



ELSEVIER

# Les comblements par l'acide hyaluronique

## Soft tissue filling with hyaluronic acid

B. Ascher <sup>a,\*</sup>, M. Cerceau <sup>b,1</sup>, M. Baspeyras <sup>c,2</sup>, B. Rossi <sup>d,2</sup>

<sup>a</sup> Clinique IENA, 11, rue Fresnel, 75116 Paris, France

<sup>b</sup> 21, rue Rémusat, 75016 Paris, France

<sup>c</sup> 45, Avenue Bel-Air, 33200 Bordeaux, France

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

### MOTS CLÉS

Rides ;  
Acide hyaluronique ;  
Implants résorbables ;  
Pharmacologie ;  
Législation ;  
Panorama ;  
Technique ;  
Effets secondaires

### Résumé

**Physiologie et pharmacologie.** - Découvert en 1934 dans l'humeur vitrée de l'œil de bœuf par Karl Meyer, l'acide hyaluronique (HA) est un polysaccharide naturel, ubiquitaire de la matrice extra cellulaire, de grande biocompatibilité, et de demi vie courte. C'est dans les années 1990, à la suite de l'utilisation du collagène, qu'il a commencé à être développé en Chirurgie Plastique et en Dermatologie, pour devenir actuellement un produit majeur dans le comblement des rides et dans le traitement des pertes de volume du visage . Souvent bien toléré, il agit « en piégeant » l'eau, et possède de fortes propriétés volumatrices . L'industrie a cherché à le produire par extraction de la crête du coq, puis surtout par fermentation bactérienne, et a augmenté sa durée de vie par « réticulation ». Mais sa fabrication industrielle, peut contenir des résidus de fabrication. Il nous paraît donc primordial de connaître le mode de production de l'HA, le réticulant utilisé, la procédure suivie, ainsi que de promouvoir l'obligation légale de publications des données de fabrication et l'obligation de réalisation d'études physico-chimiques plus objectives, à moyen et long terme.

**Au plan légal.** - La commercialisation en Europe d'un injectable est soumise à l'obtention d'un marquage CE. L'obtention du marquage CE ne signifie pas obligatoirement l'existence d'essais clinique ayant étudié de façon objective l'efficacité du produit et ses effets secondaires . Ce marquage devrait s'aligner au moins sur la législation américaine où l'autorisation de mise sur le marché d'un quelconque produit médical, nécessite l'accord de la FDA. La procédure américaine nécessite des études animales et cliniques approfondies et le signalement des effets secondaires est plus systématique et mieux centralisé. Nous avons étudiés la plus part des produits utilisés en Europe et sur le marché international, en 2004 : d'origine animale ou bactérienne, réticulés, non réticulés, volumateurs ou vecteurs de produit. Leur injection nécessite une étude approfondie des contre-indications absolues et relatives, de l'anesthésie, des différents type de dépressions à combler et de techniques indiquées, ainsi que des différents régions et tissus concernés, et des associations aux autres traitements cosmétiques. Ces produits injectables résorbables ont des effets secondaires peu gênants et surtout non durables. Mais 1 à 3% des patients présentent des réactions allergiques ; ce qui justifie la pratique du double

\* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : benjaminascher@wanadoo.fr (B. Ascher), marianne.cerceau@free.fr (M. Cerceau), martine-baspeyras@wanadoo.fr (M. Baspeyras), bernard.rossi3@wanadoo.fr (B. Rossi).

<sup>1</sup> Chirurgien plasticien.

<sup>2</sup> Dermatologue.

test, en cas de contre indication relative. Parallèlement il est souhaitable de ne pas injecter un HA sur un site ayant bénéficié d'une injection préalable d'un produit non résorbable. Il n'existe pas à ce jour suffisamment d'étude multicentriques, randomisées, en double aveugle, pour des statistiques plus précises sur les résultats et les effets secondaires, faute d'obligation légale et de centralisation efficace des données. Tous les effets secondaires sont donc à déclarer pour améliorer notre connaissance et la sécurité des injections.

**Conclusion.** - Bien que leur durée soit limitée, les HA sont, devant les collagènes, les injectables les plus utilisés. Beaucoup d'inconnues subsistent, mais les résultats obtenus dans les comblements sont nettement significatifs. Leur tolérance, leur caractère résorbable, leurs effets secondaires limités, en font des produits particulièrement plébiscités dans nos spécialités et par nos patients.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

#### KEYWORDS

Wrinkles;  
Hyaluronic acid;  
Resorbables soft tissue  
fillers;  
Pharmacology;  
Legal aspects;  
Overview;  
Technique;  
Side effects

#### Abstract

**Physiology and pharmacology.** - Hyaluronan was discovered by Karl Meyer in 1934 in the vitreous humor of cattle eye. Hyaluronic acid, (AH), is a natural polysaccharide and a ubiquitous component of the extra cellular matrix. It is largely biocompatible and has a short half life. In the early 1990's, preceded by the use of bovine collagen, AH started to be employed in the fields of Dermatology and Plastic Surgery; currently it is a major intervention product in both soft tissue augmentation and facial volume loss treatments. Often well tolerated, AH, has high water retention properties and is an effective tissue volumizer. Industry first attempted to extract AH from rooster comb, then through bacterial fermentation and succeeded in increasing its lifespan by cross linking. However, industrially produced AH can contain residues from the manufacturing process. It thus appears critical to us to be informed of the process used in manufacturing AH including the reticulant utilized. Manufacturers should be legally required to publish this data as well as to conduct physiochemical follow-up studies over the short, mid and long terms.

**Legal considerations.** - In Europe, CE marking is a prerequisite to market injectable products. However, a CE marking does not necessarily imply that the product's efficacy and side effects have been assessed objectively in clinical studies. However, this marking is expected to fall into line with the US legislation, where the marketing of any medicinal product is subject to FDA approval, based on comprehensive animal and clinical studies and on more systematic and better centralised side effect reporting.

We have examined most of the products used in Europe and internationally in 2004, whether of animal or bacterial origin, reticulated or non-reticulated, and used to restore, increase volume or as a product vector. Before injecting these products, it is essential to have a thorough understanding of their absolute and relative contraindications and anaesthetic requirements, differences between types of wrinkles to fill in and indicated techniques, differences between concerned regions or tissues, and the impact of associated cosmetic treatments. These resorbable injectable products have mild and, more importantly, short-lived side effects. However, in patients with a relative contraindication, a double test is justified, as allergic reactions are known to occur in 1 to 3% of patients. It is also advisable not to inject HA in a site previously injected with a non-resorbable product. More precise statistics on results and side effects based on double-blind randomised studies are still wanting, due to the lack of legal requirement and effective centralisation of data. Therefore, all side effects must be reported to improve our knowledge as well as the safety of injections.

**Conclusion.** - Although their duration of effect is limited, HA products are the most commonly used fillers, before collagens. Many questions have yet to be answered, but they produce very significant results in filling procedures. Both clinicians and patients praise these products for their tolerance, resorbable nature, and limited side effects.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

Les prémices des recherches sur l'acide hyaluronique (HA) débutèrent dans les dernières années du

XIX<sup>e</sup> siècle avec Portes en France (1880) et Morner à Uppsala en Suède (1884). Il fut découvert en 1934 dans l'humeur vitrée de l'œil de bœuf par Karl Meyer et John Palmer [1], analysé comme l'associa-

tion d'un acide uronique et d'un amino-glycane, il est baptisé *Hyaluronic Acid*, de « hyaloïde » (vitrée) et « uronic » de l'acide correspondant. Ses fonctions, mieux connues depuis dix ans, sont multiples dans de nombreux processus physiologiques (organisation de l'espace intercellulaire et contrôle des signaux intercellulaires) [2] et pathologiques (cancer, cicatrisation,...). Il ne s'agit donc pas d'un simple produit injectable.

Souvent bien toléré, il agit « en piégeant » l'eau, et possède de fortes propriétés volumatrices. Ainsi son utilisation en médecine s'est progressivement développée dans la chirurgie de la cataracte [3], dans la prise en charge de pathologies articulaires rhumatologiques [4], dans la prévention des brides post-chirurgicales en chirurgie abdominale [5], dans le traitement du reflux vésico-urétéral de l'enfant [6], dans le traitement de pathologies des cordes vocales [7], et dans la prise en charge des plaies [8]. C'est dans les années 1990 à la suite de l'utilisation du collagène qu'il a commencé à être développé en chirurgie plastique et en dermatologie [9-12].

## Pharmacologie

Depuis quelques années, les connaissances sur l'acide hyaluronique progressent à grands pas, comme en témoignent le nombre croissant des communications à ce sujet.

### Structure chimique de l'acide hyaluronique natif

*Sa structure chimique* : il est constitué par la répétition de disaccharides, formés d'acide D-glucuronique et d'une molécule de N-acétylglucosamine, reliés par des liaisons bêta 1-3 et bêta 1-4. La longueur de la molécule varie selon les tissus, l'espèce et l'état du tissu.

*Sa répartition universelle* : c'est un polysaccharide de très haut poids moléculaire, composant de la matrice extracellulaire du derme (50 % de l'HA du corps humain est localisé dans la peau). On le trouve également sous la même forme dans de nombreux autres tissus humains (cordon ombilical, humeur vitrée, liquide synovial...) et chez de nombreuses autres espèces (crêtes de coq, capsule bactérienne). [1]. Son invariance et sa conservation dans l'évolution expliquent sa grande tolérance [13], il n'a pas de spécificité d'espèce.

### Ses propriétés physicochimiques

C'est un gel viscoélastique : il a une partie hydrophile et une partie hydrophobe. En situation phy-

siologique, il durci par des liaisons hydrogènes et des interactions avec le solvant et l'environnement. Il s'organise en un ruban « twisting ribbon » dont la taille est variable et qui a tendance à l'expansion pour occuper tout l'espace qui s'offre à lui. Cette occupation de l'espace permet la diffusion de petites molécules (eau, électrolytes) à travers le ruban et exclut plus ou moins la diffusion des grandes molécules.

Les chaînes d'acide hyaluronique sont en mouvement permanent créant des « pores de diamètre variable » qui autorisent des vitesses de diffusion hydrodynamique différentes. Selon l'entropie locale, l'acide hyaluronique peut prendre des formes variées (alvéoles, maillage, réseau infini, ...) [1,14].

## L'acide hyaluronique et la peau

*Quantitativement important* : sur sept grammes d'acide hyaluronique présent chez un adulte, la moitié se trouve dans la peau, où les concentrations sont de 2 à 4 mg par ml dans l'épiderme, et 0,5 mg par ml dans le derme.

*Qualitativement*, dans le derme : l'acide hyaluronique a un rôle dans la formation (remplissage et organisation) des matrices des tissus conjonctifs, et sa décroissance avec l'âge a été mesurée.

