,4 % de blépharoptosis, ce qui semble peu acceptable. Il est lié à la diffusion de la toxine, facilitée par le site d'injection : sous le sourcil dans sa partie centrale, au canthus interne, trop profondément au niveau du périoste et par le volume ou la pression d'injection. L'injection ne devrait pas se faire sur la ligne pupillaire moyenne, et rester 1 cm au-dessus du rebord orbiculaire [69]. De même, il est recommandé d'être particulièrement prudent chez les patients ayant des antécédents de chirurgie frontale, ouverte ou endoscopique, la disruption du septum orbitaire supérieur pouvant faciliter, même après des années, la migration de la toxine vers le releveur [77].

Dans d'autres études, le blépharoptosis ne semble pas lié à une action directe de la toxine sur le releveur. Il s'agit plutôt du démasquage d'un ptosis pré-existant qui était compensé par une hyperaction du *Frontalis* [66,70].

Le ptosis direct peut être efficacement traité par des collyres à la phényléphrine (néo-synéphrine, laboratoires Ciba ou Chibret ou à apraclonidine, iopidine laboratoire Alcon) Ces agents mydriatiques stimulent le muscle de Müller et permettent l'élévation normale de la paupière supérieure. Une à 3 gouttes 3 fois/j seront continuées jusqu'au retour à la normale [69].

### 5.6. Diplopie et strabisme

Ils sont extrêmement rares et ne se voient qu'en cas d'injection de trop grands volumes de toxine diluée trop près du canthus externe. Un avis ophtalmologique est indispensable pour leur traitement [36].

### 5.7. Hernies orbitaires

Apparition rapide, dès la quatrième heure et avant le cinquième jour, d'une « poche palpébrale » inférieure après injection de l'*Orbicularis Oculi* inférieur [6,73]. Elle semble due au relâchement musculaire et au démasquage de hernies graisseuses préexistantes, surtout dans le quadrant interne. Il est donc recommandé d'éviter d'injecter dans la partie inférieure de l'*Orbicularis Oculi* et de n'utiliser que de très faibles doses dans la portion pré-tarsale.

### 5.8. Paralysie unilatérale du grand zygomatique

Matarasso et Matarasso [70] ont constaté, sur 1000 patients injectés dans la région canthale externe, une paralysie unilatérale du *Zygomatikus Major* chez 3 d'entre eux. Elle est apparue vers le septième jour, sans troubles de la sensibilité, de façon unilatérale. Les troubles ont régressé spontanément et totalement en 4–6 semaines sans traitement. Pour eux, elle est due à une diffusion de la toxine, liée à sa dilution.

Cela avait déjà été rapporté par Garcia et Fulton [36] dans un cas, mais avec un volume injecté plus important dû à une dilution à 1 U/0,1 ml. Ils incriminent aussi l'association avec la chirurgie, l'injection ayant eu lieu soit pendant, soit juste après une intervention, ce qui aurait altéré l'anatomie normale.

Cette hypothèse est contestée par Fagien [30] pour qui cette complication est due à une injection trop profonde, sous l'orbiculaire. Pour lui, il convient de ne faire que des injections très superficielles dans cette zone.

### 5.9. Paralysie des lèvres

Après injection pour les plis radiaires, un aplatissement du vermillon par déroulement de l'*Orbicularis Oris* profond peut se voir et nécessiter une correction par produits de comblement. Une ptose de la partie externe de la lèvre ou une incontinence salivaire peuvent se voir [26]. De plus, la ma-

rité des patients se dit gênée par des sensations anormales, tant à la parole qu'à l'alimentation. Là aussi, il convient de n'employer que de très faibles doses, pas directement au niveau de la ligne blanche et de préférence couplées à un *resurfacing*.

De même, des injections dans le sillon nasolabial ont donné un ptosis de la lèvre [83], un apparent allongement de la lèvre supérieure [19] et une diminution de l'élévation de la lèvre au sourire, ce qui n'était pas acceptable pour les patients [7].

### 5.10. Dysphagie

La majorité des cas de réactions défavorables qualifiées de « sérieuses » enregistrées par la FDA entre 1989–1997 concernaient une dysphagie. Il semble donc préférable de limiter la quantité totale de toxine injectée dans le *Platysma*, même si Matarasso et al. [68] n'ont pas relevé de migration pour des doses pouvant aller jusqu'à 250 U.

