

Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement
le 26 avril 2024

Par Iza AISSAOUI

Née le 4 août 1999 à Safi (Maroc).

Acide hyaluronique injectable : entre bienfaits et méfaits

Thèse dirigée par Alexis DESMOULIERE et Barbara LERHE.

Examineurs :

M. Alexis DESMOULIERE, Professeur des universités

Mme. Barbara LERHE, Chirurgien maxillo-facial, praticien hospitalier

M. Francis COMBY, Maître de conférences

Mme. Agnès MERY, Docteur en pharmacie

M. ABDEL RAHMAN Towa, Chirurgien-dentiste, implantologue

Président du jury

Juge

Juge

Juge

Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 26 avril 2024

Par Iza AISSAOUI

Née le 4 août juin 1999 à Safi (Maroc).

Acide hyaluronique injectable : entre bienfaits et méfaits.

Thèse dirigée par Alexis DESMOULIERE et Barbara LERHE.

Examineurs :

M. Alexis DESMOULIERE, Professeur des universités

Mme. Barbara LERHE, Chirurgien maxillo-facial, praticien hospitalier

M. Francis COMBY, Maitre de conférences

Mme. Agnès MERY, Docteur en pharmacie

M. ABDEL RAHMAN Towa, Chirurgien-dentiste, implantologue

Président du jury

Juge

Juge

Juge

Juge

Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

Mme POUGET Christelle Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. TROUILLAS Patrick Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. JOST Jérémy Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Emilie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGERE Edouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire

Mme MARCELLAUD Elodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. DELMON Cédric	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. HAMION Guillaume	Pharmacognosie, botanique et mycologie
Mme SONDA Amar	Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

Aux membres de mon jury,

Monsieur Alexis DESMOULIERE, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter si promptement la présidence de ce jury. Je tiens à vous remercier pour votre gentillesse, votre dévouement envers les étudiants, et votre partage de connaissances. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude et de mon respect.

Madame Barbara LERHE, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie pour les nombreux conseils que vous m'avez prodigués, pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre dévouement auprès des étudiants. Aussi, pour être un mentor et un exemple pour beaucoup d'étudiants. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus sincère admiration et de ma reconnaissance.

Monsieur Francis COMBY, je vous remercie d'avoir fait l'honneur d'être l'un des membres de mon jury. Je vous suis reconnaissante de votre enseignement, de votre pédagogie, et de votre bienveillance. Merci pour le partage de vos connaissances, la qualité de vos conseils pratiques, et votre ouverture d'esprit. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements, et de ma plus profonde admiration.

Madame Agnès MERY, un grand merci pour avoir accepté de m'accueillir au sein de votre officine durant six mois. Merci pour votre dévouement envers les patients, votre partage de connaissances, votre disponibilité, et votre gentillesse. Je tiens à vous remercier de m'avoir montré à quoi ressemble le conseil officinal, et de m'avoir ouvert les yeux sur les nouvelles missions du pharmacien. Merci pour avoir été un exemple à suivre pour moi. Veuillez trouver ici le témoignage de mon sincère respect, de mon admiration et de ma plus grande gratitude.

Monsieur Towa ABDEL RAHMAN, je vous remercie pour la passion que vous transmettez à travers l'art de la dentisterie, et de m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury pour cette thèse. Je vous remercie pour votre soutien tout au long de mon cursus, pour votre présence et vos conseils. Je vous prie de trouver dans cet ouvrage le témoignage de mon profond respect et remerciements.

A toutes les pharmacies où j'ai pu faire mon expérience, en particulier à la **Pharmacie Marceau**, où **Monsieur Deluche** ainsi que **Madame Deluche** m'ont accueilli et m'ont transmis leur savoir-faire et leurs compétences durant des années et ce dès mon stage de à l'issue de la PACES. Merci à vous de m'avoir donné le goût à l'officine. Un grand merci à **Catherine**, qui m'a toujours conseillé avec beaucoup de patience, et qui m'a appris tellement de choses à travers ces années, tu m'as réellement donné envie d'être la meilleure version de moi-même et surtout d'être une bonne pharmacienne. **Manon**, merci pour ta joie de vivre, tes conseils, on s'est rencontré vers la fin de mon parcours à cette pharmacie mais je suis si contente de t'avoir rencontré, ainsi que ta petite beauté. **Isabelle**, je te remercie pour ces rires, ces conseils durant nos heures à la pharmacie, tu as toujours été de si bonne compagnie. **Linh**, qui a joué un grand rôle dans mon épanouissement à l'officine et qui m'a toujours accompagné tant sur le plan moral que sur le plan éducatif pour mes examens ou cours à la faculté. **Emmanuelle, Marianne, Pierre**, je ne vous oublie pas, merci pour vos conseils.

Sans oublier, la **Pharmacie MERY** où j'ai pu réaliser mon stage de six mois, c'était un grand challenge pour moi, étant donné que je ne connaissais ni l'officine, ni l'équipe et ni le logiciel. Challenge que j'ai pu accomplir grâce à **Madame MERY, Anne, Tiaré-Anne, Isabelle, Adele, Noemie, Emma**. Merci pour vos nombreux conseils et d'être devenu un rôle à suivre pour la

suite de ma carrière. **Adèle**, je te remercie particulièrement pour ces nombreux rires, tu as été mon coup de cœur, nous avons passé des moments que je n'oublierai jamais.

Merci aussi à **Pharmacie de Prony** à Paris, un grand merci à **Jessica** qui m'a fait confiance au titre de pharmacien adjoint et ce malgré ma sortie d'études. Je me suis énormément épanoui dans ton officine et je ressors de cette pharmacie plus grande, plus confiante, et en tant que j'espère meilleur pharmacien. Merci à **Hadjira, Natalia, Natacha** pour ces moments à vos côtés, pendant ces 8h30-20h. Mention spéciale à **Natacha**, pour ta sympathie, ta joie de vivre, pour être toi tout simplement, si je suis le Pharmacien que je suis aujourd'hui c'est en partie grâce à toi, tu as toujours tout fait pour que je prenne confiance en moi tant auprès des patients qu'auprès des décisions que j'ai eu à faire. **Natalia**, merci à toi pour ton regard plus sage, pour ton oreille toujours très attentive, je n'oublierai jamais nos moments avec vous les filles.

A ma famille,

A mes parents, merci de m'apporter tout votre amour, et surtout de réussir à me faire ressentir d'être aimé, protégé et soutenu. Ce n'est que la première fois que vous vivez cette vie mais sachez que vous accomplissez votre rôle à merveille, vous êtes de super parents. Vous êtes les piliers de notre merveilleuse famille. C'est grâce à vous que j'ai pu réaliser les études que je souhaitais et réaliser le métier de mes rêves et je vous en serai toujours reconnaissante. Un seul merci n'est pas assez pour vous exprimer tout ce dont vous m'apportez.

A ma sœur, merci de m'écouter pour tout et pour rien, merci d'être ma grande sœur ou devrais-je dire ma jumelle ? Mais surtout tu es mon modèle à suivre et je n'aurai pas pu rêver meilleure grande sœur. On se sait.

A mon frère, ou confrère ? Ah non les deux, si j'en suis là c'est aussi en partie grâce à toi, la voie que tu m'as ouverte, je n'ai fait que suivre tes pas. Merci pour tous tes encouragements. On se sait.

A toute ma famille, mes tantes, oncles, cousins et cousines pour m'avoir soutenu pendant mes études, pour s'être occupé de moi dès mon plus jeune âge. Merci, à **Jemaa, Abdelkader, Aicha, Nasséra, Yasmina, Ahmed**. Merci à **Haris** pour ton soutien, ta disponibilité à toute épreuve et ta présence tant à Paris que dans ma vie en général, et à **Adame** notre future médecin, lis bien ma thèse pour tes futures injections.

A mes amis,

Najwa et Ismahane, merci pour ces nuits blanches à réviser, ces fous rires, ces moments de craquages, ces tocs, je n'oublie rien et ces études n'auraient pas été pareil sans vous. On s'est soutenu et on avait dit qu'on y arriverait ensemble, jusqu'au bout. Mes consoeurs, et mes sœurs, un grand merci d'être dans ma vie. J'ai hâte de nous voir grandir, et évoluer ensemble. Je suis très reconnaissante de vous avoir dans ma vie.

Nessrine, merci ma sœur, depuis maintenant le lycée qu'on se suit, tu as toujours été la même, et pour ça je te remercie. Je n'oublierai jamais tes précieux conseils, ta présence et ton encouragement. Pour rien au monde je ne voudrais échanger ou changer quoi que ce soit de notre amitié, je n'aurai pas pu rêver mieux comme amie. Je n'oublie surtout pas nos weekends, et j'espère construire tellement d'autres souvenirs avec toi. Tout simplement, merci d'être toi.

Imen, merci d'être là, on s'est rencontré à la BU par ta sœur, et j'en suis si heureuse de t'avoir à présent dans ma vie, tu as une place si importante à présent et je suis si fière d'être tata et

de pouvoir être là pour te soutenir dans tes futurs projets. Merci pour ta bonne humeur, ta franchise et d'être tout simplement toi, ma sœur. Un grand merci à ta famille aussi, que je compte aussi parmi les miens, merci à **Alia**.

Chaima, Wassila, merci à vous pour votre présence dans ma vie, vos encouragements, pour m'entendre me plaindre ou encore raconter ma vie, vous avez toujours été une bonne oreille et surtout vous m'avez toujours conseillé au mieux dans ma vie tant professionnel que personnel, je vous compte parmi mes amies, mes sœurs. Mes consœurs que je porte dans mon cœur.

Wissal, ma sœur que j'aime énormément. Merci pour ton soutien pendant ma PACES, mais ça ne s'arrête pas là, nos chemins se sont séparés mais tu m'as soutenu même en étant dans une ville complètement différente, voir un continent complètement différent. On fait tout ensemble, on rigole, on pleure, on se soutient, on s'écoute, on est nous, et c'est ça que j'aime. Tu as été un véritable appui dans ces études, merci.

Abilash, Towa, merci pour votre soutien, vos conseils, pour ces rires, merci pour « La colo ». (ne t'inquiètes pas Sarah je ne t'oublie pas, tu as une partie à toi). Sans vous mes études n'auraient pas été pareils. Le plus beau c'est que l'on a réussi à garder nos liens et continuer nos vies dans des villes différentes.

Sarah, merci ma sœur, notre amitié a très mal débuté, on se rappelle dans l'amphi C, (même certains professeurs d'ailleurs) mais si c'est le prix à payer pour arriver à notre relation actuelle je dirais que ça en vaut largement le prix. Tu es un réel soutien, une force, on se ressemble sur tellement de points, je suis si contente de t'avoir dans ma vie. Je n'oublie pas nos week ends, nos vacances, et j'espère qu'il y en aura tellement d'autres. J'ai hâte de créer de nouveaux souvenirs avec toi et de nous voir grandir ensemble. Ma consœur.

Yacine, Sulliman, Fethi, Samir, merci pour ces moments passés ensemble, à rire des uns et des autres, nous avons passé de si bons moments et je suis contente de pouvoir vous compter parmi mes amis.

Elisa, Anissa, Sam, mes amis de plus longues dates, (Elisa number one quand même), un grand merci d'avoir été là dans les moments difficiles, remember mes résultats de PACES... Nous avons pris des chemins différents mais vous avoir dans ma vie encore à l'heure actuelle me comble de bonheur, vous êtes de vrais amis et pour ça je suis très reconnaissante.

Jamal Fatimi, merci à toi d'avoir été un pilier à formaplust, je n'oublierai jamais ton soutien lors de ma PACES. Tu as su m'entendre lorsque j'étais triste, lorsque j'étais heureuse, et je suis si contente d'avoir perpétué le lien. Alors un grand merci.

Leila, Sabrina, Myriam, Sherine, Asma, Samiae, merci pour vos rires, votre soutien, votre présence. A tous nos moments passés, nos weekends, nos futures vacances. Je suis très reconnaissante et heureuse de vous avoir dans ma vie.

Pierre, Amine, Louis-Marin, Thibault, merci de faire partie de ma vie, d'être mes grands frères. Sans vous ma PACES n'aurait pas été la même, merci de m'avoir crié dessus quand mes pauses duraient plus de dix minutes, merci de m'avoir entraîné pour mes examens, merci d'avoir partagé avec moi cette année si compliquée, vous avez été un réel soutien. **Pierre**, mon ami de plus longue date, merci de m'avoir soutenu dans ma vie professionnel et personnel et merci à ta famille pour leur gentillesse.

Moufid, merci pour tes conseils, tu es ma référence en termes de pharmacie quand j'ai des questions, alors merci pour ton soutien, ta bonne humeur, et surtout je sais que je peux compter sur toi alors un grand grand merci. Mon confrère.

Lina, merci pour tes rires à Paris, sans toi ma vie de pharmacienne parisienne n'aurait pas été pareil, on a bien mangé, on a bien rigolé, et j'ai passé de merveilleux moments avec toi, alors je t'accepte et mon cœur reste ouvert ma Lina.

Rime, merci pour ces moments avec toi, je suis si contente de t'avoir dans ma vie et surtout d'avoir été présent dans les moments importants de ma vie, et un grand merci d'avoir été là pour nos soirées de révisions, et tous ces autres moments.

Margaux, on s'est rencontré pendant nos études, en cours, et je suis si contente de pouvoir te compter parmi mes amis, on s'est soutenu dans nos nuits blanches, dans nos incompréhensions de cours, et on se soutient encore dans notre travail. Merci à toi pour ton soutien, ma consœur.

Emma, merci pour notre année de PACES, tu m'as soutenu, tu m'as aidé, tu m'as fait rire, et à plus de 300km tu me soutiens toujours et tu m'écoutes quand il le faut. Mon optométriste préf

Anne, merci pour tout ton soutien depuis le lycée. Tu m'as soutenu dans mes galères, mon permis, mon bac, ma paces, tu as toujours su répondre présente, un grand merci.

Zak, merci pour ton soutien pour la thèse, pour nos soirées facetime à corriger ma thèse, pour m'écouter me plaindre pour le déménagement, pour ma nouvelle vie, tu es un réel soutien et tu as énormément contribué à la fin de la réalisation de cette thèse. A tous nos moments et nos futurs moments.

Et merci à tous ceux que je n'oublie pas et qui ont aussi fait ce que je suis aujourd'hui,

Manon, Axelle, Nadjat, Maxime, Aline, Sarah A, Nora, Kamilia, Nicolas, Wahiba, Marine, Imen N, Ianis.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

AAP : Antiagrégant Plaquettaire

ACE-I : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine I

AFME : Association Française de Médecine Esthétique

AGE : *Advanced Glycation End Products*

AH : Acide Hyaluronique

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AVC : Accident Vasculaire Cérébrale

AVK : Antivitamine K

BDDE : 1,4-Butanediol diglycidyl ether

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DIP : Dossier d'Information Produit

DM : Dispositif Médical

EBP : *Elastine Binding Protein*

EGF : *Epidermal Growth Factor*

ERO : Espèce Réactive de l'Oxygène

FCT : Facteur de Croissance Tissulaire

FDA : *Food and Drug Administration*

FGF : *Fibroblast growth factor*

FFMEAA : Fédération Française de Médecine Esthétique et Anti-Âge

GAG : Glycosaminoglycane non sulfaté

GDEC : Groupe de Dermatologie Esthétique et Corrective

GH : *Growth Hormone*

IGF : *Insulin-like growth factor*

IL-1bêta : *Inteleukine 1 bêta*

IL-10 : *Interleukine 10*

IMCAS : *International Master Course on Aging*

JO : *Journal Officiel*

JSAPS : *Japan Society of Aesthetic Plastic Surgery*

MEC : *Matrice extracellulaire*

MMP : *Metalloprotéases matricielles*

OMS : *Organisation Mondiale de la Santé*

PDGF : *Platelet-Derived Growth Factor*

PEC : *Prise En Charge*

RFID : *Système Radio-Frequency Identification*

SNCPRE : *Syndicat National de Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique*

SOFCEP : *Société Française des Chirurgiens Esthétiques Plasticiens*

TGF bêta : *Transforming Growth Factor bêta*

TNF alpha : *Facteur de Nécrose Tumorale alpha*

TROD : *Test Rapide d'Orientation Diagnostique*

UE : *Union Européenne*

UV : *Ultra Violet*

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

Table des matières

INTRODUCTION	18
ELEMENTS DE BIOLOGIE.....	20
1. LA BIOLOGIE DE LA PEAU	20
2. LA STRUCTURE DE LA PEAU.....	20
3. LA COMPOSITION BIOCHIMIQUE DE LA PEAU	21
<i>Les collagènes</i>	<i>22</i>
<i>L'élastine.....</i>	<i>22</i>
<i>La bio-synthèse de l'élastine (10) :.....</i>	<i>24</i>
4. LA PHYSIOLOGIE DE LA PEAU	25
5. LE VIEILLISSEMENT CUTANE (11).....	25
<i>Qu'est-ce que le processus de sénescence ?</i>	<i>25</i>
6. MECANISMES DE VIEILLISSEMENT DE LA MEC (12).....	27
7. LES EFFETS DU VIEILLISSEMENT CUTANE (13)	27
8. LA MEC ET LA CICATRISATION	29
8.1. <i>L'approche clinique de la cicatrisation (15).....</i>	<i>29</i>
8.2. <i>La physiologie de la cicatrisation (14).....</i>	<i>30</i>
8.3. <i>Les implications thérapeutiques (14).....</i>	<i>34</i>
I. L'ACIDE HYALURONIQUE IN VIVO.....	35
1. CARACTERISTIQUES BIOCHIMIQUES (15,16).....	35
2. BIOSYNTHESE DE L'AH	37
3. L'AH DANS LA MATRICE EXTRACELLULAIRE (22, 23)	38
4. LA DISTRIBUTION TISSULAIRE DE L'AH (23, 24)	41
5. LA DEGRADATION DE L'AH.....	42
6. FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES	43
II. LA MOLECULE D'AH, UN PRODUIT DE COMPLEMENT	45
1. LES PRODUITS DE COMPLEMENT ET AUTRES EN MEDECINE ESTHETIQUE	45
2. HISTOIRE DE L'ACIDE HYALURONIQUE EN MEDECINE ESTHETIQUE (24).....	47
3. PROCESSUS DE FABRICATION DE L'AHI	48
4. LA CONTROVERSE AUTOUR DU BDDE	48
5. LA COMMERCIALISATION DE L'AH INJECTABLE (27)	49
5.1. <i>Les produits à base d'AH injectables.....</i>	<i>49</i>
5.2. <i>L'AMM et les contrôles post-AMM</i>	<i>49</i>
III. L'AH INJECTABLE A VISEE ESTHETIQUE	51
1. INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS	52
1.1. <i>Les indications (31)</i>	<i>52</i>
1.2. <i>Les contre-indications</i>	<i>54</i>
2. LA DUREE DE VIE DES AH INJECTABLES (20)	55
3. LES PRODUITS DISPONIBLES	55
3.1. <i>Classification des produits.....</i>	<i>55</i>
3.2. <i>Les produits commercialisés et étude de gammes.....</i>	<i>55</i>
4. CONSULTATION, PROCEDURE D'INJECTION ET SUIVI POST-OPERATOIRE (35).....	58
4.1. <i>La consultation médicale préopératoire</i>	<i>58</i>
4.2. <i>Déroulement de la procédure d'injection.....</i>	<i>59</i>
5. LES SUITES POST-INJECTION (36).....	60
5.1. <i>Les recommandations à respecter après l'injection :</i>	<i>60</i>
5.2. <i>Les effets indésirables immédiats et/ou à court terme. (36,37,38, 39).....</i>	<i>60</i>
5.3. <i>Les effets indésirables retardés : le granulome (38)</i>	<i>63</i>
5.4. <i>L'impact psychologique des effets post-opératoires.....</i>	<i>65</i>
5.5. <i>Les mesures préventives (42).....</i>	<i>65</i>
6. REVUE DE LITTERATURE MEDICALE	67