Récemment, sa présence et son rôle au sein de l'épiderme a été démontrée : rôle dans la cohésion, la prolifération, la migration, la différenciation, et la régulation des kératinocytes grâce aux récepteurs CD44 et RAHMM [15], l'acide hyaluronique est un protecteur de l'épiderme, car il piège les radicaux libres et les espèces d'oxygène réactifs générés par les ultra violets [15].

*Sa durée de vie* est courte, il se renouvelle complètement en moins d'un jour au niveau de l'épiderme et d'un tiers par jour au niveau du derme [15]. Il est catabolisé par les hyaluronidases et les radicaux libres [1].

### Sa fabrication industrielle

L'industrie a cherché à utiliser l'HA pour ses propriétés visco-élastiques, son hydrophilie, sa biocompatibilité et sa non immunogénicité, dans un large champ d'application (délivrance de principe actif dans les médicaments, cicatrisation, prévention des adhérences post-chirurgicales, effet volumateur) [1,2,15-20].

Il existe trois procédés de production industrielle d'HA :

- l'extraction tissulaire à partir de crêtes de coq : on peut lui reprocher les difficultés de purification liées aux risques allergiques (dépendants

des protéines aviaires) mais aussi infectieux qui en découlent ;

- la fermentation bactérienne à partir de culture de bactéries modifiées (le plus souvent *Streptococcus equi*). Après fermentation et diverses étapes de dilution, de filtration, et de précipitation on obtient de l'HA brut. Avec cette technique, les risques reposent sur l'existence d'éventuelles toxines bactériennes et par la contamination du milieu de culture ;
- plus récent, la recombinaison de l'HA à partir de culture de *Bacillus subtilis*.

Quelque soit son mode de fabrication, l'HA doit satisfaire aux normes en vigueur publiées dans la pharmacopée européenne quatrième édition.

*Des modifications chimiques ont été élaborées pour obtenir un matériel mécaniquement et chimiquement robuste* notamment vis à vis des agents oxydants et des actions enzymatiques. Les HA modifiés ont des propriétés physicochimiques qui peuvent différer significativement de celles du polymère natif ; mais pour la plupart ils en gardent sa biocompatibilité, sa biodégradation et parfois ses propriétés pharmacologiques. Nous n'évoquerons que les réactions de réticulation, seules utilisées pour les produits injectables en chirurgie plastique et dermatologique.

- *Le principe est simple* : lier les molécules entre elles grâce à un réticulant. Plusieurs réactions de réticulation ont été décrites : selon le réticulant, le ou les groupes chimiques cibles, l'existence d'amorce protéique, ou encore selon les conditions expérimentales (notamment le pH) ; on obtient de nombreux HA modifiés. Les principaux réticulants sont des époxydes ; et les plus usités d'entre eux sont le BDDE (butanédiol diglycidyl éther), le formaldéhyde pour l'hylan A, et le vinyl sulfone pour l'hylan B ;
- *Ces produits ne sont pas dénués de toxicité* :
  - le moins toxique semble être actuellement le BDDE, qui entre dans le procédé de réticulation de nombreux HA, dont ceux des gammes Juvéderm® et Hydrafil® ;
  - le concept de fabrication NASHA, permettant l'élaboration de la gamme Restylane®, semble faire intervenir le BDDE, mais la méthode de stabilisation n'est pas publiée. Cette technologie permettrait un degré minimal de liaison entre les molécules d'HA, afin de modifier le moins possible la substance naturelle ;
  - conformément aux exigences légales que nous envisagerons plus loin, le fabriquant vérifie (par chromatographie gazeuse) que plus de 90 % du BDDE a réagi ; la teneur résiduelle en réticulant doit être inférieure à 2,2 µg. Même après purification du matériel, il semble vrai-

semblable qu'il demeure, d'une part des traces des composants dans le produit définitif, et que, d'autre part, l'HA injecté va en se dégradant re-larguer du réticulant in situ. Quel est le devenir de ces résidus ?

#### A retenir :

- polysaccharide, ubiquitaire de la matrice extra cellulaire, de grande biocompatibilité, et de demi-vie courte ;
- industriellement d'origine animale ou bactérienne ;
- industriellement, la « réticulation » augmente sa durée de vie in vivo ;
- après sa fabrication industrielle, peut contenir des résidus de fabrication ;
- il nous paraît donc primordial :
  - de connaître le mode de production de l'HA, le réticulant utilisé et la procédure suivie ;
  - de promouvoir l'obligation légale de publications des données et l'obligation de réalisation d'études physico-chimiques plus objectives, à moyen et long terme, (à distances des classifications faites par les industriels eux-mêmes, qui sont souvent encore en vigueur).

## Législation

### La situation de l'Europe

- *Dispositifs Médicaux (DM) vs Médicaments* : les produits injectables issus de l'acide hyaluronique sont classés dans la catégorie des dispositifs médicaux et non des médicaments (Tableau 1) [21,22]. En fonction de leur dangerosité potentielle, les dispositifs médicaux sont répartis en quatre différentes classes (I, IIa, IIb, III) (Tableau 2) selon 18 règles assorties d'un arbre décisionnel (Tableau 3). Les produits de classe I sont considérés comme les moins dangereux et ceux de classe III, comme les plus dangereux. Les produits injectables biodégradables, sont de classe III, alors que les produits non biodégradables sont paradoxalement de classe IIb (quand le produit comporte un vecteur résorbable (de type HA), il est de classe III).
- *La réglementation des dispositifs médicaux* qui gère nos produits injectables, est issue de la directive européenne 93/42/CEE du 14 juin 1994, qui a été transposée en droit français par la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale [23].

Tableau 1

Définition du médicament	Définition d'un dispositif médical
Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leur fonctions organique. Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas en elles même des aliments, mais dont la présence confère à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.	Tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant, à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou sont placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs.

Tableau 2

Classe	Définition de la classe
Classe I	Risque potentiel faible (instruments chirurgicaux, DM non invasifs, DM invasifs à usage temporaire.
Classe IIa	Risque potentiel modéré (DM de classe I stérile et/ou avec fonction de mesure, lentilles de contact, prothèses dentaires, DM invasifs à court terme, DM invasif de type chirurgical)
Classe IIb	Risque potentiel élevé (DM implantable à long terme)
Classe III	Risque potentiel critique (DM implantable à long terme en contact avec le cœur, les système circulatoire central ou le système nerveux central, DM implantables résorbables, implants mammaires.)

**Tableau 3** Arbre de décision pour le classement des dispositifs médicaux. La classe d'un dispositif médical entier est déterminée par les caractéristiques ou la combinaison de caractéristiques en rapport avec la destination du dispositif qui correspondent à la classe la plus élevée.

Règle n° 1	Dispositif qui ne touche pas le patient ou qui n'entre en contact qu'avec la peau intacte
Règle n° 2	Canalisation ou stockage en vue d'une administration ultérieure
Règle n° 3	Dispositifs visant à modifier la composition biologique ou chimique du sang, autres que les liquides corporels ou d'autres liquides
Règle n° 4	Dispositifs entrant en contact avec la peau lésée
Règle n° 5	Dispositifs invasifs introduits par les orifices du corps
Règle n° 6	Dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage temporaire
Règle n° 7	Dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage à court terme
Règle n° 8	Dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage à long terme et dispositifs implantables
Règle n° 9	Dispositifs actifs thérapeutiques destinés à fournir ou à échanger de l'énergie
Règle n° 10	Dispositifs actifs à usage diagnostique
Règle n° 11	Dispositifs actifs destinés à administrer ou à soustraire du corps des médicaments ou d'autres substances
Règle n° 12	Tous les autres dispositifs actifs
Règle n° 13	Dispositifs contenant une substance médicamenteuse
Règle n° 14	Dispositifs utilisés pour la contraception ou pour la prévention des maladies sexuellement transmissibles
Règle n° 15	Dispositifs destinés spécifiquement à désinfecter, nettoyer et rincer
Règle n° 16	Dispositifs non actif destinés à enregistrer les images de radiodiagnostic
Règle n° 17	Dispositifs utilisant des tissus d'origine animal ou des dérivés
Règle n° 18	Poches à sang

- **Le marquage CE des Dispositifs médicaux** : alors que les médicaments sont soumis pour leur mise sur le marché à l'obtention d'une AMM (cherté du coût, longueur et lourdeur de la procédure, études cliniques), les dispositifs médicaux sont soumis pour leur mise sur le marché européen, à

l'obtention d'un marquage CE dont le coût est variable mais moindre, et dont la procédure est allégée.

Ce marquage CE atteste de « la conformité du produit aux exigences essentielles de santé et de sécurité obligatoires » (normes NF ISO

**Tableau 4** Les normes ISO : les assurances de la qualité des entreprises et de leurs productions en général, sont régies par des normes dites ISO (établies par l'International Standard Organization). La norme ISO 9000 sert de guide pour une famille de quatre normes.

ISO 9001	Système qualité, modèle pour l'assurance de la qualité en Conception, Développement, Production, Installation, et Prestations associées
ISO 9002	Système qualité, modèle pour l'assurance de la qualité en Production, Installation, et Prestations associées
ISO 9003	Système qualité, modèle pour l'assurance de la qualité en contrôle et essais final
ISO 9004	Gestion de la qualité et éléments de système qualité

La norme NF ISO 13485 relative aux dispositifs médicaux, est l'adaptation de la norme générale ISO 9001. Elle fournit les exigences à respecter par un fabricant de D.M. pour satisfaire aux exigences réglementaires mondiales sur les systèmes de management de la qualité et pour fournir des D.M. efficaces et sécurisés.

13485 qui sont l'adaptation aux DM des normes ISO 90001) (Tableau 4), c'est à dire :

- assurance de la qualité de la conception, développement, et production du produit ;
- assurance de la qualité de l'installation et des prestations associées (ex : promotion du produit) ;
- **Procédure en vue du marquage CE** : les règles de mise sur le marché européen des dispositifs médicaux sont communes à l'ensemble des pays de l'Union Européenne, et sont liées à l'obtention du « marquage CE », qui nécessite de la part des fabricants :
  - de faire, en France une demande auprès de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) en vue de la déclaration du produit en tant que dispositif médical, et sa classification selon les dix huit règles dans une des quatre classes ;
  - de constituer un dossier sur la qualité de fabrication du produit (5NF ISO 13485, formé par : la description de la fabrication (bio compatibilité), les résultats de la vérification de la fabrication (stérilisation), la liste des matières premières, la liste des composants du dispositif médical, la documentation finale du produit (étiquetage, mode d'emploi, ...) ;
  - d'établir la conformité du produit avec les « exigences essentielles » qui sont une « référence » aux investigations cliniques (loi Huriet-Sérusclat) (NF ISO 14155-1 et NF ISO 14155-2) ;
 il y a obligation de réunir des données cliniques sur l'efficacité et les effets secondaires de ce D.M., mais qui peuvent n'être que des données de la « littérature scientifique pertinente ». L'évaluation de l'efficacité et des effets secondaires reposant sur des essais cliniques est « souhaitée » avant tout pour les dispositifs médicaux du groupe III, c'est à dire pour les injectables biodégradables que sont en particulier nos acides hyaluroniques. En

fait cette évaluation est souvent très partielle, il s'agit d'une faille dans notre législation ;

On peut conclure que les contraintes de mise sur le marché d'un dispositif médical sont avant tout en rapport avec ses normes de fabrication, et que l'évaluation de son efficacité et de ses effets secondaires sont beaucoup moins stricte que pour un médicament. [24]. Cependant il faut noter que la délivrance du marquage CE est temporaire, souvent de trois ans, ce qui souligne l'intérêt de la matéro-vigilance ;

- rôle de l'organisme notifié : pour les Dispositifs médicaux de types II et III, c'est un organisme dit notifié qui est en charge de toutes ces vérifications. En France, cet organisme est le G-MED (Groupement pour l'évaluation des Dispositifs Médicaux).
- **La matéro-vigilance** est intégrée à la directive européenne et transcrite en droit français [25], mais il n'existe pas de politique européenne commune. Elle est assurée en France par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) ;
  - elle oblige le fabricant, les utilisateurs (y compris le praticien ayant constaté l'effet secondaire) ou les tiers ayant eu connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers, de déclarer cet incident à l'AFSSAPS et précise que s'en abstenir est puni de quatre ans d'emprisonnement et de 75 000 euros d'amende [26] ;
  - elle donne lieu facultativement à un signalement par le fabricant, les utilisateurs ou les tiers ayant eu connaissance d'une réaction nocive et non voulue, d'un dysfonctionnement de ce dispositif médical [24,27].