#### 5.10.1. Cas particulier de la toxine B

Pour Marion, dans une communication personnelle qui va faire l'objet d'une publication [63] l'utilisation du Neurobloc dans des indications de spasticité s'accompagne de nombreux effets secondaires : sécheresse buccale quasi-constante, dysphagie même en cas d'injections dans le membre inférieur, asthénie marquée. Ceci confirme une observation publiée par Racette et al. en 2002 [78] avec dysphagie, faiblesse du cou, bouche sèche dans les 5 premiers jours, puis un ptosis bilatéral partiel au onzième jour, pendant 4 semaines. Ces effets à distance pourraient indiquer un effet toxique général du produit, peu noté auparavant pour la toxine A et qui reste à préciser. Ces effets à distance du point d'injection ont déjà été signalés par Lange [56,57], mais Callaway [14] suggère lui que la toxine B, à dose équivalente pour obtenir le même résultat, présenterait moins de diffusion aux muscles proches ou relativement distants.

## 6. Conclusion

Nous commençons à avoir une meilleure connaissance des phénomènes qui conduisent à l'apparence de vieillesse. Les études numérisées sur les modifications des volumes faciaux montrent que le vieillissement n'est pas linéaire et que paradoxalement, les mêmes proportions se retrouvent lors de la petite enfance et après 50 ans [76]. La prévention du vieillissement passe donc par des actions concertées, sur la peau, la graisse sous-cutanée, les volumes osseux. L'efficacité de la dénervation chimique sera probablement améliorée par une approche pharmacologique, en utilisant des agents potentialisants comme les aminoglycosides [28].

Une attitude positive devant la vie à n'importe quel âge est considérée comme un facteur primordial d'inclusion dans toutes les activités de la société [23]. La simple augmentation du nombre des années n'est plus une raison suffisante pour définir le vieillissement. Les traitements à la toxine botuli-

que, grâce à leur efficacité incomparable, bien que limitée dans le temps, doivent jouer un rôle positif dans la prévention du vieillissement.

Mais la toxine botulique est un médicament. Il doit continuer à n'être employé que par des praticiens compétents, formés à son utilisation, maîtrisant parfaitement l'anatomie de la face.