6.1. Evaluation de l'efficacité de l'AHI.....	68
6.2. Evaluation de la sécurité de l'AHI (45)	70
6.3. Etude des complications précoces de l'AHI (44).....	72
6.4. La discussion	74
IV. L'AH INJECTABLE : UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE.....	76
1. COMPLICATIONS PRECOCES : L'OBSTRUCTION VASCULAIRE (47)	76
1.1. Occlusion vasculaire.....	76
1.2. Traitement de l'occlusion vasculaire (48).....	78
1.3. Hyaluronidase en cas d'urgence (48).....	79
V. LA REGLEMENTATION	81
1. LE CONTROLE DE QUALITE AU NIVEAU DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES	81
2. LE RESPECT DU RESEAU DE DISTRIBUTION CLASSIQUE	83
3. L'OBLIGATION DE LA VENTE DE L'AHI EN OFFICINE ET SUR ORDONNANCE	84
VI. LE ROLE DU PHARMACIEN.....	85
CONCLUSION	86
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	89
SERMENT DE GALIEN	93

Table des illustrations

Figure 1 : Les différentes structures de la peau (6)	21
Figure 2: Une molécule de collagène avec ses chaînes α ainsi que sa conformation en triple hélice (9)	22
Figure 3 : Les résidus hydrophobes, en rouge, repoussent les chaînes peptidiques (en violet), forçant la fibre d'élastine à reprendre sa forme initiale globulaire. (10)	23
Figure 4 : La molécule d'acide hyaluronique (18)	35
Figure 5 : La structure chimique de l'acide hyaluronique (17)	36
Figure 6 : Osés constitutifs de l'acide hyaluronique (24)	38
Figure 7 : Un protéoglycane (24)	39
Figure 8 : Les trois principaux protéoglycanes trouvés dans les membranes basales (22) .	40
Figure 9 : Les différents hyalectanes. (22).....	41
Figure 10 : Les caractéristiques structurelles de la decorine, membre des petites protéines riches en lectines. (22) Source : Med Scl	41
Figure 11 : Différence de structures entre une peau jeune et une peau âgée (30)	51
Figure 12 : Une seringue injectable de Restylane Skinboosters Vital (33).....	56
Figure 13 : Oedème des lèvres et plis nasogéniens (37)	61
Figure 14 : Nécrose de la joue droite cinq jours après une injection de PERLANE® sur cicatrice d'acné. (37)	62
Figure 15 : Nécrose cutanée naso-frontale après injection d'AH (37)	62
Figure 16 : Apparition de nodules plusieurs semaines après injection d'AH (40).....	63
Figure 17 : Rides au visage (avant/après injections d'AH) – Dr Coll (45).....	68
Figure 18 : Cernes sous les yeux (avant/ après injections d'AH) – Dr JL Morel (45)	68
Figure 19 : Rides du sourire et vallée des larmes (avant/après injections d'AH) – Dr B. Ripault (45).....	68
Figure 20 : Rides au front (avant/après injections d'AH) – Dr JL Morel (45)	69
Figure 21 : Pommettes (avant/après injections d'AH) – Dr JL Morel (45).....	69
Figure 22 : Toxicité cellulaire du MBI-FD. Évaluation morphologique des cellules L929 exposées à différents MBI-FD par MTT et observées à l'aide d'un microscope. Grossissement 100x. (44)	71
Figure 23 : Les différentes régions anatomiques injectées lors de l'étude clinique (47).....	77

Table des tableaux

Tableau 1 : Les différents types de produits selon l'intensité des rides (33,34)	57
Tableau 2 : Les différents sites d'injections ainsi que les différents laboratoires utilisés(44).	73

Introduction

Située à la croisée de plusieurs concepts et spécialités médicales, pharmaceutiques, sociales et psychologiques, cette thèse renvoie à des sujets divers et variés tels que :

- Des concepts comme la santé, l'apparence, le regard des autres, la sénescence, les soins...
- Différentes spécialités en lien avec la médecine anti-âge.

Afin d'appréhender au mieux les notions qui seront exposées dans ce travail, il est essentiel de définir certains termes ;

Concernant la santé, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) la définit comme étant « *un état de complet bien-être physique, mental et social, [qui] ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmitté* ». (1)

Cette définition holistique implique donc avant tout la notion de bien-être : « La sensation agréable procurée par la satisfaction de besoins physiques et par l'absence de soucis. ». Le bien être renvoie à l'estime de soi, à l'image et à l'apparence sociale, et donc à un idéal social de beauté.

La beauté, elle, serait un caractère qui plaît et qui procure du bonheur, une valeur esthétique qui s'admire et se contemple. L'être humain est donc en quête constante de cet idéal de beauté puis, une fois atteint, tend à le préserver contre les aléas de l'âge.

Ces souhaits et ces demandes s'expliquent par le fait que la première des interfaces de nos interactions sociales est l'apparence corporelle, et tout particulièrement le visage.

Ces désirs devenus de véritables besoins expliquent les demandes croissantes et incessantes en différentes thérapies de bien-être, en soins de beauté, en produits cosmétiques, en chirurgie esthétique et réparatrice, en différents régimes et thérapies de l'obésité et en salles de fitness, voire en techniques de médecine anti-âge... Or, compte tenu du vieillissement croissant de notre société, le recours à ces techniques de chirurgie esthétique est de plus en plus fréquent.

En méthode de rajeunissement, l'injection de collagène demeure la méthode de référence, bien que ce polymère soit allergisant si son origine est animale. De ce fait, elle est progressivement remplacée par l'acide hyaluronique.

La médecine esthétique connaît ainsi développement exponentiel, autant sur le plan de l'offre, que sur celui de la demande. L'International Master Course on Aging Skin (IMCAS) évalue à 7 % environ, la croissance annuelle de la médecine esthétique dans le monde.

Cet engouement pour la médecine esthétique s'explique par ses résultats probants et par le recours à des techniques de moins en moins invasives, ne nécessitant qu'une anesthésie locale, ne requérant que très rarement l'hospitalisation du patient et n'occasionnant souvent que des effets secondaires sans gravité.

Ces progrès en médecine esthétique s'expliquent par une amélioration des techniques, des instruments, et des produits utilisés.

Concernant les instruments et techniques, on retrouve :

- La seringue avec injection :
 - L'acide hyaluronique pour amener du volume, corriger les cernes.
 - La toxine botulique (botox) pour les rides d'expression, la région péribuccale et le menton.
- Le laser pour traiter les taches pigmentées superficielles, les poils indésirables et la surface cutanée.
- La remise en tension sous-cutanée par des fils résorbables introduits en sous-cutané.
- Le peeling par l'application d'un produit chimique pour réduire les cicatrices cutanées.
- Les conseils hygiéno-diététiques (alimentation, hydratation, arrêt du tabac).

Néanmoins, l'une des avancées majeures en médecine esthétique reste la démocratisation de l'acide hyaluronique injectable. Ce dernier, qui s'est rapidement imposé comme molécule incontournable., est une référence dans le rajeunissement volumétrique médicale du fait de son ancienneté (depuis 1990), de sa durée *in situ*, de son caractère biodégradable, de ses résultats immédiats, et de sa possibilité d'être utilisé seul ou en complément.

Ainsi, les dispositifs médicaux, à base d'acide hyaluronique injectable sont actuellement en pleine croissance, à raison de 600 000 seringues par an dans le monde. La France seule compte 100 produits à base d'acide hyaluronique sont actuellement commercialisés en France par 35 fabricants différents.

Il s'agira donc pour nous d'étudier l'acide hyaluronique sous toutes ses dimensions ; médicale, pharmaceutique, sociale, psychologique et juridique.

Cette thèse traitera dans un premier temps quelques éléments de biologie de la peau, avant de s'intéresser à la molécule d'acide hyaluronique ; son histoire, sa fabrication, ainsi que ses applications cliniques, en particulier ses indications, contre-indications, et ses formes commerciales.

Enfin, on terminera par les aspects réglementaires de sa vente, et du rôle du pharmacien en tant qu'acteur clé dans la prévention et la sensibilisation des patients à l'utilisation de l'acide hyaluronique. Puis, nous entrerons dans le sujet avec la molécule d'acide hyaluronique *in vivo*, suivie de la molécule d'acide hyaluronique industriel avec son histoire en médecine esthétique, ses processus de fabrication, la controverse de l'éther diglycidyle de 1,4-butanediol (ou BDDE pour *1,4-butanediol diglycidyl ether*) et l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) établie pour l'acide hyaluronique.

Eléments de biologie

1. La biologie de la peau

Pour bien comprendre et illustrer le vieillissement cutané et le rôle joué par l'acide hyaluronique, il est nécessaire de présenter certains éléments de la biologie de la peau.

2. La structure de la peau

La peau est un organe complexe structuré en trois couches : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

L'épiderme, d'abord, est la couche la plus externe, et a pour principal objectif de servir de barrière étanche contre les toxines, les bactéries, ainsi que la perte des fluides extra cellulaires. Elle est formée de cinq couches différentes de kératinocytes, produits d'abord au niveau de la couche basale, puis migrant vers la couche la plus externe, la couche cornée, en se différenciant et en subissant le processus de kératinisation.

La couche cornée présente des cellules liées entre elles par des lipides épidermiques, qui jouent un rôle protecteur. Cette couche, dotée d'un fort pouvoir hydro-rétenteur est protégée par un film hydrolipidique (renouvelé notamment par les glandes sébacées et sudoripares). (3)

Le **derme**, quant à lui, est une couche épaisse élastique et ferme, constituée essentiellement d'un tissu conjonctif riche en fibroblastes générant les macromolécules de la Matrice Extra-Cellulaire (collagène, élastine, acide hyaluronique). C'est le derme qui assure le volume de la peau, son élasticité et sa souplesse, en particulier grâce aux fibres de collagènes entourées d'une substance fondamentale, principalement constituée d'acide hyaluronique hydrophile. Il présente une couche réticulaire importante à sa base, au contact de l'hypoderme, et une couche papillaire plus fine et ondulée au contact de l'épiderme.

Enfin, **l'hypoderme** (tissu sous-cutané) se caractérise par la présence d'adipocytes en amas, de fibres de collagène et des vaisseaux sanguins. C'est essentiellement un isolant pour le corps et une source d'apport en nutriments pour les couches sus jacentes. (5)

La figure ci-dessous illustre ces structures de la peau :

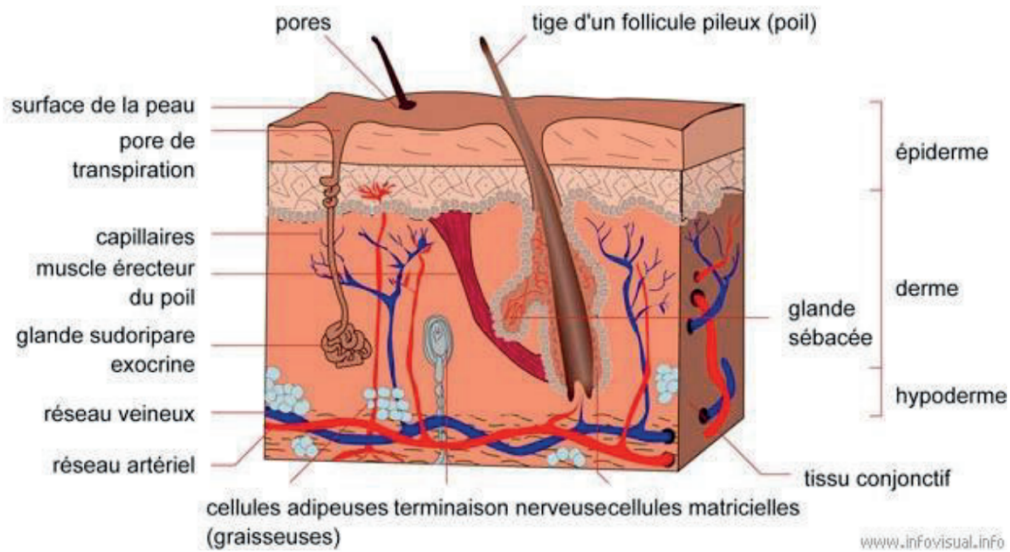


Figure 1 : Les différentes structures de la peau (6)

Source : Info Visual

On retient donc qu'histologiquement, la peau est composée de :

- Plusieurs types de cellules (des kératinocytes, des mélanocytes, des cellules immunocompétentes (les cellules de Langerhans), des cellules de Merkel (neuro-épithéliales), des fibroblastes, des adipocytes, des mastocytes, des macrophages...)
- Différents éléments constituant la matrice extracellulaire (MEC) (des mucopolysaccharides dont l'acide hyaluronique, des fibres de collagène, des fibres de réticuline, d'élastine)
- Diverses structures annexes (des phanères, des follicules pilo-sébacés, des capillaires, des glandes sébacées, des glandes sudoripares)
- De muscles, de capillaires et de vaisseaux sanguins et lymphatiques, de nerfs et des terminaisons nerveuses sensorielles. (2)

3. La composition biochimique de la peau

On retrouve plus spécifiquement les composants de la MEC ainsi que de l'eau (70%), de la matière grasse, des sels minéraux et des oligo-éléments. (7)

Pour ce qui est de la MEC, on distingue un assemblage de macromolécules de nature protéique et glucidique regroupées en quatre catégories :

- Les collagènes
- Les protéoglycanes
- L'élastine
- Les glycoprotéines de structure (dont la composition est variable selon le tissu). (7)

Au niveau histologique, la MEC constitue une charpente pour les cellules et sera plus détaillée dans une partie ultérieure.

Les collagènes

Ce sont les protéines les plus représentées, particulièrement dans le derme, les tendons, les parois vasculaires. On recense 27 types de collagènes différents chez l'homme (de I à XXVII) regroupés en deux sous-familles : les collagènes fibrillaires et les non fibrillaires. Chaque molécule est composée de trois chaînes α qui assurent la conformation en triple hélice (Figure 2). (8)

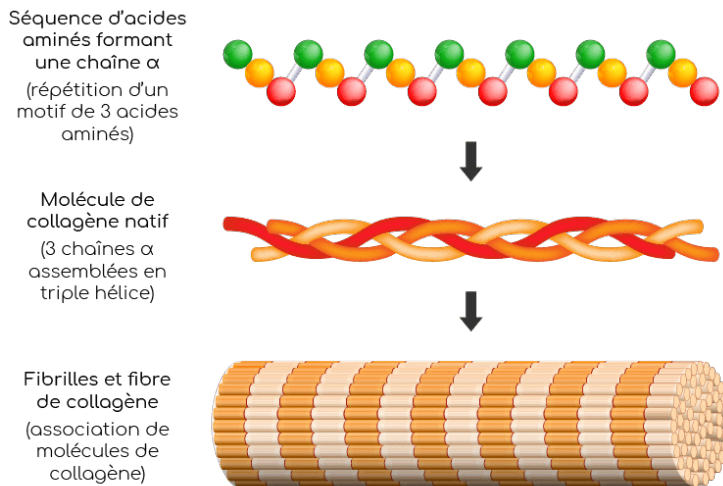


Figure 2: Une molécule de collagène avec ses chaînes α ainsi que sa conformation en triple hélice (9)

Source : Nutrixeal

L'élastine

L'élastine est une protéine, toujours organisée en réseau avec des glycoprotéines de structures au sein de microfibrilles, et qui constitue le composant majeur des fibres élastiques. C'est une protéine fibreuse structurale, sécrétée par les fibroblastes au cours de la période de croissance.

Structure : (10)

Le monomère de base de l'élastine est la tropoélastine. Ce monomère s'associe en hélices séparées par des résidus Lysine. Les différentes molécules d'élastine sont alors reliées entre elles par une structure réticulée appelée « Pont Desmosine ».

L'organisation en fibres elles-mêmes composées d'acides aminés hydrophobes (une centaine par fibre, majoritairement des prolines et des glycines), permet de maintenir une certaine élasticité des tissus, sans pour autant compromettre leurs propriétés mécaniques.