**A retenir :**

- la commercialisation en Europe d'un injectable est soumise à l'obtention d'un marquage CE ;
- l'obtention marquage CE ne signifie pas obligatoirement l'existence d'essais clinique ayant étudié de façon objective l'efficacité du produit et ses effets secondaires à court moyen et long terme ;
- la loi oblige les professionnels (médecins et fabricants) à déclarer à l'AFSSAPS *les effets secondaires graves* et leur « conseille vivement » de signaler au même organisme les autres effets secondaires constatés après utilisation de ces injectables.

**La situation aux États-Unis**

L'autorisation de mise sur le marché américain d'un quelconque produit médical, nécessite l'accord de la FDA. La procédure est plus lourde que le marquage CE. Elle nécessite des études animales et cliniques approfondies. Le signalement des effets secondaires est plus systématique et mieux centralisé.

D'autres produits injectables (collagène) étant depuis les années 1980, utilisés de façon courante aux États-Unis, la FDA a récemment autorisé la mise sur le marché de l'acide hyaluronique comme produit de comblement des rides sous deux formes : en décembre 2003 pour Restylane® et en avril 2004 pour l'Hylaform® [24].

**Les différents produits disponibles**

Ce chapitre présente par ordre alphabétique les produits disponibles en Europe, au jour de la rédaction de cet article (cf. Tableaux 5 et 6).

**Les acides hyaluroniques réticulés (liste alphabétique)****D'origine animale**

- **HYLAFORM®** (Lab. Genzyme, Distribué par Inamed Aesthetic, Marquage CE en 1995, Autorisation FDA en avril 2004) : issu de la crête de coq, sa réticulation est chimique, et ne présente pas selon la documentation du laboratoire de résidu protéique, mais selon la littérature il existerait quelques traces [28]. Il se présente sous trois formes : **HYLAFORM FINELINE®**: faiblement réticulé, se-

ringue de 0,55 ml, aiguille de 32G 1/2 ; **HYLAFORM®** : réticulation plus forte, seringue de 0,55 ml, aiguille de 30G 1/2 ; **HYLAFORM PLUS®**: réticulation la plus importante, seringue de 0,55 ml, aiguille de 27G.

**Réticulés d'origine non animale**

Issues de la fermentation bactérienne

- **BEAUTY GEL®** (Lab. Rofil Médical International, Distribué par Philoderm, Marquage CE, pas d'accord FDA) : sa réticulation est chimique, et la documentation du laboratoire ne précise pas la présence de résidu protéique. Il se présente sous deux formes : **BEAUTY GEL®**: réticulé, trois seringues de 1 ml, aiguille de 30G1/2 ; **BEAUTY SPHERE®** : Association acide hyaluronique et de dextran.
- **HYALUDERM®** (Lab. LCA pharmaceutical, Distribué par LCA pharmaceutical, Marquage CE, Pas d'accord FDA) : il se présente sous la forme : **HYALUDERM®** : très faiblement réticulé, seringue de 1 ml, aiguille de 30G.
- **HYDRAFILL®** (Lab. Cornéal, Distribué par Inamed Aesthetic, Marquage CE en 2002, pas d'accord FDA) : sa réticulation est chimique, et ne présente pas selon la documentation du laboratoire de résidu protéique. Il se présente sous trois formes : **HYDRA FILL grade 1®**: faiblement réticulé, deux seringues de 0,6 ml, quatre aiguilles de 30G1/2 ; **HYDRA FILL grade 2®**: réticulation plus importante, deux seringues de 0,6 ml, quatre aiguilles de 27G1/2 ; **HYDRA FILL grade 3®** : réticulation encore plus importante, deux seringues de 0,8 ml, deux aiguilles de 27G1/2.
- **JUVEDERM®** (Lab. Cornéal, Distribué par LE.A. derm, Marquage CE en 2000, pas d'accord FDA) : sa réticulation est chimique, et ne présente pas selon la documentation du laboratoire de résidu protéique. Il se présente sous cinq formes : **JUVEDERM 18®** : faiblement réticulé, seringue de 0,6 ml, aiguille de 30G1/2 ; **JUVEDERM 24®**: réticulation plus importante, seringue de 0,6 ml, aiguille de 27G1/2 ; **JUVEDERM 30®**: réticulation plus importante, seringue de 0,6 ml ou 0,8 ml, aiguille de 27G ; **JUVEDERM 24 HV®** : viscosité plus importante et réticulation proche de celle du Juvéderm 30®, seringue de 0,8 ml, aiguille de 30G1/2 ; **JUVEDERM 30 HV®** : viscosité et réticulation

Tableau 5 Les différents acides hyaluroniques (liste alphabétique).

Biorevitalisation Acide hyaluronique non réticulé	Implants Acide hyaluronique Réticulé	Vecteur Acide hyaluronique faiblement réticulé
<b>Origine animale</b> • Achyal® • Ial System®	<b>Origine animale</b> • Game Hylaform 1. Hylaform Fine Line® 2. Hylaform® 3. Hylaform plus®	
<b>Origine fermentation bactérienne</b> • Hyaluderm® • Juvelift® • Game Mac Dermol 1. Mac Dermol Bio® 2. Mac Dermol S® • Restylane Touch Line® • Revitacare®	<b>Origine fermentation bactérienne</b> • Game Beauty Gel 1. Beauty Gel® • Game Hyaluderm 1. Hyaluderm® • Game Hydra Fill 1. Hydra Fill 1® 2. Hydra Fill 2® 3. Hydra Fill 3® • Game Juvederm 1. Juvederm 18® 2. Juvederm 24® 3. Juvederm 30® 4. Juvederme 24 HV® 5. Juvederme 30 HV® • Game Mac Dermol 1. Mac Dermol R® • Game Matridur 1. Matridur® 2. Matridex® (HA + Dextrans) • Game Restylane 1. Restylane Fine Line® 2. Restylane® 3. Perlane® 4. Restylane Sub-Q® • Rofilan Gel 1. Rofilan Hylan gel® 2. Reviderm Intra® (HA + Dextrans)	<b>Origine fermentation bactérienne</b> • DermaLive® (AH + hydrogel acrylique) • DermaDeep® (AH + hydrogel acrylique)

plus importante, seringue de 0,8 ml, aiguille de 30G1/2.

- **MAC DERMOL®** (Lab. Orgève, Distribué en France par la « Centrale des Peeling », Marquage CE, pas d'accord FDA) :

sa réticulation est chimique, et la documentation du laboratoire ne précise pas la présence de résidu protéique.

Il se présente sous la forme de :

MAC DERMOL R®: faiblement réticulé, seringue de 0,6 ml, aiguille de 30G1/2.

- **MATRIDUR®** (Lab. bioPolymer GmbH, Distribué en France par Florelle, Marquage CE, pas d'accord FDA) :

sa réticulation est chimique, et la documentation du laboratoire ne précise pas la présence de résidu protéique.

Il se présente sous deux formes :

MATRIDEX®: faiblement réticulé, seringue de 1 ml ;

MATRIDUR®: association acide hyaluronique et de dextran, seringue de 1 ml.

- **ROFILAN®** (Lab. Rofil Médical International, Distribué par Rofil Médical International, Marquage CE, pas d'accord FDA) :

sa réticulation est chimique, et la documentation du laboratoire ne précise pas la présence de résidu protéique.

Il se présente sous deux formes :

ROFILAN hylan gel® : faiblement réticulé, seringue de 1 ml ;

REVIDERM INTRA® : association acide hyaluronique et de dextran.

- **RESTYLANE®** (Lab : Q-Med, Distribué : Q-Med, Marquage CE en 1996, Accord FDA en 2003) :

sa réticulation est chimique, et ne présente pas selon la documentation du laboratoire de résidu protéique, mais pourrait selon la littérature comporter quelques traces protéiques [28].



**Tableau 6** Les acides hyaluroniques réticulés (liste alphabétique).

Game	Produit	Origine	Seringue	Aiguille
<i>Marquage CE</i>				
<i>Approbation FDA</i>				
• Hylaform <b>1995</b> oui (2004)	Hylaform Fine line® Hylaform® Hylaform Plus®	Crêtes de coqs	0,4 ml 0,75 ml 0,75 ml	32G 30G 27G
• Beauty Gel  oui non	Beauty Gel®  Beauty Sphère® (AH+Dextran)	Fermentation bactérienne	1 ml	30G1/2
• Hyaluderm  oui non	Hyaluderm® (AH faible- ment réticulé)	Fermentation bactérienne	1 ml	30G
• Hydra fill  oui non	Hydra Fill 1®  Hydra Fill 2® Hydra Fill 3®	Fermentation bactérienne	0,6 ml  0,6 ml 0,8 ml	30G1/2  27G1/2 27G1/2
• Juvederm  <b>2000(France)</b> non	Juvederm 18®  Juvederm 24® Juvederm 30® Juvederm 24 HV® Juvederm 30HV®	Fermentation bactérienne	0,6 ml  0,6 ml 0,8 ml 0,8 ml 0,8 ml	30G  27G1/2 27G 30G1/2 30G1/2
• Mac Dermol  oui non	Mac Dermol R®	Fermentation bactérienne	0,6 ml	30G1/2
• Matridur  oui non	Matridex® (AH+dextran)  Matridur®	Fermentation bactérienne	1 ml  1 ml	
• Rofilan  oui non	Rophilan Hylan Gel®  Reviderm intra® (AH+dextran)	Fermentation bactérienne	1 ml	
• Restylane  <b>1996(Suède)</b> oui (2003)	Restylane Fine Line®  Restylane® Perlane® Restylane SubQ®	Fermentation bactérienne	0,4 ml  0,7 ml ou 0,4 ml 0,7 ml 1 ml	31G  30G 27G trocart

Il se présente sous trois formes :  
 RESTYLANE FINE LINE® : 200 000 part./ml, seringue de 0,4 ml, aiguille de 31G ;  
 RESTYLANE®:100 000 part./ml, seringue de 0,4 ml et 0,7 ml, aiguille de 30G ;  
 PERLANE® : stabilisé, 10 000 part./ml, seringue de 0,7 ml, aiguille de 27G.