## Références

- [1] A.F.S.S.P.S. Autorisation de mise sur le marché rectificatif. Paris: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé; 2001.
- [2] Ahn KY, Park MY, Park DH, Han DG. *Botulinum* Toxin A for the treatment of facial hyperkinetic wrinkle lines in Koreans. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:778–84.
- [3] Ahn MS, Catta M, Maas CS. Temporal Brow lift using *Botulinum* Toxin A. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:1129–35.
- [4] Alam M, Dover JS, Klein AW, Arndt KA. *Botulinum* A Exotoxin for hyperfunctional facial lines. 138. 2002. p. 1180–5.
- [5] Ascher B. Lifting, 2 contributions majeures : la toxine botulique et le lipo-filling, I.M.C.A.S. Report, Editor. Paris: International Master Course in Aging Skin; 2003.
- [6] Ascher B, Klap P, Marion MH, Chanteloub B. La toxine botulique dans le traitement des rides frontoglabellaires et de la région orbitaire. *Annales de chirurgie plastique et esthétique* 1995;40:67–76.
- [7] Binder WJ, Blitzer A, Brin MF. Treatment of hyperfunctional lines of the face with *Botulinum* Toxin A. *Dermatol Surg* 1998;24:1198–205.
- [8] Blitzer A, Binder WJ. Current practices in the use of *botulinum* toxin A in the management of facial lines and wrinkles. *Facial plast surg clin North Am* 2001;9:395–404.
- [9] Blitzer A, Binder WJ, Aviv J, Keen M, Brin MF. The management of hyperfunctional facial lines with *botulinum* toxin. A collaborative study of 210 injection sites in 162 patients. *Archives of otolaryngology and head and neck surgery* 1997;123:389–92.
- [10] Borodic GE, Cozzolino D. Blepharospasm and its treatment, with emphasis on the use of *Botulinum* Toxin. *Plast Reconstr Surg* 1989;83.
- [11] Borodic GE, Cozzolino D. Pharmacology and histology of the therapeutic application of *botulinum* toxin. New York: Marcel Dekker; 1994.
- [12] Brandt FS, Bellman B. Cosmetic use of *botulinum* A exotoxin for the aging neck. *Dermatologic Surgery* 1998;24:1232–4.
- [13] Bullstrode NW, Grobelaar AO. Long-term prospective follow-up of *botulinum* toxin treatment for facial rhytides. *Aesthetic Plastic Surgery* 2002;26:356–9.
- [14] Callaway JE, Arezzo JC, Grethlein AJ. *Botulinum* toxin type B: an overview of its biochemistry and preclinical pharmacology. *Disease-a month* 2002;48:367–83.
- [15] Cardoso de Castro C. The anatomy of the platysma muscle. *Plast Reconstr Surg* 1980;66:680–3.
- [16] Carruthers A. Update on *botulinum* toxin. *Skin Therapy Letter* 1999; 4:1–2.
- [17] Carruthers A. *Botulinum* toxin type A: history and current cosmetic use in the upper face. *Disease-a month* 2002;48:299–322.
- [18] Carruthers A, Carruthers JDA. The treatment of glabellar furrows with *botulinum* A exotoxin. *Journal of dermatology and surgical oncology* 1990;16:83.
- [19] Carruthers A, Carruthers JDA. Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of *botulinum* A exotoxin. *Dermatologic Surgery* 1998;24:1189–94.
- [20] Carruthers JDA. The adjunctive Usage of *Botulinum* toxin. *Dermatologic Surgery* 1998;24:1244–7.
- [21] Carruthers JDA, Carruthers A. Treatment of glabellar frown lines with *clostridium botulinum* A exotoxin. *Dermatology and surgical oncology* 1992;18:17–21.
- [22] Carruthers JDA, Carruthers A. Special feature: Botox treatment for expressive facial lines and wrinkles. *Current Opinion in Otolaryngology and head and neck surgery* 2000;8:357–61.
- [23] Carruthers JDA, Carruthers A. *botulinum* toxin (Botox) chemodeneration for facial rejuvenation. *Facial plastic surgery clinics of North America* 2001;9:197–204.