Sur le plan biochimique, les élastines présentent trois types de fibres, qui diffèrent en fonction de leur contenu en microfibrilles :

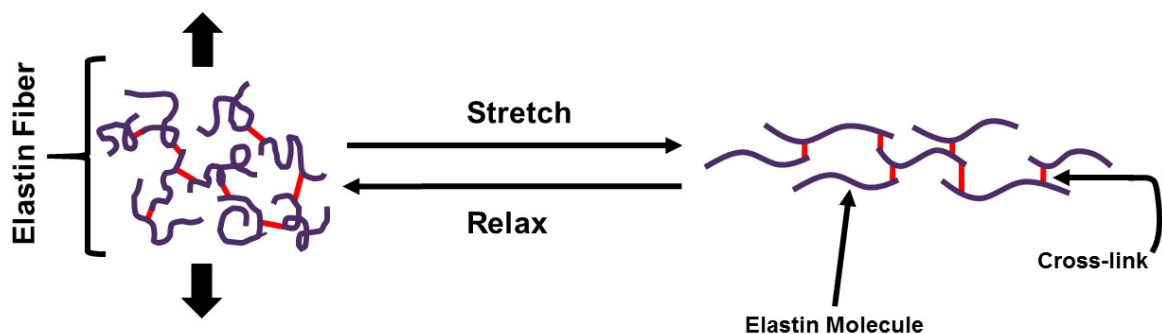
- Les fibres **oxytalanes**, uniquement constituées de microfibrilles, sont dans le derme et se prolongent perpendiculairement à la jonction Derme/Epiderme.

- Les fibres **d'élaunine** (immatures), sont organisée en plexus sous-papillaires, parallèles à la jonction Derme/Epiderme. Elles s'anastomosent avec les fibres ocytlanes et élastiques matures.
- Les fibres **élastiques matures** proprement dites. Elles se distinguent par le contenu en microfibrilles, composées de fibrillines-1 et d'un composé amorphe additionnel, l'élastine.

Les fibres d'élaunine et les fibres élastiques matures, sont faites de plages amorphes d'élastine accrochée à des microfibrilles de Fibrilline/LTBP-2 (protéine de liaison du TGF-B). (10)

Fonction de l'élastine :

Lorsque la peau subit un étirement, l'élastine se déroule exposant ainsi ses résidus hydrophobes, ce qui crée une situation thermodynamique instable. Après l'étirement, la force hydrophobe pousse la chaîne polypeptidique à retourner à sa forme globulaire de départ, assurant ainsi l'élasticité de la peau (Figure 4). Ce sont des fibres difficilement dégradables par l'élastase en situation physiologique, c'est l'une des protéines les plus résistantes de l'organisme, en témoigne sa demi-vie de 70 ans.



Lineage ©

Moises Dominguez

Figure 3 : Les résidus hydrophobes, en rouge, repoussent les chaînes peptidiques (en violet), forçant la fibre d'élastine à reprendre sa forme initiale globulaire. (10)

Source : Encyclopédie Universalis

Elle confère à la peau des propriétés élastiques, lui permettant de reprendre sa forme initiale après un pincement ou un étirement.

Sa synthèse diminuant avec l'âge, elle est progressivement remplacée par du collagène inextensible. C'est ce phénomène qui explique l'apparition des rides, et des vergetures. Une peau jeune (Avant 30 ans) contient cinq fois plus d'élastine qu'une peau âgée (après 45 ans). (10).

La bio-synthèse de l'élastine (10) :

L'élastogénèse est gérée par le gène de la tropoélastine, un précurseur soluble, sur le chromosome 7. Sa traduction se fait au niveau du Réticulum Endoplasmique Rugueux avec l'aide de l'Elastine Binding Protein (EBP), une protéine chaperonne empêchant l'agrégation prématurée de la tropoélastine.

Le complexe EBP/Tropoélastine est ensuite acheminé vers la membrane, la tropoélastine sécrétée dans la Matrice Extra cellulaire, et l'EBP recyclée dans la cellule.

Une fois en extra cellulaire, l'élastine est synthétisée à partir la tropoélastine par réticulation de résidus lysine grâce aux lysyl oxydases. C'est cette réticulation qui crée les ponts Desmosine.

L'expression du gène de la Tropoélastine n'est toutefois pas constante. Elle est :

- Augmentée par les corticoïdes, l'IL-1bêta, l'IL-10 et l'IGF
- Diminuée par le TNF alpha et le bêta FGF

Il est important de noter que la répartition de l'Elastine est inégale dans le corps :

- L'aorte (de 30 à 57%) ;
- Les vaisseaux sanguins (de 28 à 32%) ;
- Les ligaments (50%) ;
- Les poumons (de 3 à 7%) ;
- Les tendons (4%) ;
- La peau (de 2 à 3%)

La peau est ainsi un organe ne contenant que peu d'élastine, en comparaison avec certaines artères (aorte) ou ligaments, dont la composition en élastine peut dépasser les 50%.

Toutefois, la proportion d'élastine dans les tissus peut être altérée en cas de pathologies liées à l'élastine. On retrouve notamment :

- La dégénérescence du tissu élastique du derme.
 - Au cours du vieillissement cutané, elle est induite par la lyse progressive des fibres oxytalanes associée à une dystrophie des fibres élauniques et des fibres élastiques du derme profond. Ainsi, et comme c'est le cas pour l'AH et les collagènes, la dégradation de l'élastine est à l'origine de la formation des rides.
 - Au cours de l'élastose solaire (ou actinique) : c'est une hyperplasie du tissu élastique par accumulation d'élastine anormale et de protéines de la MEC (fibronectine, fibrilline).
- Au niveau des zones cutanées exposées au soleil, se forment dans le derme réticulaire de gros amas riches en microfibrilles mais pauvres en élastine. Le mécanisme exact de l'élastose solaire est encore inconnu, mais il existerait une probable perturbation des fibroblastes due aux rayons UV de la lumière solaire.

- L'invasion tumorale et l'angiogénèse, provoquées par l'interaction peptides d'élastine-EBP.

4. La physiologie de la peau

La peau est l'organe assurant un rôle de barrière de protection (mécanique, chimique et immunitaire) contre les agressions de l'environnement et la déshydratation, ainsi qu'une fonction de frontière et d'interface entre le soi biologique et le non-soi.

Il faut citer par ailleurs :

- La thermorégulation ;
- La perception (de par le sens tactile notamment) ;
- Le rôle social : organe de la relation sociale et de la communication.

5. Le vieillissement cutané (11)

Le vieillissement est l'expression clinique du processus biomoléculaire de la sénescence cellulaire, et qui se définit comme étant un ensemble de mécanismes physiologiques altérant les capacités physiques et intellectuelles de l'organisme.

Au niveau cutané, la peau commence à vieillir dès que ses cellules ne se régénèrent plus au rythme de leur destruction. Cette situation commence aux alentours de l'âge de trente ans.

Qu'est-ce que le processus de sénescence ?

« La sénescence est un état cellulaire caractérisé par un arrêt irréversible du cycle cellulaire et la survenue de modifications cellulaires et moléculaires spécifiques, selon un processus dynamique, qui évolue en plusieurs étapes. »

L'étiopathogénie de l'arrêt irréversible du cycle cellulaire est de l'entrée des cellules en sénescence n'est pas encore totalement comprise, mais 2 théories sont avancées pour expliquer ce phénomène :

- Le raccourcissement des télomères dans le cas de la sénescence répliquative
- Le stress oxydatif dans le cas de la sénescence prématurée.

La sénescence peut être :

- Intrinsèque ou physiologique (répliquative), en lien avec l'âge avancé, et est corrélée au vieillissement.
- Extrinsèque ou pathologique (prématurée), causée par des agressions de l'environnement.

La sénescence Intrinsèque ou répliquative

Il a été établi que les cellules somatiques normales (hors cellules cancéreuses) n'ont pas une capacité de division indéfinie. Cette limite des capacités de prolifération conduit à un arrêt permanent du cycle cellulaire par le processus de la « sénescence répliquative ».

C'est L. Hayflick qui, en menant une étude sur sur des fibroblastes, a constaté que ces derniers cessent de se diviser au-delà d'un nombre déterminé de divisions cellulaires, appelé limite de Hayflick. Cette observation a été confirmée récemment par A. Olovnikov qui a lié le « compteur mitotique » au raccourcissement des télomères. (12)

Concernant la sénescence prématurée

Plusieurs mécanismes étiopathogéniques peuvent être incriminés, principalement l'altération du patrimoine génétique, les modifications épigénétiques, le stress oxydatif, ou des facteurs extrinsèques...

Le processus du stress oxydatif est le principal mis en cause. Il est la conséquence du déséquilibre entre les sources oxydantes (les radicaux libres) et les moyens biologiques anti-oxydants.

Un radical libre (ou espèces réactives de l'oxygène : ERO) est une molécule très réactive, instable liée à l'oxygène. On en distingue deux types :

- Les radicaux libres produits par des facteurs externes (rayon UV, fumée de cigarette, la pollution, l'alcool, la fatigue...)
- Les radicaux libres des réactions biochimiques cellulaires, notamment celles de la chaîne respiratoire mitochondriale.

En cas de production excessive d'ERO et/ou de déséquilibre entre production et capacité de neutralisation, les ERO génèrent un stress oxydatif.

Au stress oxydatif, il faut ajouter trois autres processus de la sénescence prématurée, et qui agissent par l'accumulation de protéines anormales :

- La glycation des protéines ;
- Le dysfonctionnement de l'autophagie lysosomiale des protéines. Avec l'âge, ce processus de dégradation autophagique des lysosomes décroît, ce qui contribue à l'accumulation de déchets intracellulaires chez le sujet âgé.
- Les facteurs environnementaux dans le processus de la sénescence qui génèrent une rupture au niveau des lignes de fragilité, et déséquilibrent les capacités de réparation physiologique. A titre indicatif, il faut citer :
 - Un régime alimentaire déséquilibré.
 - La sédentarité.
 - Le mode de vie délétère (tabagisme, drogue, mauvaise hygiène de vie, obésité...).

Ainsi, une cellule devenue sénescence peut avoir deux futurs possibles ;

- La cellule sénescence secrète des facteurs (le phénotype sécrétoire pro-inflammatoire associé à la sénescence), qui vont recruter les acteurs de l'immunité qui procéderont alors à son élimination.
- La cellule n'est pas éliminée, les cellules sénescences s'accumulent alors, favorisant le vieillissement ainsi que la survenue de cancers ou des pathologies liés à l'âge.

6. Mécanismes de vieillissement de la MEC (12)

Chez l'adulte, le renouvellement des macromolécules de la MEC est lent en l'absence de toute pathologie.

Deux mécanismes sont impliqués dans le vieillissement de ces macromolécules :

- L'interaction avec les facteurs environnementaux (glucose, lipides, calcium...);
- L'altération des processus de synthèse et dégradation.

Ainsi, au cours du vieillissement, les molécules de collagènes et les molécules d'élastine subissent différentes réactions, donc un processus de glycation (voire des réactions de désamination, isomérisation, racémisation, oxydation).

La glycation non enzymatique (liaison de sucres réducteurs type glucose aux résidus lysine et arginine) forme des produits dits d'Amadori voire des **AGE** (Advanced Glycation End-Products, substances résultant de la glycation) qui vont s'accumuler au cours du vieillissement.

Ces AGE induisent une augmentation de la résistance à l'étirement des collagènes et une diminution de l'élasticité de l'élastine.

Ces altérations perturbent les interactions des macromolécules de la MEC entre elles, et entre les macromolécules de la MEC et les cellules voisines.

Ils sont ainsi soupçonnés d'être responsables de l'accélération du vieillissement.

7. Les effets du vieillissement cutané (13)

Le vieillissement de la peau s'accompagne d'altérations phénotypiques (cliniques et biochimiques) notables, dont :

- Des défauts de cicatrisation majeurs, des altérations des propriétés biomécaniques des cellules cutanées (des fibroblastes) ;
- De l'immunosénescence cutanée, limitant la réponse anti-infectieuse et vaccinale, et favorisant l'apparition de tumeurs.

Parmi les premiers signes de l'atteinte cutanée en lien avec le vieillissement, on retrouve :

- L'apparition de rides d'expression ;
- Les cheveux blancs ;
- Les taches brunes.

Le processus du vieillissement cutané est complexe, pas encore totalement élucidé à ce jour, multifactoriel et touche les différentes couches de la peau.

A ce titre, nous pouvons aborder ce processus du vieillissement, dans la survenue des anomalies structurelles au niveau du visage chez la personne âgée, telles que : les rides, les ridules des lèvres, les sillons, les dépressions ou manque de volume.

Ces anomalies cutanées sont des changements structurels visibles à la surface de la peau sous forme de plis et de sillons, communément appelés « Rides ». Elles sont le fait de processus biochimiques, physiologiques ou pathologiques, qui s'expliquent par :

- La diminution du nombre de fibroblastes cutanés, principales cellules du tissu conjonctif et cellules de production des macromolécules protéiques et polysaccharidiques de la Matrice Extra-Cellulaire (MEC) ;

- La baisse de production du collagène, d'élastine et d'acide hyaluronique, des molécules qui assurent volume, fermeté et élasticité de la peau ;
- Le ralentissement du processus physiologique de la kératinisation, responsable de l'amincissement de l'épiderme qui devient alors plus vulnérable et se plie plus facilement ;
- La diminution de la couche adipeuse sous-cutanée (hypoderme), assurant normalement les volumes du visage.

Ces changements structurels sont générés par deux processus :

- L'un physiologique représenté par le vieillissement,
- L'autre pathologique causé par des facteurs exogènes : la gravité, les pressions positionnelles fréquentes sur le visage (sommeil), les mouvements répétés du visage de l'expression faciale (sourire, retroussement des lèvres, froncement des sourcils...), voire les troubles du sommeil, la fatigue, le soleil, le vent, la pollution aérienne...

On distingue deux catégories de rides :

- **Les rides statiques**
 - o D'apparition tardives, elles sont la conséquence de la diminution physiologique des protéines structurelles, et donc de la perte de fermeté et d'élasticité de la peau.
 - o Parmi ces rides, on peut citer le sillon nasogénien, les rides du plissé solaire, celles du fumeur (du code barre du contour de la lèvre supérieure), les plis d'amertumes, les rides du sommeil (provoquées par la position du visage pendant la nuit), celles du cou décollété, etc.
- **Les rides dynamiques (d'expression) :**
 - o Ce sont des rides d'apparition précoce (dès 30 ans), dus à un manque d'hydratation, de collagène, et d'élastine (à raison d'1% par an).
 - o Leur apparition est favorisée par les mouvements fréquents de la musculature du visage.

Le visage, première interface d'interaction sociale, est une zone où la sénescence est manifeste (sécheresse, rides, perte de l'élasticité...).

Pour illustrer les conséquences esthétiques de cette sénescence, on schématise le volume du visage par un triangle équilatéral.

Chez un sujet jeune, la base de ce triangle est au niveau des pommettes et sa pointe vers le gnathion. Chez la personne âgée, cette base se retrouve à la partie inférieure du visage et la pointe au niveau des tempes et des pommettes illustrant la perte de volume à ce niveau.

Cette différence s'explique par :

- Le vieillissement cutané, qui correspond à la perte d'élasticité, la réorganisation des travées collagéniques et à la diminution du taux d'acide hyaluronique.
- Le vieillissement osseux, qui s'exprime par une rétrusion maxillaire et du rebord orbitaire inférieur, une perte osseuse mandibulaire.
- Une redistribution des tissus : une perte de volume au niveau de la partie supérieure de la face au profit des pôles moyens et inférieurs dû à une fonte de la graisse

profonde. Ainsi, on observe la présence d'une graisse superficielle plus irrégulière et plus importante.

- La contraction répétée des muscles de la mimique, ce qui engendrerait une chasse graisseuse et le creusement des sillons.

Pour prévenir ou corriger les signes du vieillissement, différentes approches sont utilisées :

- Les traitements topiques par des antioxydants (vitamines C, B3 et E et les polyphénols) et/ou des régulateurs cellulaires (vitamine A et dérivés) ;
- Les traitements systémiques par des antioxydants en per os, et/ou un traitement hormonal de la ménopause ;
- La chirurgie esthétique ;
- Les produits de comblement et les modulateurs de la contraction musculaire (respectivement acide hyaluronique et toxine botulique).

Toutefois, les altérations esthétiques ne sont pas les seules manifestations du vieillissement. On retrouve aussi l'immunosénescence cutanée, qui peut s'expliquer par :

- Le déclin des compétences du système immunitaire, à l'origine de l'altération de l'immunité innée avec une fragilité marquée aux infections bactériennes et virales, et aux pathologies auto-immunes ou aux cancers, et une moindre réponse aux vaccins.
- L'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires, à l'origine du processus d'inflammation (un processus inflammatoire chronique évoluant à bas bruit, et constitue une ligne de fragilité pour la survenue de maladies chroniques liées à l'âge).

Le vieillissement cutané est donc un enjeu important du fait de ses conséquences nombreuses, qu'elles soient esthétiques, ou immunologiques.

8. La MEC et la cicatrisation

8.1. L'approche clinique de la cicatrisation (15)

Une plaie cutanée est une ouverture (ou effraction) de la peau due à une cause mécanique, chimique, thermique.

Elle évolue vers la cicatrisation avec ou sans cicatrice.

La cicatrisation cutanée est le processus naturel de restauration de l'intégrité cutanée en cas de plaie cutanée.

La cicatrice peut être normale ou pathologique inesthétique (atrophique, hypertrophique ou chéloïde).

Les cicatrices pathologiques constituent, avec les rides, des indications fréquentes de médecine/chirurgie esthétique, et peuvent entraîner des déficiences fonctionnelles, une morbidité psychologique et des soins de chirurgie réparatrice coûteux pour la sécurité sociale.

Le processus de cicatrisation vise à rétablir l'intégrité cutanée, in fine, il aboutit à la formation ou pas d'une cicatrice.

Fondamentalement, on distingue deux profils de cicatrisation :

- La réparation rapide et sans cicatrice, la caractéristique des plaies cutanées fœtales ;
- La réparation lente et avec cicatrice et fibrose, l'apanage des plaies cutanées au cours du vieillissement.