### Les produits volumateurs

- **RESTYLANE®** (Lab : Q-Med, Distribué par Q-Med, Marquage CE en 2004, Pas d'accord FDA).  
 RESTYLAN SUB Q® : sa réticulation est chimique. Il ne présente pas selon la documentation du laboratoire de résidu protéique et son taux de

stabilisation serait identique à tous les produits Restylane, ne différant que par la taille et le nombre des particules. Le produit est mis dans une seringue de 2 ml, injecté avec une canule mousse de 18 ou 16 G.

### Les produits non réticulés (liste alphabétique)

Utilisés avant tout en mésothérapie.

#### Les gammes d'origine animale

- **ACHYAL®** (Lab : Tetec-Meiji Farma, Distribué : Filorga, Marquage CE, pas d'accord FDA) ;  
 acide hyaluronique non réticulé.

- **IAL SYSTEM<sup>®</sup>** (Lab Fidia Spa, Abano, Italie. Distribué en France par Inamed, Marquage Ce, pas d'accord FDA) ;  
seringue de 0,6 et 1,1 ml, aiguille 30G.

### Les gammes issues de la fermentation bactérienne

- **HYALUDERM<sup>®</sup>** (Lab : LCA Pharmaceutical, Distrib.: LCA Pharmaceutical, Marquage CE, pas d'accord FDA) ;
- **JUVELIFT<sup>®</sup>** (Lab. Cornéal, Distribué par LEA. Derm, Marquage CE en 2004, pas d'accord FDA) : seringue de 0,55 ou 1 ml, aiguille de 30G1/2.
- **MAC DERMOL** (Lab : Orgève, Distrib par la « Centrale des Peelings », Marquage CE, pas d'accord FDA) :  
il se présente sous deux formes :  
MAC DERMOL S<sup>®</sup> : acide hyaluronique non réticulé.  
MAC DERMOL BIO<sup>®</sup> : association d'acide hyaluronique non réticulé et de chondroïtine sulfate.
- **RESTYLANE TOUCH LINE<sup>®</sup>** : (Lab : Q-Med, Distribué : Q-Med, Marquage CE, pas d'accord FDA) :  
seringue de 0,5 ml, aiguille de 30G.  
Nouvelle présentation : Restylane VITAL<sup>®</sup>, seringue de 1 ml, modification du P.M.
- **REVITACARE<sup>®</sup>** (lab. Revitacare Biorevitalisation, Distribué par Revitacare, Marquage CE 2004) :  
flacon avec 4 ml d'AH, à diluer dans un flacon de 10 ml de polyvitamines.

### Les acides hyaluroniques vecteurs (liste alphabétique)

- **DERMADEEP<sup>®</sup>** : (lab. Biocristal France, Distribué par DERMA Tech, Marquage CE en 1999, pas d'accord FDA).  
Association de 40 % d'hydrogel acrylique (particule de 80-110 µm) et de 60 % d'acide hyaluronique faiblement réticulé (issu de la fermentation bactérienne), seringue de 1,2 ml, aiguille de 26G1/2.
- **DERMALIVE<sup>®</sup>** : (lab. Biocristal France, Distribué par DERMA Tech, Marquage CE 1998 en, pas d'accord FDA).  
Association de 40 % d'hydrogel acrylique (particule de 45-65 µm) et de 60 % d'acide hyaluronique faiblement réticulé (issu de la fermentation bactérienne), seringue de 0,8 ml, aiguille de 27G1/2.

## Techniques d'injection

### La première consultation

C'est la consultation la plus importante :

- elle précise la demande du patient, l'informe sur la procédure, sa durée, les résultats prévisibles, les risques et effets secondaires, la possibilité de retouches, le délai entre les injections ;
- elle permet de rechercher des antécédents de traitements ou de pathologie faciale, des contre indications (CI) aux injection d'HA.

### CI absolues

- zones déjà injectées avec un produit non résorbable, ou récemment traitée ;
- allergie vraie à l'acide hyaluronique ;
- poussée d'herpès évolutive, grossesse, allaitement.

### CI relatives

- pathologie allergique : asthme, dermatite atopique, rhinite pollinique, urticaire chronique, œdème de Quincke, anesthésie avec allergie à la lidocaïne, à l'œuf de poule ou au poulet ;
- pathologie auto-immune : maladie de Crohn, RCH, diabète insulino-dépendant auto-immun, polyarthrite rhumatoïde, thyroïdite d'Hashimoto, maladie de Basedow, sclérodermie, lupus, périartérite noueuse, spondylarthrite ankylosante ;
- pathologie granulomateuse type BBS ;
- antécédents d'angines récidivantes associées à un RAA ou à une endocardite d'Osler (Réaction de sensibilisation publiée pour le Restylane<sup>®</sup>, mais ceci permet de penser que tout HA peut produire une réaction de même type) [55] :
  - *En cas de pathologies auto-immunes, allergiques, ou granulomateuse, en poussé*, il ne faut vraisemblablement pas faire d'injection. Si la pathologie est bien stabilisée, après un double test négatif, une injection peut être réalisée ;
  - *En cas d'allergie à l'œuf ou d'antécédents d'angine récidivantes compliquées*, un double test est indispensable et le choix du produit important.
- prise de médicaments type anti-inflammatoires non stéroïdiens, anti-agrégants plaquettaires, anti-vitamine K, héparine, immunosuppresseurs ;
- antécédents esthétiques et psychologiques : un sujet insatisfait de façon chronique des injecta-

bles ou des autres traitements esthétiques, sera probablement à nouveau déçu par l'HA. Chez un patient très inquiet du devenir in vivo des différents produits biodégradables et des effets secondaires de ces injections, il est recommandable de faire, si on décide de l'injecter, un double test avant les injections :

- lors de cette consultation, deux documents sont à remettre et à faire signer : le consentement éclairé et le devis. Il est recommandé de ne réaliser aucune injection lors de la première consultation.

Les photos avant traitement, qui *sont obligatoires*, seront réalisées durant cette séance. La séance d'injection doit être différée d'au moins quinze jours.

### Préparation cutanée

Aucune préparation particulière, aucune prémédication ne sont nécessaires avant la réalisation d'injection. Aucun test n'est nécessaire, sauf chez un patient présentant des contre indications relatives. Dans ce cas on réalisera un double test.

### Le double test

Il se réalise comme pour le collagène : deux injections intradermiques de 0,1 ml d'un HA sur la face antérieure d'un avant bras, faites à quinze jours d'intervalle, et lues *par le praticien* à J3 et six semaines. Une réaction normale est une papule blanche, toute réaction colorée ou prurigineuse, même un simple érythème persistant, est considérée comme un test positif. Seuls deux tests négatifs permettent l'injection des rides [29].

### L'injection elle-même

#### Anesthésie

Pour une injection au niveau des sillons nasogéniens, de la glabellle, des autres rides superficielles, l'application, au mieux sous occlusif, d'Emla® (lab. Astra Pharmaceuticals), une heure à une demi heure avant l'injection est suffisante. Pour une injection labiale, il est souhaitable de faire une anesthésie tronculaire des nerfs sous orbitaires et mentonniers, car les injections dans ces régions sont douloureuses. Pour injecter sous la muqueuse de la lèvre, ou avant de réaliser un bloc tronculaire, on peut s'aider d'une vaporisation de lidocaïne. L'« anesthésie verbale » est également fondamentale : parler doucement au patient tout au long du traitement pour le rassurer [29].

### Comblement des rides et des sillons

Le patient étant en position demi assise, on repère les veines de la région, et on dessine les rides et sillons, au crayon dermatographique. La peau doit être désinfectée et indemne de tout maquillage.

- *L'injection type : le sillon naso-génien, avec une ride et un plis en avant :*

Le produit doit être injecté avec une aiguille de 27G 1/2 pour les HA fortement réticulés type Perlane® ou Juvéderm HV 30®, et une aiguille de 30G1/2 pour les HA réticulés, type Restylane® ou Juvéderm HV 24®.

Deux techniques sont possibles, la *technique linéaire rétro traçante* : la totalité de l'aiguille est introduite dans le centre de la ride, et le produit est injecté en retirant doucement l'aiguille. Des « filets » ou « fins cylindres » de 10 mm sont alors réalisés. Jointifs, ils formeront une ligne unique qui soulèvera la cassure épidermique.

D'autres utilisent la technique de la *multi-puncture* : des injections multiples jointives sont positionnées en série le long de la ride ou du sillon. Ces points rapprochés vont former une ligne continue. L'injection dans le derme moyen se fait à 30° sur un patient allongé, le biseau de l'aiguille tourné vers le haut, le contour de l'aiguille doit être visible sans blanchiment. Ne pas sur-corriger [29].

- *Les suites immédiates* : l'injection terminée il faut comprimer les points qui saignent pendant quelques secondes, et mettre une crème « anti-bleus » ou cicatrisante et un pack froid, pendant cinq minutes. Le massage modéré permet l'intégration aux tissus voisins. Il sera renforcé et poursuivi en cas de sur-correction ou de blanchiment, jusqu'à la disparition de ces stigmates. Si après un premier passage, la correction est insuffisante, en refaire un autre rapidement, car l'œdème peut masquer les ridules restantes. Inviter le patient à vous revoir systématiquement 21 à 45 jours plus tard pour une éventuelle retouche. Parfois un passage plus superficiel avec un produit de la même gamme moins réticulé, comme Juvéderm 18® ou Restylane fine line®, injecté avec une aiguille de 31G, peut améliorer le résultat en surface.
- *Élimination et conservation des produits* : la seringue, l'aiguille et tout reste de produit non utilisé doivent être jetés juste après la séance de traitement. L'aiguille est jetée dans un collecteur rigide approprié. L'étiquette de traçabilité est collée dans le dossier, son double est remis au patient avec la date d'injection, de même que l'ordonnance, la feuille de recommandation, et le rendez-vous systématique pour

contrôle 15-45 jours. La plupart des HA se conservent à une température modérée : 2 à 25°, soit dans réfrigérateur, soit le plus souvent à température ambiante.

- **Particularité au niveau du sillon naso-génien (Fig. 1 et 2) :** seule sera traitée par l'HA, la ride ou cassure épidermique, due pour une part aux contractions des muscles sous-jacents, et pour une autre part au vieillissement extrinsèque (tabac, soleil, pollution,...). Cette injection ne traite en aucun cas la ptose des parties molles. Il est important d'en prévenir les patients, et de leur expliquer que le geste qui remonte les parties molles de la joue verticalement comme le ferait un lifting, estompant le replis et diminuant le plis, ne produit qu'un résultat dû à la traction et non à l'injection.