- [24] Carruthers JDA, Lowe NJ, Menter MA, Gibson J, Nordquist M, Mordaunt J, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of *botulinum* toxin type A in the treatment of glabellar lines. *Journal of the american academy of dermatology* 2002;46:840–9.
- [25] Cook BEJ, Lucarelli MJ, Lemke BN. *Depressor Supercilii* muscle anatomy, histology and cosmetic implications. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2001;17:404–11.
- [26] Edelstein C, Shorr N, Jacobs J, Balch K, Goldberg R. Oculoplastic experience with the cosmetic use of *botulinum* A exotoxin. *Dermatologic Surgery* 1998;24:1208–12.
- [27] Fagien S. Discussion: *Botulinum* A Exotoxin for the management of platysma bands, by Matarasso S.L., Brandt F.S., Bellman, B? *Plast Reconstr Surg* 1999;103:653–5.
- [28] Fagien S. Discussion: Intra-operative injection of *Botulinum* toxin A into *Orbicularis oculi* muscle for the treatment of Crow's feet, by Jorge O. Guerrissi, M.D. *Plast reconstr surg* 2000;105:2226–8.
- [29] Fagien S. Discussion: A Classification of facial wrinkles, by Gottfried Lemperle, M.D., Ph.D., Ralph E. Holmes, M.D., Steven R. Cohen, M.D., Stefan M. Lemperle, M.D. *Plast reconstr surg* 2001;108:1751–2.
- [30] Fagien S. Discussion: treatment guidelines for *Botulinum* toxin type A for the peri-ocular region and a report on partial upper lip ptosis following injections to the lateral canthal rhytids, by Matarasso S.L., Matarasso A., Fagien S. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:215–7.
- [31] Fagien S, Brandt FS. Primary and adjunctive use of *botulinum* toxin type A (Botox) in facial aesthetic surgery: beyond the glabella. *Clinics in Plastic Surgery* 2001;28:127–48.
- [32] Flynn TC, Carruthers A, Carruthers JDA. Surgical pearl: the use of the Ultra-Fine II short needle 0,3cc insulin syringe for *botulinum* toxin injections. *Journal of the American academy of dermatology* 2002;46: 931–3.
- [33] Flynn TC, Carruthers JDA. *Botulinum* A Toxin treatment of the lower eyelid improves infra-orbital rhytides and widens the eye. *Dermatologic Surgery* 2001;27:703–8.
- [34] Frankel AS, Kamer FM. Chemical browlift. *Archives of Otolaryngology and head and neck surgery* 1998;124:321–3.
- [35] Fulton JE. *Botulinum* toxin. The Newport beach experience. *Dermatologic surgery* 1998;24:1219–24.
- [36] Garcia A, Fulton JE. Cosmetic denervation of the muscles of facial expression with *botulinum* toxin: A dose-response study. *Dermatologic Surgery* 1996;22:39–43.
- [37] Gassner HG, Sherris DA, Otley CC. Treatment of facial wounds with *Botulinum* Toxin A improves cosmetic outcome in primates. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:1948–53.
- [38] Guerissi JO. Intra-operative injections of *botulinum* toxin A into *orbicularis oculi* muscle for the treatment of crow's feet. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:2219–25.
- [39] Guerissi JO, Sarkissian P. Local injection into mimetic muscles of *botulinum* toxin A for the treatment of facial lines. *Annals of plastic surgery* 1997;39:447–53.
- [40] Gury C. Utilisation et critères de choix de la toxine botulique de type A. *Thérapeutique et pratique hospitalière* 1995;37:5–8.
- [41] Gury C. Aspects pharmacologiques et médico-économiques. In: Gury C, editor. *Manuel d'utilisation pratique de la toxine botulique*. Marseille: Solal; 2002 p.
- [42] Hankins CL, Strimling R, Rogers GS. *Botulinum* A toxin for glabellar wrinkles. Dose and response. *Dermatologic surgery* 1998;24:1181–3.
- [43] Heckmann M, Schon Hupka GJ. Quantification of the efficacy of *botulinum* toxin type A by digital image analysis. *Journal of the American academy of dermatology* 2001;45:508–14.