Pour une cicatrisation optimale, des recommandations sont portées à la connaissance du personnel infirmier, en termes de surveillance, de respect de l'hygiène, de protection de la plaie du soleil, d'alimentation équilibrée et d'hydratation, de limitation du tabac, de contrôle du diabète, d'éviction de certains médicaments (AINS, immunosuppresseurs cytotoxiques) et de massage de la cicatrice par une crème cicatrisante, une fois la plaie refermée.

8.2. La physiologie de la cicatrisation (14)

Le processus de cicatrisation commence dès la survenue de la plaie.

Il évolue en trois phases successives, sous l'action de facteurs dynamiques locaux, régionaux et systémiques.

8.2.1. La phase altérative (1 à 3 jours)

La plaie induit la réponse vasculaire qui va engendrer deux processus physiologiques séquentiels : l'hémostase et la coagulation.

Elle est immédiate, forme le clou fibrino-plaquettaire et initie les phases suivantes.

Elle est marquée par ailleurs par :

- L'infiltration du sang dans les tissus sous cutanés ;
- La désintégration : des globules rouges se désintègrent ;

Le processus infectieux appelé bactériocycle.

- Le bactériocycle caractérise les variations de la flore au cours de l'évolution. Il est à respecter car les bactéries en présence (staphylocoque, le streptocoque, le pyocyanique) sont considérées comme favorables à l'épidémisation. Ce processus de modification de la flore bactérienne doit cependant être distingué de la surinfection (acquisition par la flore d'un caractère pathogène virulent).
- La lyse cellulaire et la protéolyse ;
- La libération des médiateurs de l'inflammation : histamine, leucotaxine, pyrexine, cytoxines et les facteurs de croissance tissulaire. Ces médiateurs vont induire la perméabilité capillaire, la vasodilatation brutale, et contribuer à la multiplication cellulaire.

8.2.2. La phase inflammatoire (14)

Elle est marquée par :

- Un recrutement cellulaire (polynucléaires neutrophiles, macrophages, éosinophiles, lymphocytes et plasmocytes, histiocytes) ;
- La reconstitution de la substance fondamentale de la MEC dont le collagène ;
- La libération de facteurs plasmatiques et tissulaires ;
- L'angiogénèse, caractéristique de cette phase ;
- Le bourgeon charnu : la mise en place d'un nouveau tissu pour combler la perte de substance.

On notera néanmoins que cette phase est absente chez le fœtus jusqu'à la 24^e semaine d'aménorrhée pour plusieurs raisons :

- Un faible recrutement de cellules inflammatoires ;
- Un profil différent de sécrétion des facteurs de croissance : taux bas en TGF- β 1 et TGF- β 2, taux élevé en TGF- β 3.

8.2.3. La phase de prolifération et de réparation.

Cette dernière phase permet :

- L'obtention d'une plaie en cicatrisation favorable rouge, non douloureuse, sans écoulement, sans odeur, et qui va guérir en six semaines ;
- Organisation du bourgeon charnu en derme ;
- Action du myofibroblaste qui tend à rapprocher les berges.
- Ré-épithélisation ;
- Formation du tissu de granulation : Système de prolifération de tissu conjonctif jeune, riche en néocapillaires et en cellules y sont impliqués les fibrocytes devenant fibroblastes, les cellules endothéliales des capillaires préexistants engendrant des néocapillaires, les myofibroblastes, les fibroclastes, les macrophages, des polynucléaires.

Cette étape aboutit au développement de la cicatrice, c'est à dire le stade ultime et l'arrêt du processus au rétablissement de l'équilibre épidermo conjonctif.

8.2.4. Les facteurs de croissance tissulaire (FCT).

Deux catégories à distinguer :

- Les FCT libérés précocement avec les facteurs de l'inflammation :
 - Le PDGF : facteur de croissance dérivant des plaquettes ;
 - Le FGF: fibroblast growth factor.

- Les FCT libérés plus tardivement, au niveau du foie :
 - Le TGF: transforming growth factor ;
 - Le EGF: epidermal growth factor.

Ces facteurs de croissance stimulent la prolifération vasculaire, la synthèse du collagène et la division des cellules épithéliales.

A contrario, l'infection, l'hypoperfusion, la dessèchement de la plaie ou un mauvais support nutritionnel ralentissent l'apparition du tissu de granulation.

A ces facteurs tissulaires, il faut mentionner les facteurs de croissance systémique, telle que l'hormone de croissance (GH).

8.2.5. Le facteur de croissance TGF- β .

De nombreux travaux scientifiques ont eu pour objectif d'identifier des moyens de prévenir la formation de cicatrice ou à défaut d'en éviter les formes pathologiques.

Dans cette perspective, la recherche médicale a montré le rôle primordial du facteur de croissance TGF- β .

Le facteur de croissance transformant- β est sécrété par les plaquettes, les neutrophiles, les lymphocytes, les macrophages, les kératinocytes et les fibroblastes.

Par ailleurs, le TGF- β augmente sa propre production de manière autocrine, ce qui génère une surproduction de TGF- β , laquelle contribue à la formation des cicatrices.

La fonction essentielle de ce facteur est :

- D'être un puissant chimio-attractant des macrophages, des neutrophiles et des fibroblastes ;
- De stimuler la synthèse de la MEC et d'empêcher sa dégradation en augmentant l'expression des inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP), et en diminuant l'expression des protéases.
- Et in fine accélérer la cicatrisation selon l'isoforme TGF- β 1, - β 2 et - β 3.
Le TGF- β 1 est responsable de la réponse cicatricielle fibreuse, tandis que le TGF- β 3 génère la cicatrisation sans cicatrice observée, celle observée dans les plaies fœtales.

Pour étudier les effets des trois isoformes, l'expérience de Shah et al. a conclu que :

- Le TGF- β 1 SEUL est actif sur les réponses inflammatoires et angiogéniques et accélère la cicatrisation avec cicatrice.
- Le TGF- β 2 seul est sans effet sur la cicatrice résultante.
En revanche l'association TGF- β 1 et TGF- β 2, a eu un effet synergique.
- Quant au TGF- β 3, il régulerait à la baisse TGF- β 1 et le TGF- β 2.
Cet effet s'observe dans les plaies fœtales où le ratio est plus élevé de TGF- β 3 par rapport au TGF- β 1 et au TGF- β 2, ce qui favorise une moindre formation de cicatrices.

8.2.6. Autres éléments impliqués en interaction avec le TGF- β :

On retrouve un certain nombre d'éléments qui ne seront pas détaillés dans cette thèse : la décorine, la fibromoduline, la lysyl-oxydase, les Métalloprotéinases Matricielles (MMP) et TIMPs, le facteur de croissance cytokine pro-fibrotiques (PDGF) et facteur de croissance des fibroblastes (FGF), les fibroblastes et les myofibroblastes, les cellules Dot, la nicotine, l'endostatine, les récepteurs tyrosine kinases, l'insomnie, l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les gènes homéobox, l'hypoxie.

Dans le cadre de notre thèse il est indispensable de détailler le rôle de :

- L'inflammation.

En effet, dans les plaies fœtales, on retrouve un infiltrat inflammatoire moins important, d'où la cicatrisation sans cicatrice.

Cette basse inflammation est le fait de la diminution de la dégranulation et de l'agrégation des plaquettes fœtales, et par conséquent des niveaux plus faibles de TGF- β et de PDGF.

- L'Acide Hyaluronique (AH).

Des niveaux élevés d'AH contribuent à réduire l'inflammation des plaies fœtales.

En effet, in vitro, l'AH inhibe la migration chimiotactique et aléatoire des globules blancs. A faible concentration ($\leq 0,05$ mg/ml), elle inhibe l'activité phagocytaire des phagocytes mononucléaires.

Aussi, nous pouvons affirmer que l'AH exerce une régulation biomécanique sur des processus tels que l'inflammation.

En effet, le réseau moléculaire de l'AH :

- Exclut de grosses molécules, telles que le fibrinogène ;
- Modifie le gradient chimiotactique ;
- Influence l'ampleur et la nature de la réponse inflammatoire ;
- Agit comme un piègeur de radicaux libres ;

- A un effet physique sur la matrice de fibrine qui se forme, et en limite la formation, ce qui empêche le dépôt excessif de collagène.

8.2.7. L'étude comparative des profils de réparation.

Au regard des données ci-dessus, nous pouvons établir une étude comparative pour expliquer les deux profils observés dans la réparation d'une plaie cutanée.

Chez la personne âgée.

La cicatrisation présente trois caractéristiques :

- La cicatrisation est retardée chez les personnes âgées ;
- Les plaies sont suivies de cicatrices ;
- Les cicatrices sont moins nombreuses.

On relève au niveau de la cicatrice les éléments suivants :

- Des dépôts de collagène en faisceaux désorganisés et très réticulés ;
- Des myofibroblastes activés en nombre réduit, à prolifération et à migration ralenties
- Des MEC en perte de formation/production ;
- Des altérations des fonctions des macrophages et des lymphocytes T ;

Au niveau biomoléculaire, on explique ce profil de cicatrisation par l'implication spécifique d'un certain nombre de gènes, d'hormones, de facteurs de croissance et de cellules sanguines. A titre indicatif, on cite :

- Une phase inflammatoire importante ;
- Un taux élevé en TGF- β 1 ;
- Des fibroblastes adultes qui doivent d'abord proliférer avant de pouvoir déposer du collagène, ce dépôt de collagène retardé contribue à la formation de cicatrices ;
- Un ratio de collagène de type III par rapport au type I plus faible ;
- Des faisceaux de collagène désorganisés, épais et plus réticulés.

Chez le fœtus

La cicatrisation des plaies cutanées fœtales est plus rapide et n'engendre pas de cicatrice au début de la gestation.

Cette particularité ne concerne nullement les autres tissus fœtaux.

Dans cette cicatrisation sans cicatrice on retrouve :

- L'absence de réaction inflammatoire ;
- Un taux bas en TGF- β 1 et élevé en TGF- β 3 ;
- Des taux élevés en lysyl-oxydase et du ratio MMP/TIMP ;
- Une peau hypoximique (d'où le taux faible en TGF- β 1) ;
- Un taux élevé en VEGF ;
- Un dépôt précoce de collagène réticulaire fin ;
- Un ratio de collagène de type III par rapport au type I plus élevé ;
- Un dépôt précoce de ténascine et de fibronectine (nécessaire à la migration et à l'ancrage des cellules) ;
- Une concentration plus élevée d'acide hyaluronique.

8.3. Les implications thérapeutiques (14)

Ces observations, actuellement bien documentées de cicatrisation sans cicatrice, ont poussé les chercheurs à en investiguer les mécanismes afin d'améliorer les prises en charges des plaies et blessures.

Ainsi, la compréhension de ces remarquables capacités de réparation du fœtus pourrait aboutir au développement de nouvelles thérapies de cicatrisation qui réduiraient ou préviendraient la formation de cicatrices et la fibrose.

I. L'acide hyaluronique in vivo

1. Caractéristiques biochimiques (15,16)

La découverte de la structure chimique de l'AH revient à Weissmann B. et Meyer K. en 1952. C'est un biopolymère, un glycosaminoglycane (GAGs) non sulfaté, composé de di-saccharides polymères répétitifs d'acide D-glucuronique et de N-acétyl-D-glucosamine liés par une liaison glycoside dans l'arrangement de liaisons β -(1 \rightarrow 4) et β -(1 \rightarrow 3) alternées.

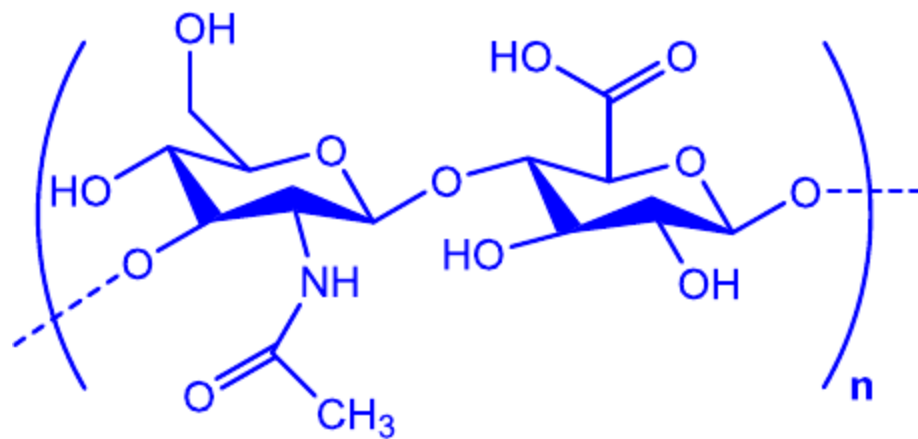
Formule brute : C₂₈H₄₄N₂O₂₃

Formules topologiques : deux formules à considérer :

- Celle de l'unité structurelle ;
- Celle de l'unité fonctionnelle.

L'unité structurelle :

Elle présente une succession de disaccharides associant acide D-glucuronique et N-acétyl-D-glucosamine.



Hyaluronic acid

Figure 4 : La molécule d'acide hyaluronique (18)

Source : Annales de dermatologie et vénéréologie

L'unité fonctionnelle :

Un glycosaminoglycane (GAGs) non sulfaté : polymères répétitifs de disaccharides.

Structure chimique de l'acide hyaluronique

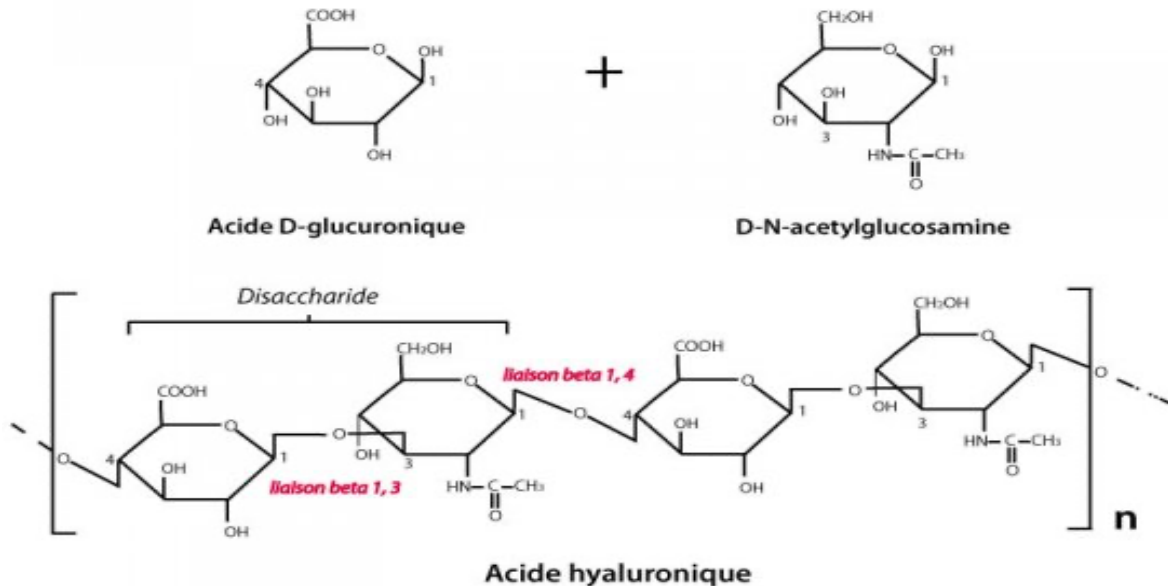


Figure 5 : La structure chimique de l'acide hyaluronique (17)

Source : International Journal of Biological Macromolecules

Sur le plan chimique, l'AH présente les caractéristiques suivantes :

- Deux formes chimiques : *acide, l'acide hyaluronique,
*sel de sodium, le hyaluronate de sodium.
- Non sulfaté à l'état naturel ;
- Jamais associé à des glycoprotéines ;
- Présente une conformation en hélice stabilisée par des liaisons hydrogène, à l'origine de son caractère semi-rigide ;
- Masse moléculaire : 100 à 10⁴ kDa in vivo, variable selon le tissu considéré
- Longueur des chaînes : 2000 à 50000 dimères : 10 000 unités répétitives disaccharides ;
- Solubilité : étant un poly-électrolyte, les répulsions électrostatiques entre les fonctions carboxylates dans l'eau pure provoquent l'expansion des macromolécules et in fine l'augmentation de la viscosité en solution (viscosité proportionnelle au nombre de chaînes). C'est grâce à ce pouvoir hygroscopique, que l'AH forme des gels viscoélastiques, assurant ainsi l'hydratation cutanée par la rétention et le piégeage d'environ 1000 fois son poids en eau.
- En phase aqueuse sa conformation n'est pas connue.
Sa rigidité diminue avec la température, et ce, par dissociation des liaisons hydrogènes.
Son pKa est égal à 2,9 +/- 0,1.
Forme un gel à pH 2,5 en présence d'acide chlorhydrique.

Sa haute solubilité est gênante dans le développement de polymères pour l'ingénierie cellulaire. A contrario, elle est utile en chirurgie orthopédique.

En situation physiologique, l'AH durcit grâce aux liaisons hydrogènes et aux interactions avec le solvant et l'environnement, et s'organise en un ruban de taille variable en occupant un maximum d'espace.

- En phase solide, l'AH présente une conformation en hélice stabilisée par des liaisons hydrogène et des ions (H^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{2+}). Par ailleurs, sa chaîne serait constituée de l'alternance de portions rigides ordonnées, et de zones désordonnées flexibles.
- Sensibilité : dégradé par les UV, les rayons γ , les ultrasons, l'action enzymatique des hyaluronidases et par dépolymérisation oxydo-réductrice.
- Stabilité structurale grâce à la stéréochimie des disaccharides ;
- Biodégradabilité et sa biocompatibilité, expliquant sa large utilisation ;
- Non toxique et non sensibilisant ;
- Dans sa forme pure, sa nature chimique est la même chez tous les organismes et dans tous les tissus, ce qui écarte tout risque de réponse immunitaire pathologique.