Dans ce cas, le replis ne peut être véritablement traité par l'HA, car à ce niveau le produit n'est que faiblement volumateur.

En cas de plis naso-génien important, la reposition chirurgicale du tiers médian du visage et de la joue et l'augmentation volumétrique par implants solides (type PTFE) ou injectables (type greffes adipocytaires) seront beaucoup plus appropriés. L'HA ne constitue qu'une solution par-



**Figures 1 et 2** Sillon et ride naso-géniens. Seule la ride ou cassure épidermique sera traitée par l'AH. Le sillon dépendant de la ptose des parties molles de la joue ne sera pas traitée. Une injection à son niveau aggraverait le plis (1).

Résultat à six mois, après injection de Juvederm 24HV® (iconographie M. Baspeyras) (2).

tielle et temporaire. De plus l'injection de l'HA se fera au niveau de la ride et en dedans d'elle. Une injection en dehors majorerait le volume du replis et donc aggraverait le plis [30].

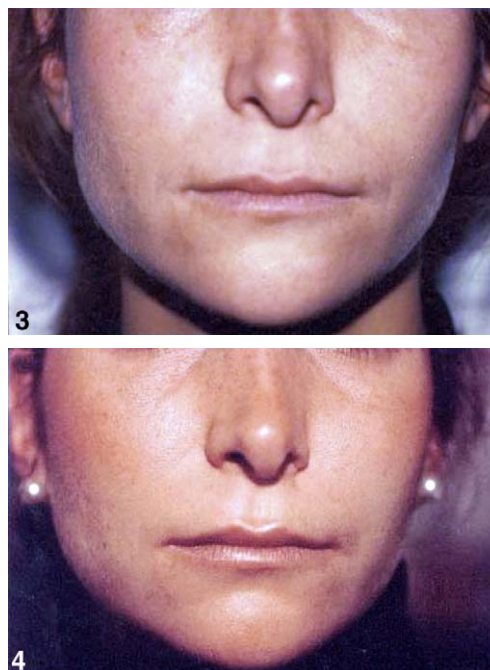
Particularités selon les tissus :

- **Ridules :** les HA faiblement réticulés sont les produits de choix. Ils sont injectés dans le derme superficiel avec une aiguille de 31G, dont le biseau est placé vers le bas, en se méfiant de sur corrections fréquentes, surtout dans la région de la paupière inférieure et de la patte d'oie, à l'origine de nodules transitoires (cf. section 6. effets secondaire, réactions immédiates).
- **Plis et cicatrices :** à l'inverse des ridules, les HA fortement réticulés sont, au niveau des plis les produits de choix. Ils sont injectés dans le derme profond, voir dans l'hypoderme, avec une aiguille de 27G1/2. Mais leur présentation en seringues de 1cc est inadaptée, si l'effet de remplissage recherché doit être important. Les cicatrices d'acné déprimées, fortement indurées, et sur peau atrophique, sont difficiles à traiter par ces produits peu cohésifs. En revanche, des cicatrices linéaires, souples, peu déprimées, indépendantes des actions musculaires, sont souvent et durablement bien traitées. Un travail récent indique que l'HA injecté dans une cicatrice chéloïde ou hypertrophique, en diminuerait son caractère prurigineux et douloureux, et sa potentialité de récurrence [31].
- **Les contours et les zones ridulées :** avec le vieillissement, les contours moins définis de la mandibule, du menton et l'aspect flétri, ridulé des joues et des pommettes, peuvent bénéficier des AH sous forme d'injection en « éventail » ou en « nappage ». Dans l'injection en éventail, l'aiguille de 27 ou 30 G est introduite à la périphérie de la zone à modeler. Un premier cylindre est introduit en rétrotraçante, l'aiguille n'est pas retirée mais ré-orientée. L'éventail réalisé, permet de couvrir une large zone en réduisant le nombre de piqûre et la quantité de produit. Dans l'injection en « nappage » une aiguille de même type est introduite toujours à la périphérie de la zone, mais les cylindres réalisés sont ici parallèles entre eux et distincts de 5 à 10 mm. Une autre série de cylindres parallèles est réalisée à 60° ou 90° de la première, à des niveaux légèrement différents, puis éventuellement une troisième. Cette technique est également performante pour le sillon labio-génien, ou « plis d'amertume ».
- **Les pertes de volumes :** les lipoatrophies faciales, principalement des pommettes, des sillons naso- et labio-géniens, et des encoches mandibulaires, nécessitent un remplissage volumétri-

que. Les HA sont moins volumateurs que la graisse, et d'autres injectables lentement ou non résorbables, comme les acides poly lactiques (New-Fill<sup>®</sup>) ou les gels de polyacrylamide (type Aquamid<sup>®</sup>, ou Bio-Alcamid<sup>®</sup>). Le seul HA volumateur, récemment introduit sur le marché, et ayant une homologation CE, est le Restylane SUB-Q<sup>®</sup> de la gamme Restylane (des laboratoires Q-Med). Ce produit, fait de particules de haut poids moléculaire, est élaboré comme tous les produits de la gamme, selon le procédé NASHA. Il présente, suivant l'information du laboratoire, un taux de stabilisation identique à tous les produits Restylane<sup>®</sup>, ne différant que par la taille et le nombre des particules. Sa concentration est de 1000 particules de gel par ml, contre 10.000 pour le Perlane<sup>®</sup>, 100.000 pour le Restylane<sup>®</sup>, et 500 000 pour le Restylane Touch Lline<sup>®</sup>. Le produit se présente en seringue de 2 ml, est injecté avec une canule mousse peu traumatique de 18 ou 16G, et est déposé en injection rétro-traçante, sous forme de plusieurs petits cylindres, dans les plans profonds (sous cutanés profonds, hypodermiques, sus ou sous musculaires, et sus périostés). Une étude canadienne multicentrique prospective sur 52 patients, à propos du remodelage esthétique des contours de la face atteste à titre préliminaire, de l'efficacité et de la sécurité du produit. Mais des études à plus long terme sont nécessaires.

Particularités selon les localisations :

- **Les lèvres (Figs. 3 et 4) :** Les HA réticulés sont recommandés lors de la première injection, mais les fortement réticulés sont fréquemment utilisés. L'anesthésie tronculaire est fortement recommandée. Un gel de tétracaïne peut préalablement être appliqué sur une muqueuse asséchée.
- **Pour la lèvre rouge,** il s'agit plus d'un remodelage que d'un traitement des rides ; deux traitements existent, ils se complètent souvent dans la même séance :
  - **l'ourlet :** c'est le traitement de choix, lors d'une première séance. Il modèle le contour ou vermillon, séparant la lèvre rouge de la lèvre blanche. Pour la lèvre supérieure, l'aiguille est introduite, au dessus de la commissure dans le canal de l'arc de Cupidon. Certains pincet la lèvre entre le pouce et l'index pour plus de stabilisation de l'injection. Une série de rétro-traçantes traite tout l'ourlet. Toute irrégularité sera massée. Les crêtes phyltrales seront alors souvent injectées.
  - **le volume :** la projection de la lèvre rouge peut être renforcée en injectant le produit :



Figures 3 et 4 (3) Perte de volume des lèvres.  
(4) Résultat à huit mois avec Restylane<sup>®</sup> (iconographie B. Ascher.).

ou à la jonction lèvre sèche-lèvre humide, ou devant la muqueuse du sillon gingival, en regard des incisives [32]. Normalement, seule la partie centrale (1/3 ou 2/3 médian) doit être injectée, le biseau tourné vers l'intérieure de la lèvre, en se méfiant de la perte fréquente de naturel. L'injection doit restée sous muqueuse ; son placement dans le muscle génère des hématomes et diminue la durée du résultat. La lèvre inférieure naturellement plus volumineuse, n'est souvent traitée qu'au niveau de son ourlet, et à minima au niveau de la lèvre rouge [33,34].

- **Pour la lèvre blanche :** seules les rides verticales ou radiaires, non hyperkinétiques, dues à l'élastose, seront de bonnes indications, et principalement celles qui jouxtent la lèvre rouge, gênant le maquillage. Une lèvre fortement ridulée, sera au mieux traitée par les méthodes abrasives (laser, peeling, dermabrasion), l'HA ne traitant que les ridules restantes. Une injection d'HA sur une promaxillie ou une proalvéolie supérieure provoqueront facilement un « bombé » disgracieux, tout comme lors de l'injection d'une lèvre rouge constitutionnellement très mince, dans ces cas il est préférable de récuser la demande [30].

L'œdème post-injection est constant, pendant deux à sept jours. Il produit des asymétries fugaces, majorées par l'anesthésie. Bien prévenir le

patient que le résultat immédiat n'est pas le résultat final. Quinze à 21 jours plus tard une asymétrie persistante pourra être corrigée.

- *La glabeller* : les rides glabellaires sont avant tout hyperkinétiques, d'origine musculaire. Le traitement de choix est la toxine botulique. Mais en cas de contre indications à la toxine, de refus du patient, l'injection initiale d'HA peut être envisagée. Il faut expliquer au patient que le sous sol musculaire n'étant pas traité les résultats peuvent être peu durables, et qu'une ptose associée des parties moles et des sourcils est plus du ressort de la chirurgie. La peau est souvent épaisse, les sillons épais, les HA réticulés sont nécessaires et/ou les HA fortement réticulés, voire le Restylane SUB-Q® ; tous sont à injectés dans les plans sus-périostés. Attention le derme superficiel est fragile, car peu vascularisé ; comme pour le collagène le risque de nécrose existe, en cas de surcorrection dans ce plan [35].
- *La patte d'oie et la paupière inférieure* : la peau est fine, le réseau veineux superficiel développé, et les rides par contraction du muscle orbiculaire dominantes. Il convient donc de n'injecter que des HA faiblement réticulés après un repérage soigneux des veinules. Au mieux comme pour la glabeller, l'injection d'HA se fera 15 à 30 jours après les injections de toxine botulique [36] sur les ridules persistantes, ou isolément si le patient refuse les injections de toxine ou a des rides non radiaires. Des nodosités transitoires souvent blanches sont fréquentes, le massage post injection, à répéter plusieurs jours est systématique dans ce cas ;
- *Les localisations extra-faciales* : les rides horizontales du cou, le décolleté, ne sont pas bien traités par les HA isolés ; il est préférable pour les estomper de les associer à d'autres traitements de surface (traitant également les taches, les couperoses, et la texture cutanée) : peelings légers, lasers non ablatifs, associations mésothérapiques. Les rides des mains ne sont pas une indication réelle, leur traitement fait appel aux volumateurs (greffes de graisse), et aux abrasifs (peelings) ;
- *La mésothérapie* : Elle utilise surtout les HA non réticulés d'origine animale (comme Mac Dermol®) ou bactérienne (comme Restylane Touch Line®, Juvelift®, Achyal®, IAL-system®). Si cette technique est connue tant au niveau du corps que du visage depuis 50 ans [37], il faut attendre ces cinq dernières années pour la voir utilisée les HA. Mais à ce jour, aucune étude randomisée n'a été publiée d'une part, et d'autre part, beaucoup

de ces techniques mésothérapiques utilisent des mélanges ou association de produits, si bien qu'il semble difficile d'attribuer un résultat à un seul produit. Cette technique a pris le nom de « mésolift » au niveau du visage. Il faut lui préférer le nom de revitalisation de la peau par « méso éclat » [38]. La plus part des auteurs proposent un mélange de polyvitamines, d'anti-radicalaires et de vasodilatateurs, associé à de l'HA non réticulé, en de quatre à huit séances au rythme d'une toutes les trois semaines. D'autres utilisent les HA souvent isolément [39,40]. Les injections se font avec des aiguilles de 30G 1/2 en « nappage », ou en « maillage » (retro traçantes horizontales et verticales), à la seringue ou avec un pistolet injecteur ;