- [44] Hoefflin SM. Anatomy of the platysma and lip depressor muscles. A simplified mnemonic approach. *Dermatologic surgery* 1998;24:1225–31.
- [45] Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of *botulinum* toxin. *Journal of the American academy of dermatology* 2000;43:249.
- [46] Huang W, Rogachefsky AS, Foster JA. Browlift with *botulinum* toxin. *Dermatologic surgery* 2000;26:55–60.
- [47] Huilgol SC, Carruthers A, Carruthers JDA. Raising eyebrow with *botulinum* toxin. *Dermatologic surgery* 1999;25:373–5.
- [48] Humeau Y, Dousseau F, Grant NJ, Poulain B. How *botulinum* and *tetanus* neurotoxins block neurotransmitter release. *Biochimie* 2002;82:427–46.
- [49] Janckovic J, Brin MF. Therapeutic use of *botulinum* toxin. *New England journal of medicine* 1991;324:1186–94.
- [50] Kane MAC. Nonsurgical treatment of platysmal bands with injection of *Botulinum* Toxin A. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:656–63.
- [51] Keen M, Blitzer A, Aviv J, Binder WJ, Prystowsky J, Smith H, et al. *Botulinum* toxin A for Hyperkinetic facial lines: Results of a double-blind, placebo-controlled study. *Plast Reconstr Surg* 1994;94:94–9.
- [52] Klein AW. Dilution and storage of *botulinum* toxin. *Dermatologic Surgery* 1998;24:1179–80.
- [53] Klein AW. Electromyographic guidance in injecting *Botulinum* Toxin. *Dermatologic surgery* 1998;24:1184–6.
- [54] Klein AW. Skin filling. Collagen and other injectables of the skin. *Dermatologic clinics* 2001;19:491–508.
- [55] Klein AW. Complications and adverse reactions with the use of *botulinum* toxin. *Disease-a Month* 2002;48:336–56.
- [56] Lange DI, Brin MF, Warner C, et al. e. Distant effects of local injections of *botulinum* toxin. *Muscle Nerve* 1987;10:552–5.
- [57] Lange DI, Rubin M, Greene PE, et al. e. Distant effects of locally injected *botulinum* toxin: A double-blind study of single fiber EMG changes. *Muscle nerve* 1991;14:672–5.
- [58] Le Louarn C. Toxine botulique et rides faciales : une nouvelle procédure d'injection. *Annales de chirurgie plastique et esthétique* 1998;43:526–33.
- [59] Le Louarn C. *Botulinum* toxin A and facial lines: the variable concentration. *Aesthetic Plastic Surgery* 2001;25:73–84.
- [60] Lemperle G, Holmes RE, Cohen SR, Lemperle SM. A Classification of facial wrinkles. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:1751–2.
- [61] Lowe NJ. *Botulinum* toxin type A for facial rejuvenation. *Unites States and United Kingdom perspectives*. *Dermatologic Surgery* 1998;24:1216–8.
- [62] Lowe NJ, Yamaguchi PS, Lask GP, Patnaik R, Moore D. *Botulinum* toxins types A and B for brox furrows: preliminary experiences with type B toxin dosing. *Journal of cosmetic and laser therapy* 2002;4:15–8.
- [63] Marion M-H. Communication personnelle, L.a.d. *Clostridium* Editor Paris. 2003.
- [64] Marion M-H, Sheeby M, Sangla S, Soulayrol S. Dose standardisation of *botulinum* toxin. *Journal of the royal society of Medicine* 1995:102.
- [65] Markey AC. *Botulinum* A exotoxin in cosmetic dermatology. *Clin exp dermatol* 2002;25:173–5.
- [66] 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.
- [67] Matarasso A, Hutchinson OHZ. Evaluating rejuvenation of the forehead and brow: An algorithm for selecting the appropriate technique. *Plast reconstr surg* 2000;106:686–94.
- [68] Matarasso A, Matarasso SL, Brandt FS, Bellman B. *Botulinum* A exotoxin for the management of platysma bands. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:645–52.
- [69] Matarasso SL. Complications of *botulinum* A exotoxin for hyperfunctional lines. *Dermatologic clinics* 1998;24:1249–54.
- [70] Matarasso SL, Matarasso A. Treatment guidelines for *Botulinum* toxin type A for the peri-ocular region and a report on partial upper lip ptosis following injections to the lateral canthal rithids. *Plast reconstr surg* 2001;108:208–14.
- [71] Naoum C, Dassiou-Plakida D. Dermal filler materials and *botulinum* toxin. *International journal of dermatology* 2001;40:609–21.
- [72] Ozsoy Z, Gözü A, Genç B. Two-plane injection of *botulinum* toxin for the treatment of glabellar frown lines. *Plast reconstr surg* 2002;110:371–2.
- [73] Paloma V, Samper A. A complication with the aesthetic use of botox: herniation of the orbital fat. *Plast reconstr surg* 2001;107:1315.
- [74] Parsa FD. How to avoid eyelid ptosis when injecting *botulinum* toxin into the corrugators. *Plast reconstr surg* 1999;103:1564–5.
- [75] Pennock JD, Johnson PC, Manders EK, VanSwearingen JM. Relationship between muscle activity of the frontalis and the associated brow displacement. *Plast reconstr surg* 1999;104:1789–97.
- [76] Pessa JE, Zadoo VP, Yuan C, Ayedelotte JD, Cuellar FJ, Cochran CS, et al. Concertina effect and facial aging: Nonlinear aspects of youthfulness and skeletal remodeling, and why, perhaps, infants have jowls. *Plast reconstr surg* 1999;103:635–44.
- [77] Prado AC, Andrades PR. Caution in using botox in patients with previous frontal surgery. *Plast reconstr surg* 2002;109:1472–3.
- [78] 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.
- [79] Ramirez AL, Reeck J, Maas CS. *Botulinum* toxin type B (Myobloc) in the management of hyperkinetic facial lines. *Otolaryngology head and neck surgery* 2002;126:459–67.
- [80] Ramirez AL, Reeck J, Maas CS. Preliminary experience with *botulinum* toxin type B in hyperkinetic facial lines. *Plast reconstr surg* 2002;109:2154–5.
- [81] Ranoux D, Gury C, Fondarai J, Mas JL, Zuber M. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *Journal of neurology neurosurgery and psychiatry* 2002;72:459–62.
- [82] Rohrer TE. Lasers and cosmetic dermatologic surgery for aging skin. *Geriatric dermatology* 2001;17:769–94.
- [83] Sarrabayrouse MAM. Indications and limitations for the use of *botulinum* toxin for the treatment of facial wrinkles. *Aesthetic plastic surgery* 2002;26:233–8.
- [84] Sherris DA, Gassner HG. *Botulinum* toxin to minimize facial scarring. *Facial plastic surgery* 2002;18:35–9.
- [85] Spencer JM, Gordon M, Goldberg D. *Botulinum* B treatment of the glabellar and frontalis region: a dose-response analysis. *Journal of cosmetic and laser therapy* 2002;4:19–23.
- [86] Warmuth IP, Bader R, Scarborough D, Bisaccia E. Dermatologic surgery into the next millenium, part II. *Cutis* 2001;68:99–101.
- [87] West TB, Alster TS. Effects of *botulinum* toxin type A on movement-associated rhytides following CO<sub>2</sub> laser resurfacing. *Dermatologic surgery* 1999;25:295–361.
- [88] Wieder JM, Moy RL. Understanding *botulinum* toxin: Surgical anatomy of the frown, forehead and peri-ocular region. *Dermatologic surgery* 1998;24:1172–4.
- [89] Yavuzer R, Demirta Y. Painful injections with botox. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:509.
- [90] Zimble MS, Holds JB, Kokoska MS, Glaser DA, Prendiville S, Hollenbeak CS, et al. Effect of *botulinum* toxin pretreatment on laser resurfacing results: a prospective randomized, blinded trial. *Archives of facial plastic surgery* 2001;3:165–9.