2. Biosynthèse de l'AH

Sa synthèse est assurée par les fibroblastes, à la face interne de la membrane plasmique, et il est ensuite soit retenu dans la cellule, soit libéré dans la MEC. Cette biosynthèse accompagne celle de son récepteur CD44 et des hyaluronidases (enzymes de la dégradation de l'AH). (18, 19)

Trois gènes codent pour l'AH, qui codent pour l'enzyme acide hyaluronique synthétase (HAS) : HAS1, HAS2 et HAS3. Ces enzymes polymérisent l'AH par liaison d'UDP-N-acétyl-D-glucosamine avec de l'UDP-acide glucuronique.

Une fois synthétisé à la face interne de la membrane plasmique, l'AH est soit retenu dans la cellule ou exporté vers la MEC.

L'AH diffère en stabilité et en longueur selon l'enzyme (HAS1, HAS2 ou HAS3).

L'AH produit in vitro, par des cellules exprimant l'enzyme HAS3 a une masse moléculaire de 105 à 106 Da versus celui produit par les cellules exprimant HAS1 et HAS2 qui est au moins deux fois plus long. (20)

Quant au CD44, le principal récepteur de l'AH, c'est une glycoprotéine transmembranaire exprimée par un seul gène et dotée de trois domaines principaux : l'ectodomaine N-terminal lie l'AH et les autres domaines lient d'autres molécules de la matrice extracellulaire (le collagène, la laminine, la fibronectine...).

L'AH est une molécule purement saccharidique sans fraction protéique contrairement aux autres glycosaminoglycanes (GAGs) qui sont liés à une chaîne protéique. (21)

3. L'AH dans la matrice extracellulaire (22, 23)

Comme indiqué précédemment, la MEC comporte deux groupes de structure, d'une part des fibres (collagène, élastine) et d'autre part des molécules (GAG et protéoglycane).

L'AH, qui nous intéresse ici est un GAG non sulfaté.

Pour comprendre et bien situer l'AH *in vivo*, nous avons pensé utile et nécessaire de développer le sujet des protéoglycanes et des GAG.

D'emblée, il faut préciser que les protéoglycanes sont des molécules constituées d'une protéine (le core protein) sur laquelle sont greffées des chaînes de GAG sulfatés liées par des liaisons covalentes à un axe protéique.

Nous développerons, ci-dessous, les deux molécules principales :

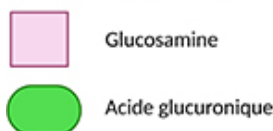
Les glycosaminoglycanes.

Ce sont des macromolécules glucidiques (des polymères linéaires d'unités répétées de diholosides). Un des deux glucides est toujours un aminé (N-acétylglucosamine ou N-acétylgalactosamine) et le second un acide uronique (glucuronique ou iduronique).

Deux groupes à considérer :

- Les glycosaminoglycanes sulfatés type :
 - Le chondroïtine-sulfate : polymère galactosamine-acide glucuronique (cartilage)
 - Le dermatane-sulfate : polymère galactosamine-acide glucuronique-acide iduronique (tendons, ligaments, cartilages, derme).
 - L'héparane-sulfate : polymère galactosamine-acide iduronique (membranes basales).
 - Le kératane-sulfate : polymère galactose-glucosamine (cornée, cartilage).
- Un seul glycosaminoglycane non sulfaté : l'acide hyaluronique (ubiquitaire)
 - Un polymère D-N-acétylglucosamine-acide glucuronique. L'acide hyaluronique est l'un des principaux composants de la MEC, et est le seul qui n'est pas fixé à une protéine centrale par une liaison covalente.

Oses constitutifs de l'acide hyaluronique:



Unité disaccharidique répétée



Figure 6 : Oses constitutifs de l'acide hyaluronique (24)

Source : La revue de Mésothérapie

Les protéoglycane :

Ce sont les 2^{èmes} types de molécules présentes dans la MEC. Elles confèrent aux tissus une résistance à la compression tissulaire.

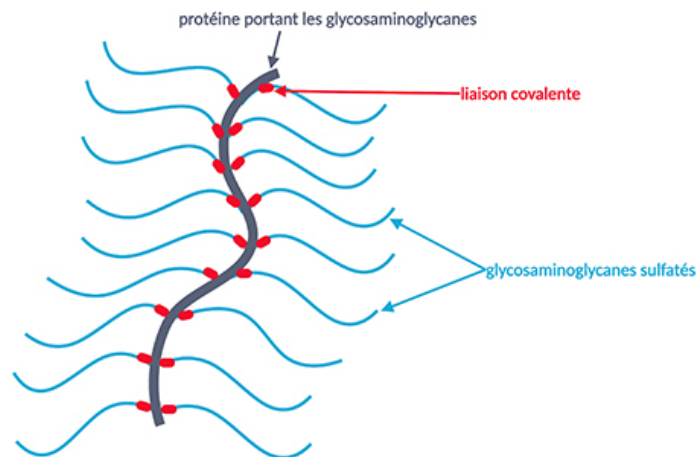


Figure 7 : Un protéoglycane (24)

Source : La revue de Mésothérapie

Le processus de biosynthèse des protéoglycane se fait en 2 étapes consécutives : synthèse de la protéine puis ajout des sucres par glycosylation.

Leur diversité structurale assure la constitution de sites protéiques et/ou osidiques permettant des interactions spécifiques avec d'autres molécules de la MEC, des cellules ou des médiateurs solubles.

Cette grande capacité interactive leur confère de nombreuses propriétés rhéologiques (hydratation, résistance aux forces compressives, capacité de filtration).

Par ailleurs, ils règlent plusieurs activités cellulaires (prolifération, différenciation, adhérence, migration) et métaboliques (organisent les tissus, influencent la croissance cellulaire et la maturation des tissus spécialisés, régulent les activités des facteurs de croissance et la fibrillogénèse du collagène, affectent la croissance et l'invasion des cellules tumorales...).

Ils constituent une superfamille de plus de 30 molécules, aux fonctions biologiques variées et classées en familles et sous-familles selon leur conception de base des protéines et présentent une relation structure-fonction.

Dans la MEC, trois groupes sont à considérer : les protéoglycane de la membrane basale, les protéoglycane qui interagissent avec l'hyaluronane et les lectines, et les petits protéoglycane riches en leucine.

Les protéoglycane de la membrane basale sont des structures complexes et hétérogènes contenant principalement de la laminine. On en distingue trois, spécifiquement présents dans les membranes basales vasculaires et épithéliales des organismes : le perlecan, l'agrin et le bamacan.

Ces protéoglycane sont multi-domaines et on note que le perlecan est impliqué dans l'absorption des lipides, l'adhésion et la croissance cellulaire.

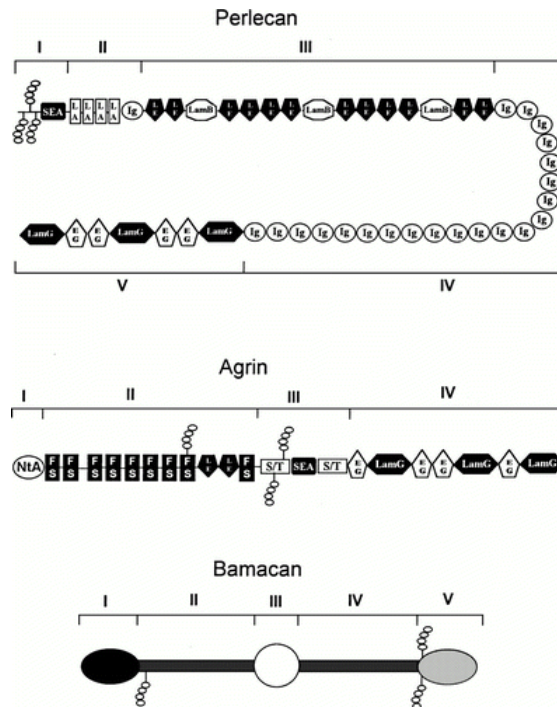


Figure 8 : Les trois principaux protéoglycanes trouvés dans les membranes basales (22).

Les chiffres romains représentent les différents domaines.

Source : Med Sci

Les protéoglycanes hyalectanes, interagissent avec l'acide hyaluronique et les lectines (protéines présentes dans les végétaux).

Cette famille contient quatre gènes : le versican, l'agrécane, le neurocane et le brevican.

Elle est caractérisée par une structure tridomaine qui permet cette interaction :

- Un domaine N-terminal qui lie l'hyaluronan,
- Un domaine central qui porte les chaînes latérales du glycosaminoglycane,
- Une région C-terminale qui lie les lectines.

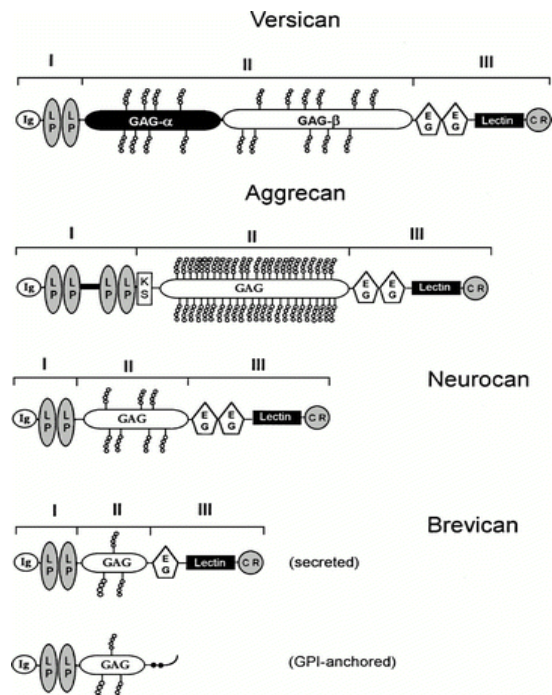


Figure 9 : Les différents hyalectanes. (22)

Source : Med Sci

Les petits protéoglycans riches en leucine contiennent au moins neuf produits distincts codés par des gènes distincts. Trois classes sont identifiables comme on peut le voir sur le schéma ci-dessous :

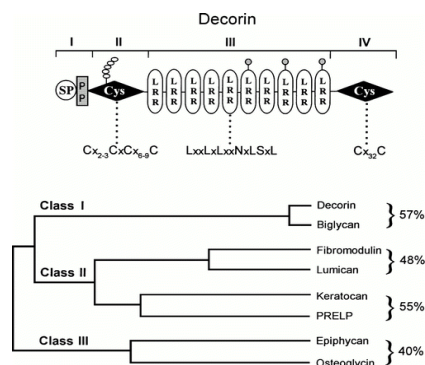


Figure 10 : Les caractéristiques structurales de la decorine, membre des petites protéines riches en lectines. (22)

Source : Med Sci

4. La distribution tissulaire de l'AH (23, 24)

L'AH est un constituant naturel retrouvé dans tous les tissus des vertébrés, dont l'organisme humain.

Il est présent principalement et à des concentrations élevées dans l'humeur vitrée, le liquide synovial, le cordon ombilical et dans la peau. Ce dernier organe en contient 50% de l'AH total de l'organisme essentiellement au niveau du derme (la couche papillaire), et en proportion moindre au niveau de l'épiderme.

Au niveau du derme, l'AH se lie aux microfibrilles des fibres élastiques du derme par l'intermédiaire de protéoglycane, plus spécifiquement le versican.

Dans la peau sénile, la quasi-totalité de l'AH a disparu de l'épiderme, ce qui explique en grande partie la formation des rides sur le visage humain.

Par ailleurs, l'AH est particulièrement abondant au cours d'un certain nombre de processus : régénération et réparation tissulaire, métastase cancéreuse, développement embryonnaire.

D'autre part, il faut rappeler que la structure de l'AH est restée identique durant l'évolution, et sa présence tissulaire est ubiquitaire : le pseudomonas, les mammifères (le rat, le lapin, l'homme).

5. La dégradation de l'AH

La durée de vie de l'AH est courte :

- Trois à cinq minutes dans la circulation ;
- Moins d'un jour dans la peau ;
- Une à trois semaines dans le cartilage.

Il se renouvelle complètement en moins de huit heures au niveau du derme.

Sa dégradation peut-être :

- Enzymatique, assurée par des hyaluronidases, des enzymes qui clivent la liaison β 1-4, générant ainsi des oligosaccharides. Ce clivage est ensuite suivi par celui des sucres.
- Non-enzymatique, plus précisément par des radicaux libres via l'action connue du stress oxydatif qui fait intervenir les électrons des molécules d'oxygène très réactives comme l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle... (20)

In vivo, chez l'homme, on distingue deux clusters de gènes sur deux chromosomes différents, codant pour les hyaluronidases (HYAL1, HYAL2, HYAL3, HYAL4, HYALP1 et PH-20). On retrouve ces enzymes dans la rate, la peau, les yeux, le foie et dans certains liquides corporels (larmes, sang, sperme).

Les HYAL1 et HYAL2 sont ubiquitaires et sont les principales enzymes de la dégradation de l'AH dans les tissus somatiques : elles agissent de façon séquentielle.

- Les HYAL2 coupent l'AH de haut poids moléculaire en fragments de taille intermédiaire (dissaccharides), au niveau des lysosomes à pH 4.
- Ensuite, les HYAL1 clivent le biopolymère en monosaccharides, également dans les lysosomes.

Le rôle des autres HYAL est moins connu chez l'Homme.

6. Fonctions physiologiques

Globalement les fonctions physiologiques de l'AH sont assurées par les deux propriétés remarquables de l'AH :

- Les propriétés viscoélastiques
- La capacité à capter l'eau

A faible concentration, on obtient des solutions d'AH à viscosité élevée.

A concentration très élevée, on observe des structures supramoléculaires considérables stabilisées par des liaisons hydrophobes inter caténares, ce qui augmente dramatiquement la viscosité. (20)

Ainsi, principalement l'AH joue un rôle fondamental dans la plasticité et l'organisation des tissus au niveau des espaces extracellulaires.

Cette molécule se trouve également impliquée dans la régulation de plusieurs processus biologiques tels que la régénération tissulaire cutanée, en cancérologie (impact sur l'adhésion, la migration, la différenciation cellulaire et la prolifération) et dans les processus inflammatoires et immunitaires, voire en angiogenèse, la transduction des signaux, dans la circulation des nutriments, des hormones et des cellules, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et dans la libération du facteur de croissance PDGF-AB par les plaquettes.

Au niveau de la MEC, l'AH assure :

- La plasticité des tissus.

En effet, par sa capacité de rétention d'eau, l'AH retient l'eau dans les tissus cutanés, ce qui leur confère des propriétés d'hydratation, de souplesse et d'élasticité. Par cette propriété, il comble les espaces intercellulaires, ce qui concourt à embellir la peau qui devient douce, lisse et élastique, particulièrement au niveau du visage et des lèvres.

- La cicatrisation de la peau et la protection contre les rayons UV.

Par cette fonction l'AH régénère indirectement la MEC. En effet, l'AH permet la stimulation de la prolifération des fibroblastes, qui, à leur tour, synthétisent le collagène qui va se déposer in fine dans la MEC pour assurer une bonne cicatrisation.

Et par son application externe, il protège l'épiderme contre les radicaux libres des UV par un phénomène de piégeage des radicaux libres (espèces réactives de l'oxygène générées par les UV).

Au niveau de l'embryogenèse il a été établi que l'AH joue un double rôle :

- Un rôle positif dans la migration des cellules au stade des feuillettes (endoblaste, mésoblaste, ectoblaste), et ce du fait de taux élevés en AH.
- Un rôle de fixation et de stabilisation de ces cellules au niveau du site de prédilection, et ce, en réponse aux taux réduits d'AH à ce niveau. (24)

Spécifiquement, nous allons nous intéresser au processus de cicatrisation en lien avec notre sujet :

Lors d'une blessure cutanée, nous observons :

- La réponse à la lésion tissulaire.

Des fragments d'AH de plus faible masse moléculaire s'accumulent et induisent la réponse inflammatoire (la prolifération, la migration ou l'activation cellulaire), alors que l'AH de haut poids moléculaire active les cascades tyrosine dépendantes dans les cellules endothéliales.

- La régénération de la matrice extracellulaire
Au niveau d'une cicatrice, les fibroblastes déposent du collagène.
L'AH stimule la prolifération des fibroblastes et diminue la production globale de collagène.
Paradoxalement, la hyaluronidase libère de nombreux fragments d'AH augmentant ainsi la cicatrisation.
- La régénération épithéliale
L'AH améliore la prolifération des kératinocytes, in vivo et in vitro.
Par ailleurs, l'AH protège l'épiderme en piégeant les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène générées par les ultraviolets.

II. La molécule d'AH, un produit de comblement

1. Les produits de comblement et autres en médecine esthétique

Les produits injectables utilisés en esthétique regroupent deux catégories de produits de santé :

- Les dispositifs médicaux,
- Les médicaments : la toxine botulique.

Les produits de comblement injectables, dispositifs médicaux sont :

- Des DM de classe III.
- Couverts par un certificat CE pour leur mise sur le marché, marquage CE apposé sur ces produits et sur leur emballage, avec le numéro d'identification de l'organisme notifié (quatre chiffres).

Quant à la toxine botulique, elle dispose du statut de médicament.

A ce titre sa commercialisation requière une AMM garantissant la qualité, la sécurité et l'efficacité.

Concernant les circuits de distribution, ils dépendent de leur statut :

- Les DM ne sont pas soumis à un monopole de distribution, et peuvent donc être délivrés en pharmacie ou directement auprès du laboratoire fabricant par le professionnel de santé qui réalisera l'acte.
- La toxine botulique à visée esthétique est réservée à un usage professionnel. Elle est disponible en pharmacie ou livrée directement par le fabricant ou son fournisseur officiel à un médecin spécialisé.

Nous allons nous intéresser aux trois principaux produits de comblement :

- L'AH injectable, objet de notre sujet
- Le collagène
- La toxine botulique

Le collagène injectable (25)

Le collagène est une protéine naturellement présente dans l'organisme humain.

Il est impliqué dans la structure et la fermeté de la peau, des os, des tendons, des ligaments et des vaisseaux sanguins, voire dans l'intégrité des tissus conjonctifs, le maintien des ongles et des cheveux en pleine santé.

Plusieurs types à distinguer : le collagène de type I, II et III, aux fonctions spécifiques :

- Le type I : l'actif le plus présent dans le corps, principalement dans le derme, les os, les tendons et les ligaments.
- Le type II : présent dans le cartilage et lui assure ses fonctions.
- Le type III : permet le développement des tissus conjonctifs et la formation de la matrice cellulaire.