- *Les associations* :
  - *aux autres injectables* : il est possible, et même dans certaines indications, souhaitable d'associer des HA de viscosité ou réticulation différente (un HA réticulé en profondeur et un HA plus faiblement réticulé en superficie). On peut aussi associer un HA à du collagène. En revanche il n'est recommandé d'associer sur un même site un produit injectable résorbable à des injectables lentement ou non résorbables. En pratique cependant, les patients changent souvent de praticiens, ignorent les noms des produits qu'ils ont reçus, et les dossiers cliniques ne sont pas communiqués. Il faut donc remettre aux patients un dossier avec les dates et les étiquettes des produits injectés pour éviter des associations délétères ;
  - *à la toxine botulique* : au niveau de la glabeller, et des pattes d'oie, elle est recommandée dans un cas sur trois [36]. La plupart des auteurs recommandent un délai de 15 jours, mais en pratique beaucoup associent les deux techniques dans le même temps [41]. Sommers [42] insiste sur l'intérêt de cette association dans les rides péribuccales, avec des micro doses de toxine. Cette association nous semble facilement générer des effets secondaires (cf. article Toxine botulique et associations). Nous avons publiés en 2002 [36], une étude préliminaire sur l'association Dysport®-Hylaform® sur les pattes d'oie et la glabeller de 20 patients. 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 sourcilières verticales non hyperkinétiques. Nous

avons observés les mêmes résultats sur l'association Botox®-Restylane®(43). J. Carruthers et A. Carruthers confirment en 2003 l'intérêt de l'association aux HA de la toxine respectivement sur Botox®-Hylaform B®, puis sur Botox®-Restylane® [43,44] ;

○ *aux autres traitements de surface et à la chirurgie :*

La chirurgie reste le meilleur traitement dans les zones de ptose (cutanée, musculaire et graisseuse). Cependant, dans les régions qu'elle n'améliore pas, comme les zones péri-orificielles (orbite, bouche), ou les zones de ridules, les traitements abrasifs, quand ils sont possibles, sont recommandés en première intention. Mais si le patient trouve ces méthodes trop invasives, s'il préfère attendre, les injectables prennent toutes leur place, et en particulier les résorbables. Lorsqu'une association traitement abrasif-injection est prévue, les injections se feront quelques semaines ou mois plus tard. Les HA servent dans ce cas non seulement à traiter ces zones, mais également à les entretenir à distance.

## Effets secondaires

Les deux produits biodégradables les plus utilisés actuellement sont le collagène et l'acide hyaluronique. Comme le collagène, et bien qu'ils soient biodégradables, les HA ont des effets secondaires. Face à une complication, il faudra la reconnaître et la traiter, si possible la prévenir et enfin la déclarer.

### Les réactions immédiates

Pendant l'injection ou immédiatement après peuvent apparaître :

- un *érythème* (Fig. 5), il semble plus fréquent avec les acides hyaluroniques qu'avec le collagène,
- un *saignement léger* au niveau de certains points d'injection, surtout en péri-buccal ou au niveau des commissures labiales (Fig. 6),
- un *œdème*,
- des *ecchymoses* punctiformes,
- une *douleur*, un *prurit*, une *sensibilité* de la peau au point de piqûre,

ces réactions immédiates disparaissent généralement en 72 heures, sans séquelles ; pour certains auteurs, elles seraient dues à une mauvaise préparation de la peau [45]. Ces effets secondaires immédiats sont assez fréquents, en particulier



Figures 5 et 6 L'érythème semble plus fréquent avec les AH que le collagène. Réaction inflammatoire générale et érythémateuse locale, résolutive en huit jours (5) (iconographie B. Ascher). Saignement en certains points (6). (iconographie M. Baspéyras).

l'érythème qui est observé de manière presque constante et rarement rapporté de manière systématique, mais retrouvé lors de l'interrogatoire ; son caractère très transitoire et bénin explique que pour certains, il est considéré comme quasi normal.

*Comment les éviter :* leur prévention et leur traitement repose sur la prise de granules homéopathiques (Apis®, Arnica®), de l'emploi de crèmes à la vit K1 de type Auriderm OX® (Labo Auriiga) immédiatement après l'injection, l'application immédiate de crème dermocorticoïde ou Epithéliale HA®, lab. Sensibio (Bioderma), d'un pack froid, ou d'eau thermale. Pour certains auteurs [29] le respect des contre indications (aspirine et anticoagulants, arrêtés au moins quatre jours) et surtout une bonne technique permettrait de les éviter.

Lors de l'injection des lèvres, un œdème inflammatoire et sensible peut apparaître en moins de

12 heures, et persister deux à sept jours. Sa disparition est facilitée par l'emploi de dermocorticoïdes. Il ne s'agit pas d'une réaction d'hypersensibilité retardée et la restitution ad integrum est habituelle [46].

- des *papules* ou de *fines lignes blanches* le long de la ride, une *nodosité* palpable ou visible, traduisent une faute technique : le produit a été injecté trop superficiellement, ou a été mal choisi (l'emploi d'un produit trop concentré ou trop réticulé pour cette correction superficielle).

*Comment les éviter* : un massage immédiat et vigoureux, répété plusieurs jours, permet d'étaler le produit, cependant certaines papules peuvent persister plusieurs mois.

- une *pigmentation bleue grisâtre*, linéaire, indolore a été décrite après injection d'acide hyaluronique, cette pigmentation disparaît habituellement en trois à six mois, mais peut durer un an ; elle contre indique toute nouvelle injection sur le site tant qu'elle n'a pas disparu complètement.

*Comment l'éviter* : son mécanisme est encore inconnu. Il n'y a pas de traitement et seul le maquillage avec des produits contenant du jaune permet de la masquer. L'érythème, ecchymoses ou la pigmentation grisâtre se cachent par des produits couvrants ; il faut se souvenir que le vert cache le rouge et que le gris et le violet sont masqués par le jaune : les principaux produits sont Color Control® (Lab. Cosmodex) Couvrance® (Lab. Avène), Derma-blend® (Lab. Vichy), et Unifiance® (Lab. Roche Posay) (Fig. 7 et 8).

- *l'insuffisance de correction* nécessite une retouche de 15 à 45 jours ;
- la *sur-correction* avec visibilité de l'implant peut durer au delà de un an.

*Comment les éviter* : employer la quantité minimale efficace, pour un résultat correct et naturel. Masser avec une crème hydratante et demander à la patiente de le faire pendant les jours qui suivent.

### Les complications semi-retardées

Elles surviennent dans les jours qui suivent l'injection.

- des *abcès* aux sites d'injections liés à une mauvaise désinfection préalable.
- des *hématomes* [45] en nappe apparaissent dans les heures qui suivent l'injection, plutôt localisés en péribuccal, ou multiples lors de pratique de mésothérapie notamment au niveau jugal.

*Comment les éviter* : une compression immédiate, l'application de froid les limitent. Ces hématomes peuvent durer plus de huit jours.



Figures 7 et 8 Une pigmentation bleue grisâtre, linéaire, indolore a été décrite après injection d'acide hyaluronique. Cette pigmentation disparaît habituellement en trois à six mois, mais peut durer au delà de un an. Elle contre-indique toute nouvelle injection sur le site tant qu'elle n'a pas disparu complètement. Son mécanisme est encore inconnu. Il n'y a pas de traitement et seul le maquillage avec des produits contenant du jaune permet de la masquer. (iconographies M. Baspeyras (7) et P. Micheels (8)).

- une *asymétrie faciale* non durable (gênant la correction, notamment labiale), due à la pratique d'une anesthésie tronculaire.
- des *paresthésies*, des *risques d'allergie* à l'anesthésique local sont très rares.

### Les complications retardées

Elles peuvent apparaître un ou plusieurs jours après l'injection.

Ces réactions sont localisées aux sites d'injections, et de différents types. Elles ont été décrites avec les deux types de produits résorbables que sont le collagène bovin et l'acide hyaluronique [47-53].

Il s'agit :

- d'*érythème* parfois intense et induré,



- de *granulomes non spécifiques* érythémato-violacés,
- de *folliculites* indurées,
- de *pseudokystes et nodules* [45,54].

Ces réactions sont considérées comme aussi fréquentes avec les collagènes que avec les HA.

Elles apparaissent une à quatre semaines après les injections (mais de cas plus tardifs ont été décrits avec le collagène).

Elles peuvent apparaître lors de la première injection mais aussi après n'importe quelle injection ultérieure (Fig. 9).

*Comment y remédier* : leur traitement doit être instauré le plus rapidement possible. Dès l'apparition d'un érythème, un dermocorticoïde associé à une corticothérapie orale seront prescrits pour 15 jours. La restitution ad integrum est habituelle, mais elle peut demander quelques mois. Certains praticiens ont proposé l'incision des ces lésions ou leur ponction pour accélérer leur guérison, mais le risque de cicatrice est alors plus important [45].

Ces réactions locales retardées sont classées en deux types : immunologiques et non immunologiques.

*Les réactions immunologiques de type hypersensibilité retardée*, sont médiées par les lymphocytes T, spécifiques de l'antigène présent dans la préparation. Cette réponse immune spécifique serait due à la présence de différentes protéines (résidu aviaire, bactérie, impureté, ). Lors de l'injection intradermique une réaction type hypersensibilité se produit avec prise en charge de l'antigène par les cellules de Langerhans ou les macrophages, présentation de l'antigène aux cellules immunocompétentes et induction chez des patients prédisposés de la production de lymphocytes T spécifiques de l'antigène. C'est la réaction d'hypersensibilité retardée classique.



**Figure 9** Des nodules peuvent apparaître une à quatre semaines après les injections.

Ils peuvent apparaître lors de la première injection mais aussi après n'importe quelle injection ultérieure (iconographie M. Baspeyras).