Il est largement utilisé en cosmétique :

- Principe actif contre le vieillissement cutané ;
- Aide à la cicatrisation et à la régénération des tissus cutanés ;
- Maintient en bonne santé les articulations, les tendons et les os ;
- Préserve l'hydratation et l'élasticité de la peau, lui assure élasticité et tonicité, retardant les premières rides et ridules.
- Améliore la qualité des cheveux et des ongles.

C'est aussi l'un des plus anciens produits utilisés pour traiter les rides et cicatrices du visage mais est aujourd'hui peu employé et remplacé par l'AH injectable. Il est injecté sur le trajet de la ride pour regonfler les sillons ou effacer la cassure du derme.

Il existe plusieurs formes de collagène en cosmétologie, selon la concentration et la réticulation. Son injection est renouvelée tous les six mois. Les résultats sont immédiats et généralement très bons.

Néanmoins, il existe des effets secondaires tels que rougeurs et de légers gonflements.

La toxine botulique (botox) (26)

La toxine botulique est une toxine sécrétée par *Clostridium botulinum*, la bactérie responsable du Botulisme (toxiinfection alimentaire, paralysies musculaires).

C'est une protéine neurotoxique, thermolabile, résistante aux acides et aux sucs digestifs et un puissant poison.

C'est un polypeptide à deux chaînes : H (100kDa) et L (50kDa), reliées par un pont disulfure. On distingue huit types de *Clostridium botulinum* qui diffèrent par les propriétés antigéniques des toxines qu'elles produisent : A, B, C1, C2, D, E, F et G.

Chez l'Homme, on retrouve les types A, B, et E. Le type A est le plus mortel.

La toxine bloque la libération de neurotransmetteurs (l'acétylcholine), au niveau de la plaque motrice, d'où son action au niveau des jonctions neuromusculaires responsable d'une paralysie flasque, voire mortelle à forte dose.

Elle est efficace à de très faibles quantités et pour une durée d'action de plusieurs mois. D'où son utilisation (en ce qui concerne le type A) en médecine (strabisme, neuropathie, dystonie, spasticité, esthétique...)

Sur le plan pharmaceutique, le botox est un médicament, soumis à la procédure et à la réglementation de l'autorisation de mise sur le marché.

Il est utilisé depuis les années 1970.

Trois produits sont actuellement sur le marché esthétique (Azzalure, Bocouture, Vistabel).

Seuls les chirurgiens (chirurgie maxillo-faciale, chirurgie de la face et du cou et chirurgie plastique reconstructrice et esthétique), les dermatologues et les ophtalmologues sont autorisés à l'injecter.

Aujourd'hui, c'est le traitement anti-rides le plus sécurisé dont nous disposons dans les trois indications suivantes : les rides du front, du lion et de la patte-d'oie.

L'Agence nationale du médicament n'a reçu qu'une trentaine de signalements sur les 2,56 millions de flacons commercialisés depuis 2003.

Une contre-indication : les maladies musculaires (myasthénie...).

Les complications recensées : une raideur musculaire, des étourdissements, des vertiges et des douleurs, voire une hypertension artérielle, des crises cardiaques, la chute d'une paupière supérieure, l'abaissement des sourcils, un œdème, des maux de tête, une diplopie ou encore des traits figés.

2. Histoire de l'acide hyaluronique en médecine esthétique (24)

L'acide hyaluronique fut découvert en 1934, par Karl MEYER et John PALMER, ophtalmologue à l'Université de Columbia à New York, dans l'humeur vitrée d'un œil de bovin.

Il est alors identifié comme étant un nouveau polysaccharide et nommé acide hyaluronique (en référence au grec où « hyalo » signifie vitreux), en proportions équimolaires de *N*-glucosamine et d'acide glucuronique, et qui se comporte, dans les conditions physiologiques, comme un sel (hyaluronate de sodium).

Il fut redécouvert, par la suite par :

- MEYER et coll., dans la substance fondamentale (MEC) humaine, le cordon ombilical humain, les liquides synoviaux des humains et des bœufs, la peau du porc, la crête de coq ;
- KENDALL, HEIDELBERGER et DAWSON, en 1937, dans la capsule du streptocoque hémolytique de type A et C, dans des cellules cancéreuses (synovioma, tumeur de Rous, mesentelioma...)
- Karl MEYER, dans les années 50 dans le liquide synovial de bœuf et d'humain.

Il a été utilisé :

- En 1966, la première fois, en injection intra articulaire avec succès, sur des chevaux de course atteints d'arthropathies post-traumatiques.
- En 1968/1970 en ophtalmologie, comme facteur de viscosupplémentation, en complément de la chirurgie de la cataracte, pour prévenir la lésion de l'endothélium cornéen.
- En 1986, il fut désigné par le terme « hyaluronan » : terme conforme à la nomenclature internationale des polysaccharides.
- Et en 1995, un AH réticulé (Hylaform) est commercialisé sur le marché de l'esthétique. Il vient remplacer le collagène bovin américain commercialisé depuis 1981.

Depuis, l'AH est utilisé, en remplacement ou en complément du collagène (déjà utilisé depuis 1981), et ce, tant en médecine qu'en cosmétologie, et sous diverses formes galéniques :

- En cosmétologie, par voie cutanée : sérum, crème, pommade, hydrogel, injections intradermiques, film, mousse...
- En nutricosmétique : en gélules per os ;
- En thérapeutiques médicales sous forme d'hydrogel.

3. Processus de fabrication de l'AH

Deux sources possibles :

- L'extraction à partir de tissus d'origine animale : les crêtes de coq et les cordons ombilicaux.
- La fermentation bactérienne. C'est une mise en culture d'une souche de *streptococcus equii* (non pathogène pour l'homme), en présence d'un matériel végétal (blé, maïs, soja). C'est un processus complété par une succession de réactions de purification sans solvant chimique, qui aboutit à un produit pur, qui sera ensuite déshydraté pour obtenir une poudre.

Actuellement, et pour des considérations éthiques légitimes et réglementaires, on utilise principalement la production microbienne. (20)

4. La controverse autour du BDDE

Étant donné l'élimination de l'AH très rapide (16,8% à H48 après l'injection chez le lapin), avec une durée de vie très courte, il s'est posé un problème en terme d'action thérapeutique.

Dans le but de remédier à cette limite thérapeutique, la recherche d'un moyen pour augmenter cette durée de vie in situ fut entreprise.

Les laboratoires sont alors parvenus à utiliser la technique de la réticulation : technique qui assure la stabilisation de l'AH.

En effet, la réticulation lie les longues chaînes d'AH entre elles par des ponts pour constituer un réseau comparable à un grillage.

Les réticulants utilisés pour créer ces ponts sont le BDDE (butanediol diglycidyléther), le formaldéhyde et le diépoxyoctane.

Le produit final de cette réticulation est alors un AH réticulé, plus visqueux et plus résistant à la dégradation enzymatique, et in fine à durée de vie plus longue (plusieurs mois) et à effet volumateur maximal.

A signaler que toutes les chaînes ne réagissent pas à la réticulation. (24)

Tout récemment, une controverse a émergé sur le BDDE (l'agent réticulant d'origine chimique), mais fut écartée au regard des faits suivants :

- Elle a pour origine une étude sur des souris, qui a montré un risque de carcinogénèse, à dose 2000 fois supérieure à celle utilisée en esthétique.
- Le BDDE est dégradé et métabolisé, les molécules d'AH sont fragmentées par les hyaluronidases, et in fine l'AH et le BDDE sont éliminés par les macrophages.
- Et selon les docteurs Ghislaine Beilin (vice-présidente de la FFMEAA (Fédération Française de Médecine esthétique et Anti-Âge) et le Docteur Éric Auclair (Président de la SOFCEP (Société Française des Chirurgiens Esthétiques Plasticiens) : à ce jour, aucun cancer et aucun décès n'ont été documentés, et ce quelle que soit l'utilisation (esthétique ou médicale). (24)

5. La commercialisation de l'AH injectable (27)

5.1. Les produits à base d'AH injectables

Ils se présentent en seringues pré-remplies de gels stériles, prêtes à l'emploi, pour injection intradermique.

5.2. L'AMM et les contrôles post-AMM

L'AH est un DM, ce n'est donc pas un médicament et sa production n'est pas soumise à la procédure d'AMM, sauf en ce qui concerne le Hyalgan®, utilisé en thérapeutique médicale. (27)

Cependant, étant référencé comme un DM, l'AH injectable doit obéir aux normes définies dans le Code de Santé Publique (Livre V bis, Art. L 665-3 à L665-9), et sa commercialisation en UE requière une fabrication conforme à la directive européenne 93/42/CEE, aux normes européennes EN 46001 (1996) et internationales ISO 9001 (1994) et ISO 13485 (1996).

Pour rappel :

- Selon le code de la Santé publique (article L.5111-1), un médicament est défini comme étant : « Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

Et selon l'ANSM, un DM est « ... Tout instrument, appareil, équipement, matière, produit (à l'exception des produits d'origine humaine) y compris les accessoires et logiciels, utilisé seul ou en association, à des fins médicales chez l'homme, et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques. »

Les DM sont classés, selon le risque lié à leur utilisation (durée d'utilisation, partie du corps exposée), en quatre catégories :

- Classe I (risque faible) : par exemple les compresses, les lunettes, les béquilles etc. ;
- Classe IIa (risque modéré) : par exemple les lentilles de contact, les appareils d'échographie, les couronnes dentaires ;
- Classe IIb (risque élevé) : les préservatifs, les produits de désinfection des lentilles ;
- Classe III (risque très élevé) : les implants mammaires, les stents, les prothèses de hanche. (28)

Au regard de son potentiel élevé de risque pour la santé humaine, l'AH injectable est alors classé parmi les DM catégorie IIb/III.

La garantie d'innocuité n'étant pas totale (essais cliniques à effectif réduit, durée de l'essai limitée, certaines complications qui, comme certains granulomes, sont tardives voire au-delà de 5-10 ans plus tard), l'ANSM a pris des dispositions complémentaires :

- Elle impose un référentiel pour l'encadrement d'un essai clinique ;
- Un institut est mis en place pour le suivi post-AMM pour évaluer l'incidence des effets indésirables ;

- Une surveillance du marché des DM par des contrôles, des inspections des fabricants et des analyses des prélèvements au niveau des laboratoires.

En cas d'irrégularité ou de risque sur la santé et/ou la sécurité des patients, l'ANSM est en mesure de prendre des mesures provisoires pour retirer ces DM du marché, interdire ou restreindre leur AMM.

Par ailleurs, et afin de prévenir les contrefaçons, des mesures supplémentaires sont prévues :

- L'emballage doit porter le marquage CE ; (29)
- La notice doit présenter le pictogramme suivant :



XXXX associé à quatre chiffres qui définissent l'organisme ayant délivré le marquage CE du produit

Les professionnels de santé sont invités, par l'ANSM, à consulter régulièrement la liste des communications de mise sur le marché français des produits injectables de comblement des rides, lorsqu'elle a connaissance de l'existence de produits contrefaits.

III. L'AH injectable à visée esthétique

En médecine esthétique, la principale utilisation de l'AH injectable vise le rajeunissement de la peau et le comblement des rides.

La figure ci-dessous illustre clairement la différence entre une peau jeune et une peau âgée.

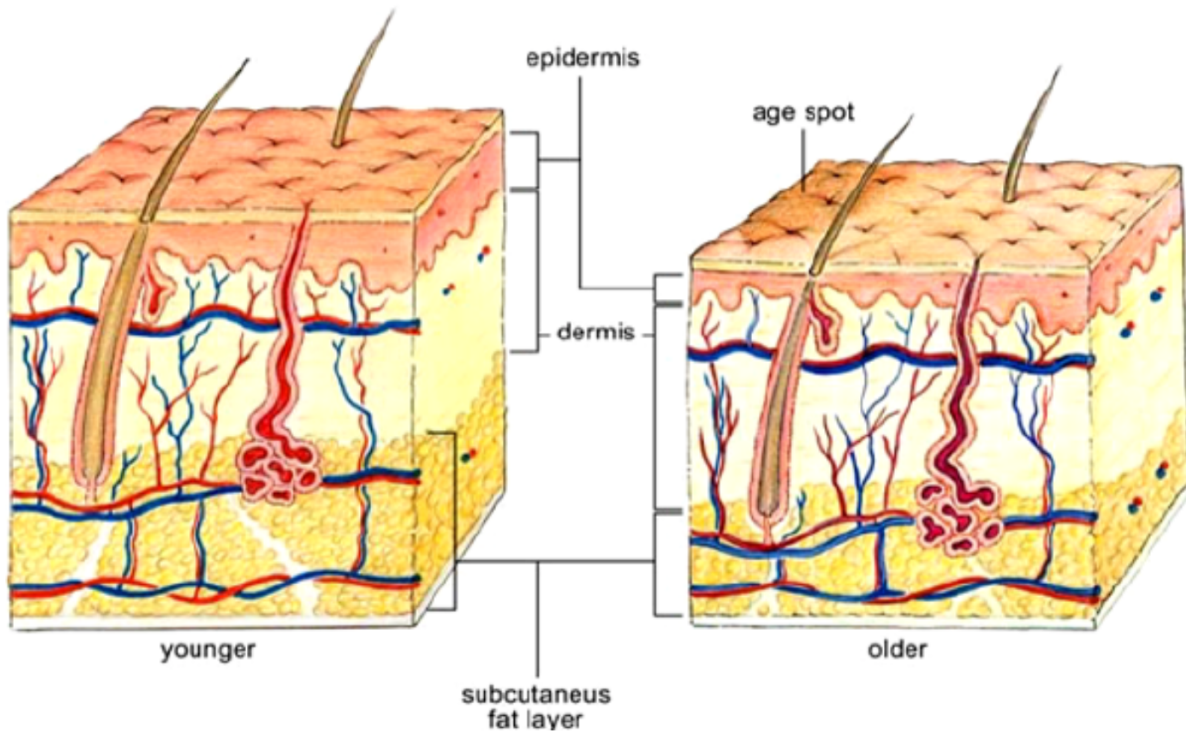


Figure 11 : Différence de structures entre une peau jeune et une peau âgée (30)

Source : *Cutaneous and Ocular Toxicology*.

La pratique médicale a démontré l'excellente efficacité des gels d'AH injectables pour les rides les plus fines en comparaison avec la toxine botulique et le collagène. Cette efficacité serait encore meilleure dans un protocole thérapeutique combinant AH injectable et toxine botulique.

L'AH injectable pharmaceutique est un gel transparent, destiné à être injecté dans la peau pour combler les rides et sillons profonds, mais aussi pour remodeler certains volumes du visage. (27)

En France, il existe plusieurs gammes d'AHI produits par différents laboratoires pharmaceutiques.

La pratique médicale des injections est réglementée, et ce, à plusieurs niveaux :

- Juridique ;
- Déontologique ;
- Bonnes pratiques professionnelles éditées par la HAS, l'ANSM et la société française de médecine/chirurgie esthétique.

1. Indications et contre-indications

1.1. Les indications (31)

Le visage est la première interface du soi et du moi avec le monde extérieur.

Aussi, il est considéré comme le vecteur fondamental pour l'estime de soi, les interactions familiales, sociales et professionnelles.

Dans notre relation avec l'autre, on exprime une pensée, un sentiment (une empathie, une sympathie, une aversion, une hostilité), un état mental...

A tort ou à raison, des personnes pensent que pour séduire, convaincre ou préserver une relation, il est nécessaire d'avoir un visage parfait et une belle peau.

Outre la forme et les dystrophies du visage, les imperfections, constitutionnelles et acquises, les rides du visage demeurent la demande principale en médecine esthétique de comblement.

C'est dans cette optique que la médecine esthétique de comblement a vu le jour.

L'injection d'AHI cherche à corriger certains signes de vieillissement ou améliorer certains aspects de la peau au niveau du visage, en hydratant ou en donnant du volume.

Les corrections les plus fréquemment effectuées concernent :

- Les sillons,
- Les rides et ridules des lèvres,
- Les dépressions ou le manque de volume.

Principalement, deux effets thérapeutiques en médecine esthétiques sont recherchés :

- L'effet hydrophile, par l'utilisation d'AHI type skinboosters, un AHI à faible poids moléculaire, modérément réticulé, fluide, destiné à hydrater en profondeur la peau, pour lui assurer un aspect naturellement plus lisse, plus élastique et plus ferme.
- L'effet volumateur, par l'utilisation d'un AHI à haut poids moléculaire, réticulé, utilisé pour recréer des volumes perdus ou nouveaux.

En résumé au niveau du visage :

- En première intention on réserve l'AHI aux tiers moyen et inférieur.
- Alors qu'au tiers supérieur, l'utilisation de l'AHI est indiquée après un traitement par la toxine botulique, pour compléter les sillons creusés.

1.1.1. Les indications de l'effet hydrophile de l'AHI

Les rides, les ridules et les sillons du visage sont les principales indications des produits de comblement en médecine esthétique.

Les rides sont des changements structurels visibles à la surface de la peau en forme de plis et de sillons.

Ce changement structurel est le fait de processus biochimiques, physiologiques ou pathologiques, en lien avec :

- La diminution du nombre de fibroblastes cutanés, principales cellules du tissu conjonctif et cellules de production des macromolécules protéiques et polysaccharidiques de la Matrice Extra-Cellulaire (MEC) ;
- La baisse de production du collagène, d'élastine et d'acide hyaluronique, des molécules qui assurent volume, fermeté et élasticité de la peau ;
- Le ralentissement du processus physiologique de la kératinisation, responsable de l'amincissement de l'épiderme qui devient alors plus vulnérable et se plie plus facilement ;
- La diminution de la couche adipeuse sous-cutanée (hypoderme), assurant normalement les volumes du visage.

Deux causes fondamentales :

- Le vieillissement (cf le processus de sénescence ci-dessus) ;
- Des facteurs exogènes : la gravité, les pressions positionnelles fréquentes sur le visage (sommeil), les mouvements répétés du visage de l'expression faciale (sourire, retoussement des lèvres, froncement des sourcils...), voire les troubles du sommeil, la fatigue, le soleil, le vent, la pollution aérienne...

Deux processus de formation des rides :

- Les rides statiques ;
- Les rides dynamiques.

Les rides dynamiques (d'expression)

Elles sont précoces et observées chez le jeune dès l'âge de 30 ans.

Cette apparition précoce s'explique par la perte de 1% par an de collagène et d'élastine.

Elles prennent forme en raison des mouvements fréquents de la musculature du visage (les mimiques d'expression).

On y distingue plusieurs types :

- Les rides du front, horizontales, visibles au haussement des sourcils ;
- Les rides du lion, intersourcilières ;
- Les rides du lapin (ou rides de la sourcière), aux bords latéraux et supérieurs du nez, visibles à la contraction répétée des muscles releveurs de l'aile du nez et de la lèvre supérieure, aux situations de mécontentement ;
- Les pattes-d'oie, péri-oculaires, ce sont les premières rides à apparaître, visibles au sourire ;
- Les cernes sous les yeux.

Ils sont générés par un manque d'hydratation, et sont corrigés par un AHI peu réticulé.

Les rides statiques (de vieillissement)

Leur apparition est plus tardive.

Elles sont la conséquence de la diminution naturelle des protéines structurelles (collagène, élastine), cause de la perte de fermeté et d'élasticité. On incrimine également l'effet supplémentaire de la gravité.

On y distingue :

- Le sillon nasogénien, dit du sourire, il part des ailes du nez aux commissures des lèvres. Il serait le fait de l'affaissement de la joue.

En général, le visage est mu par des muscles dont le fonctionnement se fait par groupe musculaire dont les directions sont parfois opposées.

Étant donné que les muscles de la bouche sont sphinctériens (action centripète du sillon nasogénien vers la bouche) et que les muscles zygomatiques ont une action centrifuge du sillon nasogénien vers la pommette, on comprend facilement la formation du sillon naso-pharyngien à la frontière entre les deux groupes musculaires de fonctionnement opposés.

On applique la même explication au sillon palpébro-malaire.

C'est ce qui justifie parfois la bithérapie : AHI – toxine botulique.

- Les rides du plissé solaire, dit du fumeur ou du code barre. Visibles au niveau du contour de la lèvre supérieur. Plus fréquents chez le fumeur et le senior exposé au soleil.
- Les plis d'amertume, labio-mentonniers, dit de la marionnette. Ils sont verticaux et partent des coins externes de la bouche vers le menton.
- Les rides du cou, dit du décolleté. Ce sont des lignes horizontales. Elles sont le fait de la perte de tissu adipeux sous-cutané, à laquelle, il faut ajouter les agressions extérieures dont le soleil.
- Les rides du sommeil, provoquées par la position du visage pendant la nuit, générant ainsi, des lignes verticales sur les joues, le cou et le décolleté. (32,33)

1.1.2. Les indications de l'effet volumétrique de l'AHI (34)

On cherche par le choix d'un AHI fortement réticulé à modifier le volume d'une zone du visage.

Cette zone peut être les tempes, les pommettes qui se creusent, les poches palpébrales.

La perte de volume est compensée par un apport de matière.

Quant à l'excès de volume, on procède à une ablation.

L'apport de volume, est assuré par des injections d'acide hyaluronique fortement réticulé, ou par des transferts adipocytaires lorsque les volumes à injecter sont importants.

Quant à l'ablation de volume, il passe par des indications chirurgicales de blépharoplastie, de liposuction du menton ou des bajoues, voire jusqu'à la résection des glandes salivaires accessoires.

1.2. Les contre-indications

Le patient consulte son médecin/chirurgien esthétique par une demande relative à l'image que renvoie son corps, et qu'il voudrait voir changer. Demande parfois accompagnée d'une souffrance psychologique.

Avant de répondre à cette demande, le médecin/chirurgien esthétique pratique une consultation médicale préalable, laquelle, outre l'analyse du symptôme, doit rechercher, identifier et éliminer des contre-indications, telles que :

- L'hypersensibilité connue à l'acide hyaluronique.
- La femme enceinte ou allaitante.
- L'enfant.
- Des cicatrices préexistantes.
- Les lésions cutanées de type inflammatoires ou infectieuses (herpès, acné, staphylococcies).
- Les maladies auto-immunes évolutives.

2. La durée de vie des AH injectables (20)

Nous avons vu précédemment, que l'AH est biodégradable et son élimination est très rapide (48H après l'injection chez le lapin).

Pour le stabiliser, et in fine, augmenter sa durée de vie in situ, les laboratoires utilisent le procédé de la réticulation : un réticulant (BDDE) lie les longues chaînes d'AH entre elles par des ponts, formant ainsi un réseau similaire à un grillage.

La réticulation forme ainsi un AH visqueux et résistant à la dégradation enzymatique, avec une durée de vie longue de plusieurs mois (6 à 18 mois).

L'agence européenne propose une classification des AH injectables en trois catégories de l'AH injectable :

- Les produits résorbables d'origine animale ou issus de la bio-fermentation ;
- Les produits lentement résorbables, à durée d'effet de 6-24 mois ;
- Les produits non résorbables, qui persistent définitivement dans le corps, associés ou non au principe actif (acide hyaluronique, collagène...).

3. Les produits disponibles

3.1. Classification des produits

Il existe deux types d'acide hyaluronique.

Ceux extraits des animaux, actuellement abandonnés car mal supportés et les AH de synthèse de haute technologie très bien supportés avec un recul actuel de plusieurs années d'utilisation à travers le monde. (24)

On distingue selon les procédés de fabrication l'acide hyaluronique fortement réticulé avec une longue durée de vie et l'acide hyaluronique faiblement réticulé. (31)

3.2. Les produits commercialisés et étude de gammes

Il existe plusieurs produits-marques d'AHI, et dans ces marques, il existe plusieurs types de produits allant de faiblement réticulé à fortement réticulé.

Deux types seront proposés en pratique de médecine esthétique :

- Les skinboosters.
- Les volumateurs.

3.2.1. La famille des skinboosters (**Galderma**)

Les produits les plus vendus au monde.

Ce sont des DM à base d'AHI réticulé destiné à rajeunir, raffermir et réhydrater la peau en profondeur et de façon durable, jusqu'à 6 mois.

On retrouve le Restylane Skinboosters, lancé en 2004 par les laboratoires Galderma.

Il est indiqué pour la peau mature (le visage, le dos des mains, le décolleté et le cou).

A titre indicatif, nous citons le DM Restylane Skinboosters, des laboratoires Galderma, commercialisé sous deux produits :

- * Le Restylane Skinboosters Vital.

* Le Restylane Skinboosters Vital Light.

Le Restylane Skinboosters Vital (Laboratoire français Galderma)

Présentation : seringue préremplie (30Gx1/2) de 20 mg/ml de gel d'AH réticulé / 1 ml.
Solution physiologique de NaCl à pH
Avec ou sans lidocaïne.

Indication : la correction des rides modérées (commissures des lèvres et rides de la glabelle)

Il génère un effet thérapeutique avec :

- Une peau mieux hydratée, plus souple ;
- Un teint plus éclatant ;
- Une atténuation des ridules ;
- Une durée moyenne des résultats de 3 mois.

Modalités d'utilisation :

- Dans le respect des contre-indications ;
- Injection en derme superficiel (partie moyenne du derme) ;
- Selon un programme établi par le praticien ;
- Avec des séances de maintien, à prévoir afin de conserver ses effets.

Prix variable (65,99 à 95 euros) selon le produit dédié à une zone cutanée déterminée.



Figure 12 : Une seringue injectable de Restylane Skinboosters Vital (33)

Source : Restylane

Le Restylane Skinboosters Vital Light

Présentation : seringue préremplies de 12 mg/mL d'AH, avec lidocaïne.
Pour des injections dans le derme moyen.

Indication : les peaux plus jeunes, pour améliorer l'éclat et l'hydratation de la peau.

Tableau 1 : Les différents types de produits selon l'intensité des rides (33,34)

	Différents types de produits	
Rides légères	Refyne (Galderma-Restylane)	Volbella (Juvederm)
Rides modérées	Defyne (Galderma-Restylane)	Volift (Juvederm)
Rides sévères	Volyme (Galderma-Restylane)	Volux (Juvederm)

3.2.2. La famille des volumateurs (Juvederm-Allergan) (34)

A titre indicatif, on peut citer le Juvéderm Volux, un AH réticulé très volumateur du laboratoire Juvederm-Allergan.

Composition :

- gel stérile apyrogène, physiologique d'AH de 25 mg ;
- aiguilles 27G1/28 ;
- chlorhydrate de lidocaïne 3 mg ;
- tampon phosphate pH 7,2 ;
- q.s.p. 1 ml.

Modalités d'utilisation :

- Injection en sous-cutané ou en supra-périosté.
- Spécifiquement pour la forme et les contours du visage, notamment du menton et de la mâchoire et ce, au regard de leur élasticité et cohésivité.

Les plus élevés au sein de la gamme utilisent la technologie de réticulation, dite Vycross®.

Cette technologie Vycross® se différencie par l'inversion des proportions entre les fibres de haute et de faible masse moléculaire :

- Forte concentration en fibres d'AH de faible masse moléculaire pour obtenir une forte réticulation et élasticité ;
- Faible concentration d'AH de haute masse moléculaire, pour conserver la cohésivité du gel.

Ils offrent une alternative non invasive à la chirurgie esthétique (prothèses, lipofilling et lifting cervico-facial).

La durée de l'effet thérapeutique est supérieure à 18 mois.

Dans chaque marque, le processus de réticulation peut être différent. On a des AH de faiblement réticulé à fortement réticulé qui permettent de suivre différentes thérapies.

4. Consultation, procédure d'injection et suivi post-opératoire (35)

Comme pour une consultation médicale, le patient consulte un médecin/chirurgien esthétique par une demande relative à l'image de soi : une anomalie qui lui génère un mal-être, voire une souffrance psychologique et/ou une entrave dans sa vie sociale/professionnelle.

Le praticien procédera, dans sa démarche, par étapes séquentielles d'évaluation de la réalité de l'anomalie et de l'indication de l'intervention en toute sécurité, en prodiguant conseils, informations et en organisant le suivi post-opératoire.

4.1. La consultation médicale préopératoire

Elle doit être pratiquée par des médecins dédiés à la médecine et à la chirurgie esthétique, formés aux bonnes pratiques fondées sur des connaissances fondamentales et cliniques (anatomie, hygiène, asepsie, pharmacologie, diagnostic, traitement préventif, traitement curatif...).

C'est une démarche scientifique rationnelle, par laquelle, le médecin procède avec une approche séquentielle qui associe :

- L'interrogatoire.
Recherche d'éventuels antécédents médicaux, tels que : des allergies sévères, des réactions d'anaphylaxie, des allergies à certains médicaments (anesthésiques, antibiotiques, corticoïdes..), des saignements anormaux, des prises de médicaments à risque (aspirine, AINS, AVK, ou autre anticoagulants), des associations de DM techniques (laser, peeling chimique ou dermabrasion), voire des DM sur le même site d'injection ;
- L'examen clinique général et centré sur la peau, spécifiquement sur la zone prévue pour l'injection de l'AHI ;
- La préconsultation « Diagnostic Visage » pour adapter le traitement cosmétique et la technique à l'état de santé, et à la demande du patient ;
- La pratique de la technique du double test pour confirmer ou infirmer une éventuelle hypersensibilité au produit injecté (érythème, prurit local ou réaction nodulaire inflammatoire sera considéré comme test positif) qui contre-indiquerait ipso facto l'injection du produit testé.

Au terme de cette démarche, le médecin :

- Prend la décision de l'acte médical ;
- Élimine les contre-indications ;
- Informe, oralement et par écrit, le patient des risques et des effets secondaires, possibles et probables, pouvant survenir après l'injection du DM ;
- Pense l'acte médical en termes de DM à utiliser, nombre d'injections et le délai entre deux injections, zones cutanées à cibler, dose à utiliser, déroulement des injections ;
- Délivre au patient toutes les informations dans un carnet esthétique ;
- Signalera tout effet indésirable futur grave à l'ANSM.

4.2. Déroulement de la procédure d'injection

Le principe de base de la médecine esthétique est d'injecter le produit contenant l'AHI dans l'épaisseur de la peau, dans le but de corriger des rides ou des dépressions du visage, voire des pertes de volumes liées à l'âge.

Plusieurs techniques sont possibles et chaque médecin adopte celle qu'il maîtrise et/ou celle qui s'adapte au cas considéré, pour s'assurer les meilleurs résultats.

Le traitement est réalisé en plusieurs couches et le nombre de seringues est variable en fonction de plusieurs paramètres.

La procédure d'injection se doit d'être rigoureuse, réfléchie et menée par étapes séquentielles :

- Le dossier médical consulté ;
- La peau démaquillée et la zone du traitement avec son point d'injection repérés.

Enfin, la dernière étape consiste au respect des règles de désinfection.

Une crème anesthésiante peut être utilisée pour soulager la gêne des injections mais n'est ni obligatoire, ni systématique (par exemple pour les lèvres on utilisera une anesthésie locale tronculaire ou locale).

Les injections se réalisent avec des fines aiguilles courtes, voire avec des canules à embout mousse pour éviter le risque d'effraction vasculaire.

Selon les nouveaux guides d'injection, on note que la littérature recommande les 22G.

La canule (22G), dans le cas du sillon nasogénien, est placée au bas de ce sillon, sur une profondeur de 2-3 mm et maintenue une à deux minutes, pour éviter le resserrement immédiat des tissus au retrait de l'aiguille. L'introduction de l'aiguille doit se faire sans forcer et le produit est mis en place lentement. Une petite aspiration avec la seringue, avant l'injection permet de s'assurer que l'aiguille n'est pas dans un vaisseau sanguin.

Les injections au visage se font d'un côté puis de l'autre, tout en montrant au patient à l'aide d'un miroir à main pour validation. Si le résultat n'est pas satisfaisant, il est possible de refaire l'injection avec une dose complémentaire.

Le visage est ensuite massé et modelé pour s'assurer de la juste répartition des produits.

Le traitement dure entre 5 et 15 minutes en moyenne, en fonction des volumes à injecter et des zones à traiter.

Actuellement, selon les dernières recommandations, l'injection à l'aiguille est extrêmement déconseillée dans plusieurs zones (glabelle, nez, sillon nasogénien). Aussi, il faut privilégier à ces endroits l'utilisation d'une canule.

Actuellement, et tout récemment, on recommande un traitement esthétique combiné « full face » répété.

En effet, une étude sur des personnes âgées de 35 à 50 ans a conclu à des résultats satisfaisants après association d'injection botulique et d'AH, comparativement à une monothérapie.

Le suivi fut mené sur deux cohortes de 30 patients chacune.

Les paramètres d'évaluation furent l'amélioration esthétique globale du visage, première impression, âge perçu, sévérité des rides, questionnaire de satisfaction et événements indésirables.

Le résultat : un traitement combiné répété du visage est plus efficace que la monothérapie avec toxine ou AH.

5. Les suites post-injection (36)

5.1. Les recommandations à respecter après l'injection :

Le praticien masse la zone traitée pour optimiser l'uniformité de la correction et prévoit un rendez-vous dans 15 jours pour évaluer le résultat, voire éventuellement des séances de retouches après quelques jours ou semaines.

Le patient est invité, les premières heures, à rester au calme, éviter le sport pendant 24/48H, masser les zones, et éviter l'utilisation d'anti-inflammatoires.

Par ailleurs, le patient doit rapporter tout effet indésirables au médecin, et ce dernier se doit de les évaluer, les analyser et les traiter, voire en informer l'ANSM dans le cadre de la pharmacovigilance.

5.2. Les effets indésirables immédiats et/ou à court terme. (36,37,38, 39)

Ils sont liés à une mauvaise utilisation des produits.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Les sur-corrrections, sous-corrrections et bosses
Elles sont dues à une mauvaise répartition de l'AH.
Des défauts (papules, asymétrie) visibles et palpables en surface sont alors constatés par le patient, ce qui amène le praticien à les corriger en procédant à des sur-corrrection ou à des sous-corrrection.
Il faut par ailleurs, cité l'effet Tyndall caractérisé par un changement de couleur de la peau (bleu-gris spécifique).
- La douleur, la sensibilité cutanée accrue voire des démangeaisons.
Elles sont parfois (1 à 2%, étude américaine de Glogau et al) rapportées par le patient au niveau de la zone d'injection, dans les 72 heures après l'injection.
- La réaction inflammatoire (œdème, érythème, prurit)
Et ce, dans les heures qui suivent dans la plupart des cas.
La réaction va être proportionnelle aux propriétés rhéologiques du produit et à l'importance du traumatisme induit par l'acte.

▸ L'hypersensibilité de type I

La littérature rapporte de rares cas d'angio-oedème, dans les heures suivant l'injection, en lien avec une réaction d'hypersensibilité.

Elle aurait dû être détectée par les tests cutanés préalable à l'acte.

On y observe des réactions pseudo allergiques idiopathiques, des anticorps et des IgG anti AH et anti-adjuvants (produits réticulants).

Le degré de réticulation et des concentrations plus élevées sont corrélés aux réactions régulières d'hypersensibilité aux adjuvants.



Figure 13 : Oedème des lèvres et plis nasogéniens (37)

30 minutes après injection de JUVEDERM® Ultra 4,
Zone déjà traitée par AH, 2 ans plus tôt sans effet indésirable (37)
Source : Annales de Dermatologie et de Vénérologie

▸ L'infection si l'injection ne respectant pas les règles d'asepsie :

Infection locale de la zone où le produit a été injecté, infection qui peut se généraliser (septicémie), à défaut d'un traitement précoce et adapté ;

Contaminations virales ou bactériennes si le matériel utilisé est partagé.

On retrouve principalement :

- Folliculite acnéiforme compliquée de staphylococcie
- Des récurrences herpétiques, en lien avec la réactivation du virus HSV1.
- Un abcès infectieux, 12 jours après l'injection.
- Un abcès stérile. Il est dû à l'échec de la réponse inflammatoire aiguë. Il est possible qu'il s'agisse d'un début de réaction inflammatoire chronique type granulomateux.