*Les réactions locales non immunologiques, à type de granulomes à corps étranger* (Fig. 10 et 11) mettent en jeu des cytokines inflammatoires produites par les cellules phagocytaires lors de l'injection du produit. Ces réactions non spécifiques provoquent un infiltrat autour de l'implant. D'autres réactions inflammatoires non spécifiques ont été décrites avec l'acide hyaluronique et seraient secondaires à la présence de résidus de réticulation ou de stabilisation voire des contaminants des implants.

De rares cas de nécrose ont été décrits, en particulier au niveau de la glabelle avec l'emploi de collagène (Zyplast®) [35]. Aucune étude n'a publié à ce jour de nécrose après injection d'HA.

- *L'insatisfaction des patients*, il faut se méfier des sujets au profil psychologique inadapté à comprendre en détails les possibilités et les limites de ces produits, des patients non satisfaits chroniques.

Au total, les produits injectables résorbables ont des effets secondaires peu gênants et surtout non durables, qui en font des produits très sûrs.

Des effets secondaires plus graves ont été rapportés en cas d'injections de produits résorbables sur le site d'une injection préalable de produit non résorbable. Il s'agit de granulomes, dont le traitement est souvent partiel et difficile [55], il faut donc proscrire toute injection de produit lentement résorbable sur un site préalablement traité avec un produit, ou non résorbable. En effet, les granulomes ainsi déclenchés, sont, non seulement durables et particulièrement difficiles à traiter, mais leur responsabilité sera rattaché à la dernière injection. Cette dernière faisant office de « révélateur », c'est elle qui sera mise en cause.

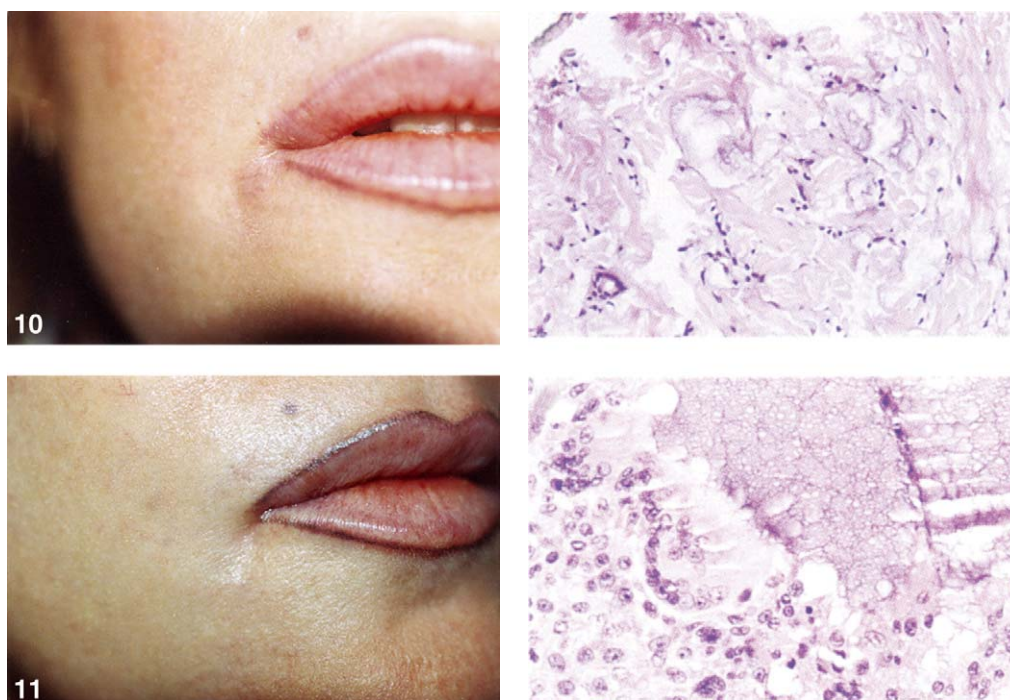
## La déclaration des complications

Toute complication grave mettant en jeu la vie du patient est à déclarer sous peine de condamnation.

Pour les autres complications, il est de notre devoir de praticien de les déclarer non pas que la loi nous y oblige, mais pour améliorer notre connaissance des produits et leur sécurité d'utilisation.

Cette déclaration se fait :

- auprès de l'AFSSAPS : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) ; Laurent CORTEEL 143/147, boulevard A.-France, 93285 Saint-Denis cedex, Tel.: 01 55 87 36 97 ;
- auprès de notre assureur, si l'injection a été faite par nos soins. Vérifier que notre RP couvre ces injections ;
- auprès de VIGIPIL, (site tenu par des dermatologues français qui collige l'ensemble des complications après traitement médical esthétique) ou [martine-baspeyras@wanadoo.fr](mailto:martine-baspeyras@wanadoo.fr) ;



**Figures 10 et 11** Un cas de granulome à corps étranger, chez une patiente ayant eut une injection de Restylane® en 2002, dont l'aspect fluctue avec les menstruations, et est parfois bleuté. Biologie : anticorps négatifs, test intradermique négatif. Traitement : injection de quelques gouttes de hyaluronidase, et disparition du cordon en quelques jours. (iconographies P. Micheels) .Restylane® et Hylaform® semblent présenter des effets secondaires accrus, et parfois prolongés. Ceci n'est du qu'à leur ancienneté d'utilisation, au fait que les laboratoires correspondants publient plus de résultats et de données de matérieo-vigilance, car ils sont avec le Juvederm®, actuellement les plus injectés.

#### A retenir :

- les effets secondaires des HA sont peu gênants et surtout non durables ;
- ne pas injecter un HA sur un site ayant bénéficié d'une injection préalable d'un produit non résorbable ;
- tous les effets secondaires sont à déclarer pour améliorer notre connaissance et la sécurité des injections.

## Discussion

### Durabilité

Comme pour le collagène bovin (type Zyplast®), ou les autres produits injectés au même niveau dermique, les résultats immédiats, dus à l'action volumétrique et aux réactions mécaniques inflammatoires semblent satisfaire patients et injecteurs [45,46,56,57]. Mais qu'en est il de la durabilité ? Lemperle [24], note une disparition clinique des HA après quatre mois, et retrouve des traces histologiques de résidus d'AH à neuf mois. Narins et al. [52] trouve sur 138 patients une durabilité clinique su-

périeure du Restylane® par rapport au Zyplast® à six mois, avec des effets secondaires de fréquence égale. Piacquadio et al. [58] trouvent sur 177 patients traités par Hylaform® 44 % de corrections cliniquement persistantes à six mois, et 8 % à 12 mois ; cependant il note que le résultat dépend de la technique, du volume, et du niveau d'injection. Bes [59] analyse le Juvederm30® sur 49 patients injectés J0 et M6 et évalués à douze mois : 45 % des patients ont été estimés avec un meilleur score à douze mois, qu'à six mois. Bergeret- Galley [54] utilisant les gammes Restylane® et Juvederm®, évalue la durabilité des HA faiblement réticulés de trois à six mois, des HA réticulés standards de six à neuf mois, et des HA fortement réticulés de douze à quinze mois.

Tous ces auteurs [52,54,58,59] notent que la satisfaction des patients est supérieure à leur propre estimation clinique.

À notre sens un consensus est en faveur :

- d'un contrôle après injection à trois ou six semaines, avec éventuellement des retouches ;
- et d'une première réinjections à six mois, qui en fonction des conditions techniques et locales (zones à traitées, état des tissus), et du vécu des patients, peut être poursuivi tous les six à quinze mois.

## Effets secondaires

Les AH sont considérés comme des produits à effets secondaires peu gênants et non durables, cependant 1 et 3,5 % des patients injectés présentent des réactions inflammatoires. Ce pourcentage n'est pas loin des 4 % d'allergie retrouvés avec le collagène bovin. [60]. Lowe [61] et al. retrouvent une réaction inflammatoire prolongée à deux HA, le Restylane® et l'Hylaform®, survenant chez cinq patients ayant eut des injections répétées ; sur ces cinq patients testés, quatre présentent un test cutané positif. Micheels [62] trouvent huit patients présentant ce type de réaction avec une sérologie positive.

Ces données corroborées par Pons Guiraud [29,45,50] justifient la pratique du double test, en cas de contre indication relative ; et la pratique d'une sérologie devant toute dyschromie persistante. Seuls deux tests négatifs permettent l'injection des rides. Ces effets secondaires semblent diminués avec l'amélioration des techniques et des produits (moins de traces protéiques, amélioration des productions bactériennes comme dans le cas du Restylane®) [63].

## Les insuffisances des données de la littérature

Il n'existe à ce jour, pas assez d'étude multicentriques, randomisées, en double insu, pour avoir des statistiques plus précises sur les résultats et les effets secondaires. Ceux-ci, faute d'obligation légale et de logistique de collection centralisée (comme c'est le cas pour les prothèses mammaires en Silicone) ne sont pas suffisamment communiqués.

Les études des laboratoires n'ont pas toutes les mêmes critères d'analyse : certains rapportent les effets secondaires au nombre de seringues vendues, d'autres au nombre de patients injectés. [24].

En Europe notamment, les déclarations à la matéro-vigilance ne sont pas assez systématiques. Cependant il existe un paradoxe : Restylane® et Hylaform® semblent présentés des effets secondaires accrus, et parfois prolongés. Ceci n'est du qu'à leur ancienneté d'utilisation et au fait que les laboratoires correspondants publient plus de résultats et de données matéro-vigilance, car ils sont avec le Juvederm®, actuellement le plus injectés.

À ce jour seul Q-Med publie un rapport annuel mondial sur le Restylane®. Ces rapports devraient au mieux être obligatoires et réalisés par des autorités compétentes indépendantes.

## Conclusion

La plus part des HA utilisés en 2004 ont été passés en revue. Certains produits font des apparitions fugaces sur le marché qui par ailleurs voit régulièrement des nouveautés apparaître. Citons le Hyalite® (Lab. Mentor), présentant une double réticulation, qui permettrait une meilleure résistance à la dégradation. [64], et le Dermaperline® (Lab. Biocristal, France) présentant un quart d'HA et trois quarts de poudre de nacre. Le produit est en cours d'investigation.

Dans tous les cas une connaissance approfondie de la pharmacologie et des résultats cliniques indiscutables sont nécessaires avant de choisir d'injecter un HA, comme tout autre injectable.

Il est souhaitable d'éviter surtout sur un même lieu d'injection, les mélanges, résorbables et non résorbables, mais il est possible d'utiliser deux résorbables de gammes différentes. Une enquête minutieuse des antécédents et des traitements antérieurs est primordiale.

Il est temps que, comme le carnet de santé, la loi impose un carnet de « santé-beauté » dans lequel les différents traitements esthétiques seraient consignés en détail. C'est dans cette optique qu'il faut tenir un dossier avec les dates et les étiquettes des produits injectés, et en remettre un double au patient.

Néanmoins, bien que leur durée soit limitée, le collagène et les HA restent les produits les plus utilisés et les plus plébiscités. Beaucoup d'inconnues subsistent, mais les résultats obtenus sont nettement significatifs. Leur tolérance et leur caractère résorbable, en font des produits à effets secondaires limités. De plus, comme la toxine botulique qui modère l'activité des muscles, les HA par leur action de stimulation dermique (néocollagénèse et prolifération fibroblastique), pourraient jouer un rôle préventif dans le vieillissement cutané. Quoiqu'il en soit, les HA prennent une place croissante incontestable dans la recherche de l'implant idéal, immunologiquement inerte, lentement biodégradable, agissant au mieux par comblement et augmentation de volume.

## Références

- [1] Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. J Biol Chem 1934;107:629-34.
- [2] Abatangelo G, Weigel P. New Frontiers in Medical Sciences: Redefining Hyaluronan. Amsterdam: Elsevier; 2000.
- [3] Goa KL, Benfield P. Hyaluronic acid. Review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophthalmology, and its therapeutic potential in joint disease and wound healing. Drugs 1994;47:536-66.

- [4] Adams ME. An analysis of clinical studies of the use of crosslinked hyaluronan, Hylan, in treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993;20(Suppl. 39):16-8.
- [5] Johns DB, Kiorpes TC, Rodgers KE, Dizeruga GS, et al. *Fertil Steril* 1997;68:137.
- [6] Lockgren G, Wahlin N, Skololenberg E, Stenberg A. Long term follow up of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicourethral reflux. *J Urol* 2001;166(5):1887-92.
- [7] Chan RW, Titze IR. Viscosities of implantable biomaterials in vocal cord augmentation surgery. *Laryngoscope* 1998;108:725.
- [8] Chen YJ, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *J Wound Care* 1999;89:435-42.
- [9] Larsen NE, Pollac CT, Reiner K, Leshchiner E, Balazs EA. Hylan Gel biomaterial : dermal and immunologic compatibility. *J Biomed Mater Res* 1993;9:1129-34.
- [10] Olenius M. The first clinical study using a new biodegradable implant for the treatment of lips, wrinkles and fold. *Aesth Plast Surg* 1998;22:97-101.
- [11] Duranti F, Salti G, Bovani B, Calanda M, Rosati ML. Injectable hyaluronic acid for soft tissue augmentation. *Derm Surg* 1998;24:1317-25.
- [12] Piacquadio D.-Hylan Gel. a new substance foe soft tissue augmentation. American Acad. of Dermat. 51<sup>st</sup> Ann. Meeting, Dec. 5-10, 1992, San Francisco CA.
- [13] Yui N, et al. Inflammation responsive degradation of crosslinked hyaluronic acid gels. *J Controlled Release* 1992;22:105-16.
- [14] Barbucci R, et al. New Frontiers in Medical Sciences: Redefining hyaluronan. In: Amsterdam: Elsevier; 2000. p. 203-12.
- [15] Prestwich GD, Marecak DM, Marecek JF, Vercruysse KP, Ziebell MR. Controlled chemical modification of hyaluronic acid: synthesis, applications and biodegradation of hydrazide derivatives. *J Controlled Release* 1997;53:99.
- [16] Laurent TC, Helling K, Gelotte B. Cross-linked gels of hyaluronic acid. *Acta Chem Scand A* 1964;18:274-5.
- [17] Kuo JW, Swann DA, Prestwich GD. Chemical modification of hyaluronic acid by carbodiimides. *Bioconjugate Chem* 1991;2:232-41.
- [18] Laurent TC. The Chemistry. Biology and Medical Applications of Hyaluronan and its Derivatives Wenner-Gren International Series. In: Vol. 72. London: Portland Press; 1998.
- [19] Kazuaki K, et al. Hyaluronic acid: separation and biological implications. *J Chromatogr* 2003;B797:347-55.
- [20] Balazs EA, Denlinger JL. Clinical uses of hyaluronan. The biology of hyaluronan. Wiley. Chichester. Ciba Found Symp 1989;143:65-280.
- [21] Code de la santé publique(Partie Législative) Article L5111-1.
- [22] Code de la santé publique(Nouvelle partie Législative) Article L5111-1.
- [23] Code de la santé publique([www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)) Code de la Santé Publique *Livre II* : Dispositif médicaux et autres produits et objets réglementés dans l'intérêt de la Santé publique. *TITRE 1<sup>ER</sup>* :Dispositifs médicaux. *Articles L.5211-1 et suivants*.
- [24] Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *AesthPlastSurg* 2003;27:354-66.
- [25] Code de la santé publique(Partie réglementaire-Décrets en Conseil d'Etat) Article R665-48.
- [26] Code de la santé publique(Nouvelle partie Législative) Article L5461-2.
- [27] Code de la santé publique(Partie Réglementaire-Décrets en Conseil d'Etat) ArticleL665-50.
- [28] Manna F, Dentini M, Desideri P, et al. Comparative chemical evaluation of tow commercially available derivative of hyaluronic acid (hylaform<sup>®</sup> from rooster combs and Restylane<sup>®</sup> from steptococcus) used for soft tissue augmentation. *JEur Acad Derm Vener* 1999;13:183-92.
- [29] Pons-Guiraud A. Matériaux de comblement : techniques et effets indésirables. *EMC Dermatologie Cosmétologie* 2004;1:59-74.
- [30] Coleman Moriarty K. In: Hyaluronic acid and others fillers. In botulinum toxin in facial rejuvenation. Mosby; 2004. p. 105-17.
- [31] Reinmüller J. Hyaluronic Acid. *Aesth Surg J* 2003;23:309-11.
- [32] Belhauari L, Bailly JY, Gassia V, Costagliola M. Rajeunissement des lèvres : gestion des indications. *J Med Esth et Chir Dermatol* 2003;Vol. XXX:29-34.
- [33] Bousquet M, Agerup B. Restylane lip augmentation : european experience. *Opérative techniques in oculoplastic. orbital and reconstructive surgery* 1999;2(4):172-6.
- [34] Zbili M. Classification des lèvres et protocoles thérapeutiques. *J Med Esth et Chir Dermatol* 2004;Vol. XXXI:17-24.
- [35] Cucin RL, Berek D. Complications of injectable collagen implant. *Plast Reconst Surg* 1983;71:731.
- [36] Ascher B, Wibault-Collange C. Botulinum toxin (Dysport<sup>®</sup>) and hyaluronique acid (Hylaform<sup>®</sup>) association in the lines treatments. A preliminary evaluation. In *Inamed aesthetics news*. November 2002, n° 1.
- [37] In: Pistor M, editor. Paris: MALOINE; 1964.
- [38] Le Coz J. Revitalisation du visage. In :traité de mésothérapie. In: Masson; 2004. p. 234-5.
- [39] De Goursac C. le mesolift : une approche progressive de la rétraction cutanée. *J Med Esth et Chir Dermatol* 2003;Vol. XXX(n° 117).
- [40] Tordjman M. Rajeunissement cutané du décolleté par mésothérapis. *JMed Esth Chir Dermat* 2003;118:111-8.
- [41] Coleman Moriarty K. Other solutions. Combinations treatments. In : botulinum toxin in facial rejuvenation. In: Coleman Moriarty K, editor. Mosby; 2004. p. 128-9.
- [42] Sommer B, Sattler G. Cosmetic indications according to anatomic region. In: Botulinum toxin in aesthetic medicine. Berlin, Vienna: Blackwell science; 2001.
- [43] Carruthers JDA, Carruthers A, Maberley D. Deep resting glabellar rhytides respond to BTX-A and Hylan B. *Dermatol Surg* May 2003;29(5):539-44.
- [44] 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 rytides in adult female subject. *Dermatol Surg* 2003;29(8):802-9.
- [45] Pons-Guiraud A. Actualisation des effets secondaires des produits de comblement. *Nouv Dermatol* 2003;22:205-10.
- [46] Hoffman C. Schuller-Petrovic S,soyer HP,Kerl H, Adverse reactions after cosmetic lip augmentation with permanent biologically inert implant materials. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:100-23.
- [47] Barr R, Stegman SJ. Delayed skin test reaction to injectable collagene implant (Zyderm).The histopathologic comparative study. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:652-8.
- [48] Charriere G, Bejot M, Schnitzler L, Vikle G, Hartmann DJ. Reactions to a bovine collagen implant. Clinical and immunologic study in 705 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1203-8.
- [49] Clark DP, Hanke CW, Swanson NA. Dermal implants;safety of products injected for soft tissue augmentation. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:992-8.

- [50] Lupton JR, Alster TS. Cutaneous hypersensitivity reaction to injectable acid gel. *Dermatol Surg* 2000;26:135-7.
- [51] Lupton JR, Alster TS. Cutaneous hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid gel. *Aesthetic Plast Surg* 1998;22(2):97-101.
- [52] Narins RS, Brandt F, Leyden J, Lorenc ZP, Rubin M, Smith SA. Randomized double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Restylane versus Zypplast for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg* 2003;29(6):588-95.
- [53] De Lusto F, Fries J, Kang J, et al. Immunity to injectable collagen and auto-immune disease ; a summary of current understanding. *J Dermatol Surg Oncol* 1988;14(Suppl. 1):57-65.
- [54] Bergeret-Galley C. Comparaison of resorbable soft tissue fillers. *J AestSurg* 2004;24(1):33-45.
- [55] Bui P, Pons-Guiraud A, Kuffer R. Injectables lentement et non résorbables. *Ann Chir Plast Esth* 2004 (In Press).
- [56] Klein AW, Elson ML. The history of substances for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2000;26:1096.
- [57] Kinney BM, Hughes III CE. Soft tissue fillers :an overview. *J Aesth Surg* 2001;21:469.
- [58] Piacquadio D, Jarcho M, Goltz R. Hylan gel (Hylaform) as a soft tissue augmentation material. In: Klein AW, editor. *Tissue augmentation in clinical practice : procedures and techniques*. New York: Marcel Decker; 1998. p. 269-91.
- [59] Bes G. Efficacité du Juvederm 30 : un an de suivi. *Réalités Thérap Dermat Vener* 2003;127:45-9.
- [60] Klein AW. Injectable Bovine Collagen. In: Klein AW, editor. *Tissue augmentation in clinical practice : procedures and techniques*. New York: Marcel Decker; 1998. p. 125-44.
- [61] Lowe NJ, Maxwell CA, Lowe P, Duick MG, Shah K. Hyaluronic acid skin fillers : adverse reactions and skin testing. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:930-3.
- [62] Micheels P. Human anti-hyaluronic acid antibodies. Is it possible? *Dermatol Sur* 2001;27:185-91.
- [63] Friedman PM, Mafong EA, Kauvar AN, Geronimus RG. Safety data of injectable noanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *J Dermatol Surg* 2002;28:491-4.
- [64] Reinmuller J. Safety and efficacy of a double crosslinked hyaluronic acid-based dermal filler (Hyalite). *Am Soc Aesth Plast Surg (Vancouver)* 2004 (Communication).

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

SCIENCE @ DIRECT®