▸ La réaction chéloïdienne.

Sur une peau noire, la réaction se présente sous la forme de cicatrices chéloïdes, pouvant prêter à confusion avec une lésion granulomateuse (intérêt de l'examen histopathologique).

- Les complications vasculaires si l'injection du produit est réalisée dans un vaisseau sanguin, provoquant la fuite du produit dans le tissu environnant. On observera alors :
 - Un risque hémorragique ;
 - Un hématome en nappe dans les heures qui suivent ;
 - La nécrose cutanée par obstruction ou compression d'un vaisseau, pouvant conduire à l'amputation des tissus, voire la perte de la vue (cécité) s'il s'agit d'un vaisseau qui irrigue l'œil.



Figure 14 : Nécrose de la joue droite cinq jours après une injection de PERLANE® sur cicatrice d'acné. (37)

Source : Annales de Dermatologie et de Vénérologie



Figure 15 : Nécrose cutanée naso-frontale après injection d'AH1 (37)

Source : Annales de Dermatologie et de Vénérologie

5.3. Les effets indésirables retardés : le granulome (38)

Quant aux effets indésirables à long terme, ils sont en lien avec la mauvaise position du produit injecté, sa migration et l'inflammation des tissus injectés. Les patients rapportent dès la survenue d'un nodule : les granulomes.

Le granulome est l'effet indésirable retardé, cela peut-être soit un granulome à corps étranger ou alors un granulome d'hypersensibilité de type IV.

5.3.1. Le granulome à corps étranger

Une réaction locale inflammatoire de défense suite à la reconnaissance d'un élément étranger. C'est une réaction non spécifique dont l'origine est non immunologique. Au départ, il peut être froid, induré et non fluctuant. Il est dû à la persistance de nodules de surcorrection.

Parfois, il est profond, invisible mais détectable à la palpation. Il peut être asymptomatique ou associé à un érythème et des oedèmes.

Il est important de le distinguer du granulome inflammatoire d'origine infectieuse (inflammation, caractère fluctuant à la palpation).



Figure 16 : Apparition de nodules plusieurs semaines après injection d'AH (40)

Source : *Head and Neck Path.*

5.3.2 Le granulome d'hypersensibilité de type IV (38, 41)

C'est une réaction de défense immunitaire contre le produit AHI. Pour preuve, certains auteurs ont observé des anticorps circulants contre l'AHI chez des patients après plusieurs injections. Elle s'exprime par :

- Des pseudokystes.
- Des nodules (détectables à la palpation).
- Des lésions érythémato-nodulaires visibles (trois ou quatre semaines post-opératoire).
- Un œdème facial apparaissant tardivement.

On retrouve cette réaction d'hypersensibilité aussi bien contre un résidu protéique d'origine animale (AH extrait de crêtes de coq), que contre des produits issus de fermentation bactérienne.

Certains auteurs évoquent des réactions après plusieurs séances d'injection.

La fréquence de ces réactions a été évaluée par *Matarasso* en 2006 à 0,15-0,42 %.

Cliniquement, c'est une réaction d'hypersensibilité secondaire, qui se révèle, sur le plan histopathologique par une réaction granulomateuse à un corps étranger.

L'histopathologie montre des cellules géantes multinucléées abondantes autour d'une matière extracellulaire basophile amorphe : le gel d'acide hyaluronique injecté.

Ce même granulome fut observé au cours de la pandémie COVID-19.

Aussi, et étant donné, le contexte épidémique, non encore définitivement jugulé, il faut mentionner cet effet indésirable généré par une réaction d'hypersensibilité à l'acide hyaluronique, observée à la suite d'une infection par coronavirus.

L'étude considérée, rapporte le cas d'une patiente de 22 ans sans antécédents médicaux et ayant reçu des injections d'acide hyaluronique pour une rhinoplastie médicale.

Un mois plus tard, la patiente contracte le COVID-19 à SARS-CoV-2, confirmé par un test PCR, qui a évolué vers une résolution spontanée sans traitement.

Trois semaines après le début de la maladie, la patiente présente un tableau d'hypersensibilité retardé à l'AH au niveau du nez (œdème, induration, érythème, douleur légère et sensation de tension).

Aucune autre cause n'a été relevée (traumatisme, infection cutanée de voisinage, soins dentaires, signes infectieux systémiques).

L'évolution fut favorable sans aucun traitement.

A la suite de ce cas, une étude prospective observationnelle fut lancée par le groupe de dermatologie esthétique et corrective (gDEC) de la société française de dermatologie. Et ce, de mai à juillet 2020 sur une cohorte de 1093 patients recevant une injection d'AH pendant la pandémie. On note que 14 dermatologues français, belges et suisses ont participé à l'étude.

Au terme d'un suivi régulier systématique (1 mois, 3 mois, 6 mois et 9 mois), l'étude a conclu à l'absence de fréquence accrue de réactions d'hypersensibilités, pendant la pandémie de COVID-19.

La réaction d'hypersensibilité serait une réaction inflammatoire retardée, liée à la protéine S « spike » du virus SARS-CoV-2, aux agents de comblement.

Cette réaction a été observée également à la suite de vaccination anti-SARS-CoV-2. Vaccination.

La recommandation thérapeutique :

- Après la COVID-19 : la prescription de corticoïdes à haute dose et de hyaluronidase intra-lésionnelle à forte dose ;

- Après la vaccination, il a été recommandé un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine à faible dose (ACE-I) pour réduire l'angiotensine II pro-inflammatoire, voire des corticoïdes *per os* ont été proposés.

Concernant l'amélioration clinique :

- Après les vaccins, les lésions se sont améliorées en 3 jours ;
- Après la COVID-19, il a fallu plusieurs semaines.

5.4. L'impact psychologique des effets post-opératoires

L'état psychologique et émotionnel est variable d'un patient à l'autre, et bien sûr en fonction de la qualité de la relation patient-praticien.

Cependant, il est certain que le patient sera profondément affecté psychologiquement, dans le cas de complications ayant laissé des séquelles physiques sur son visage : dans des cas graves, le patient va perdre l'estime de l'image de soi, pourrait développer de l'anxiété et /ou de l'angoisse en public, voire une dépression.

Aussi, la prise en charge devrait être holistique et il faut penser à recommander une prise en charge psychologique au patient.

5.5. Les mesures préventives (42)

Afin de prévenir les effets indésirables, l'ANSM et l'association française de médecine esthétique (AFME) et les sociétés savantes, préconisent des recommandations tant en direction des praticiens qu'en celle du patient.

5.5.1. Les recommandations réglementaires, professionnelles et déontologiques

Elles sont préopératoires, per- et post opératoires, et il appartient aux praticiens de les respecter à chaque acte.

Recommandations préopératoires.

Le praticien doit recommander au patient de :

- Ne pas faire de peeling, de traitement exfoliant ou kératolytiques ou au laser dans les 6 jours précédents l'intervention
- Ne pas s'exposer au soleil, ni boire de l'alcool avant l'intervention
- D'arrêter la prise d'aspirine ou d'AINS, 10 jours avant l'acte
- D'arrêter la prise des AAP et des AVK, car le risque hémorragique est plus facilement contrôlable par rapport au risque de thrombose.
- Si antécédents d'herpès, prendre un traitement en prophylaxie
- Remplir un questionnaire complet (antécédents médicaux...)

Il lui donne une information précise sur les risques et effets indésirables et lui fournit un carnet esthétique.

Recommandations peropératoires.

- Accueil, information et préparation du patient, gestion de son stress
- Se mémoriser l'anatomie des régions à traiter
- Une salle d'opération pensée et organisée pour chaque patient : champ opératoire stérile, produit de comblement sélectionné, dispositifs médicaux adaptés (aiguilles, canules, bistouris, compresses, sérum physiologique, fils de suture...), chariot de réanimation (matériel, drogues, hyaluronidase, oxygène...)
- Appliquer les conditions similaires de celles d'un acte opératoire : bien démaquiller et désinfecter la surface de la peau, utiliser un champ opératoire stérile, bien se laver les mains, gants, compresses, aiguilles et canules stériles
- Ré-explication de l'acte médical et examen de la zone à traiter
- Ne pas sur-corriger
- Éviter l'AH trop réticulé sur épiderme mince/muqueuse (risque : bosses, inflammation) ;
- Ne pas réinjecter si réaction de pigmentation : reporter la réinjection après la disparition de l'effet
- Bien contrôler la pression au moment de l'injection
- Pratiquer une aspiration préalable à l'injection
- Bien adapter le choix du produit à la zone considérée
- Bien se renseigner sur le taux de réticulation (toxicité liée aux résidus des réticulants)
- Ne pas mélanger plusieurs types de produits injectables
- Préférer l'EMLA à tout autre anesthésique local (amides plus tolérés que les esters)
- Si la solution d'AH ne contient pas d'anesthésique local, il faut en ajouter selon les cas ;
- Si produit de moindre fluidité, préférer les aiguilles de 30G
- Si produit type Hylaform® gel contenant des traces d'œuf : s'en méfier si allergie
- Garder la traçabilité (actes, produits, zones traitées, volumes utilisés) sur 15 ans
- Signaler les effets indésirables graves à l'ANSM
- Si ré-intervention rapide, il est préférable d'attendre 24 à 48 heures, afin que le gonflement diminue.

5.5.2. Les recommandations en direction des patients (42, 43)

Le praticien devra remettre au patient une liste de recommandations, en les présentant de vive voix :

- Le patient est tenu de préciser ses antécédents médicaux et esthétiques, avant l'injection
- Le patient doit être informé des risques et des effets secondaires du produit qui va être utilisé
- Le patient doit signaler les effets indésirables graves au praticien pour qu'il puisse les signaler à l'ANSM
- Le praticien doit remettre le carnet esthétique au patient qu'il doit garder 15 ans et le présenter à ses futurs praticiens ;
- Remettre au patient des recommandations post-opératoires :
 - Éviter des mouvements agressifs, des manipulations ou massages du visage et tout effort physique intense immédiatement après l'injection.
 - Ne pas s'exposer au soleil ou au froid intense
 - Dormir en surélevant la tête la nuit suivant l'injection

- Ne pas faire de sauna ou hammam pendant deux jours
- Reprendre les crèmes de soins pour la peau le lendemain de l'opération et attendre 24 heures avant d'appliquer du maquillage
- Proscrire les soins dentaires dans la semaine suivante si injection péri-buccale.

6. Revue de littérature médicale

Notre revue de la littérature médicale, traitant de l'acte médical esthétique de comblement par injection de l'AH, et de ses travers, nous a permis d'approcher, au plus près, cette réalité médicale, aux dimensions psycho-sociales et juridiques.

D'une part, elle nous a enseigné la connaissance fondamentale en histo-cytologie et physiologie cutanée, en biochimie de la molécule d'acide hyaluronique, en industrie pharmaceutique du dispositif médical contenant l'AHI...

D'autre part, elle nous a permis de juger de l'efficacité et de la sécurité d'un tel acte médical. A ce propos, des études médicales ont conclu aux données statistiques suivantes :

- La croissance annuelle de la médecine esthétique dans le monde est évaluée à 7% par l'International Master Course on Aging Skin
- L'industrie pharmaceutique produit 100 produits à base d'acide hyaluronique par 35 laboratoires français
- Le traitement efficace et efficient, actuellement admis, est un traitement esthétique combiné (AHI + toxine botulique) « full face » répété
- L'efficacité (Afme) estimée entre 82 et 83 % ;
- Les effets indésirables immédiats et à court terme (étude américaine de Glogau et Matarasso) ont été évalués, dans des proportions variables :
 - Douleur, sensibilité accrue 1 à 2 %
 - Réactions œdémateuses : 4 % à 72 heures post-opératoires pour les AH à fines particules (400 µm) et 6 % pour les AH à grosses particules (1000 µm)
 - Ecchymoses, les réactions les plus fréquentes : 19 à 20 % pour l'AH à particules fines (400 µm) et 20 à 24 % à particules larges (1000 µm).
 - Hypersensibilité de type IV : 0,15 à 0,42 %.

Dans cette perspective, et pour illustrer, infirmer ou confirmer ces données statistiques, nous présentons, à titre indicatif, les études cliniques suivantes :

- Celles étudiant l'efficacité de l'AHI en médecine esthétique de comblement ;
- Celles étudiant sa sécurité médicale ;
- Celles étudiant les complications, spécifiquement vasculaires. (44)

6.1. Evaluation de l'efficacité de l'AHJ

6.1.1. Illustration par des photos avant/après injection d'AHJ (45)



Figure 17 : Rides au visage (avant/après injections d'AH) – Dr Coll (45)

Source : Aesthetic Surgery Journal



Figure 18 : Cernes sous les yeux (avant/ après injections d'AH) – Dr JL Morel (45)

Source : Aesthetic Surgery Journal



Figure 19 : Rides du sourire et vallée des larmes (avant/après injections d'AH) – Dr B. Ripault (45)

Source : Aesthetic Surgery Journal



Figure 20 : Rides au front (avant/après injections d'AH) – Dr JL Morel (45)

Source : Aesthetic Surgery Journal



Figure 21 : Pommettes (avant/après injections d'AH) – Dr JL Morel (45)

Source : Aesthetic Surgery Journal

L'observation et l'analyse de ces photos montrent clairement que l'acte de comblement, par l'AH, respectivement des cernes, des rides, des pommettes, apporte :

- Non seulement une correction satisfaisante au niveau cutané, par un fort pouvoir hydratant, repulpant et lissant de la peau
- Mais également un remodelage du visage dans son apparence visuelle.

6.1.2. Etude clinique comparative et critique des recherches sur les DM à base d'AH (43)

L'étude rappelle la biochimie et les multiples rôles de l'AH dans la régulation de divers processus biologiques (la réparation de la peau, le diagnostic du cancer, la cicatrisation des plaies, la régénération des tissus, l'anti-inflammation et l'immunomodulation...).

Ensuite, elle se focalise sur son potentiel de régénération des tissus, particulièrement en médecine esthétique.

Dans cette perspective, l'étude a voulu résumer et évaluer de façon critique les recherches cliniques sur l'efficacité de l'AH pour le rajeunissement de la peau, et ce par une analyse approfondie de la littérature.

Cette analyse a révélé que les formulations à base d'AH (les gels, les crèmes, les injections intradermiques, les produits de comblement dermique, les produits de comblement du visage,

les gels de graisse autologue, les lotions, les sérums et les implants, etc.) présentent des propriétés intéressantes dans les indications classiques en médecine esthétique (rides, plis nasogéniens, anti-âge, comblement de l'espace et rajeunissement du visage).

Par ailleurs, les auteurs ont présenté les processus biochimiques et biomoléculaires à l'origine des propriétés de l'AH en médecine esthétique : l'augmentation des tissus mous, l'amélioration de l'hydratation de la peau, la stimulation du collagène et de l'élastine, la restauration du volume du visage, l'élasticité de la peau.

In fine, ces propriétés contribuent efficacement au rajeunissement du visage, à l'amélioration des scores esthétiques, à la réduction des rides, à la longévité et au rajeunissement des fosses lacrymales.

De ce fait, l'AH est devenu l'ingrédient principal et le plus important des produits cosmétiques et de nutricosmétiques : presque tous les produits ayant des propriétés hydratantes, protectrices de la peau et anti-âge contiennent de l'AH.

A l'heure actuelle, de nombreuses études analysent l'efficacité, la sécurité et la tolérance des DM à base d'AH par les patients.

Cependant, peu d'études critiques de ces différents DM pour un type particulier de défaut cutané, en terme d'évaluation, de sécurité et de biocompatibilité.

C'est l'objectif de cette étude, qui cherche à résumer et à évaluer, de manière critique, les DM à base d'AH.

L'analyse approfondie entreprise de la littérature a confirmé :

- L'efficacité remarquable de ces DM à base d'AH, dans un large éventail de défauts cutanés (les rides, les sillons nasogéniens et le vieillissement de la peau)
- La réduction des cicatrices de rides
- La longévité des effets de rajeunissement
- Leurs mécanismes d'action : l'augmentation des tissus mous, l'amélioration du niveau d'hydratation de la peau, la stimulation du collagène et de l'élastine, le rajeunissement du visage, l'action pharmacologique (anti-inflammatoire, cicatrisante, régénératrice de tissus, immunomodulatrice, anticancéreuse et anti-proliférative) ;
- Leur sécurité et leur tolérance.

6.2. Évaluation de la sécurité de l'AH (45)

La méthodologie

L'essai a utilisé une solution d'AH préparée par fermentation bactérienne (pureté > 95 % et poids moléculaire moyen d'environ 1 500 kDa) dans du NaOH 0,1 N.

La solution fut ensuite, réticulée avec du BDDE, puis mélangée à une solution de hyaluronate de sodium non réticulée dans un rapport volume/volume de 80:20 pour obtenir une formulation avec une teneur en hyaluronate de sodium de 2 %.

La formulation obtenue est ensuite remplie dans une seringue, dans le respect de la norme ISO 13408 puis stérilisée à la chaleur humide selon la norme ISO 17665.

Les résidus de BDDE sont testés par l'intensité de la fluorescence.

L'essai clinique est mené de façon randomisé, en double aveugle, autocontrôlé.

Pour ce faire, il a analysé :

- Des résidus du BDDE
- La teneur en AH du laboratoire MBI-FD
- La culture du MBI-FD dans des fibroblastes L929 pour examiner sa cytotoxicité par le test MTT (méthode rapide de numération des cellules vivantes) pendant 24 et 52 semaines;
- 95 participants en bonne santé recevant une thérapie par injection d'AH1, avec un groupe témoin ;

L'observation montre que le produit de MBI-FD

- Diminue les rides du NLF sans effets indésirables graves, comparativement au groupe témoin
- N'a pas de cytotoxicité : le taux de viabilité cellulaire étant de : $83,25 \% \pm 3,58 \%$ et $82,23 \% \pm 1,85 \%$

Les coupes histochimiques, ci-dessous, illustrent bien cette non-toxicité.

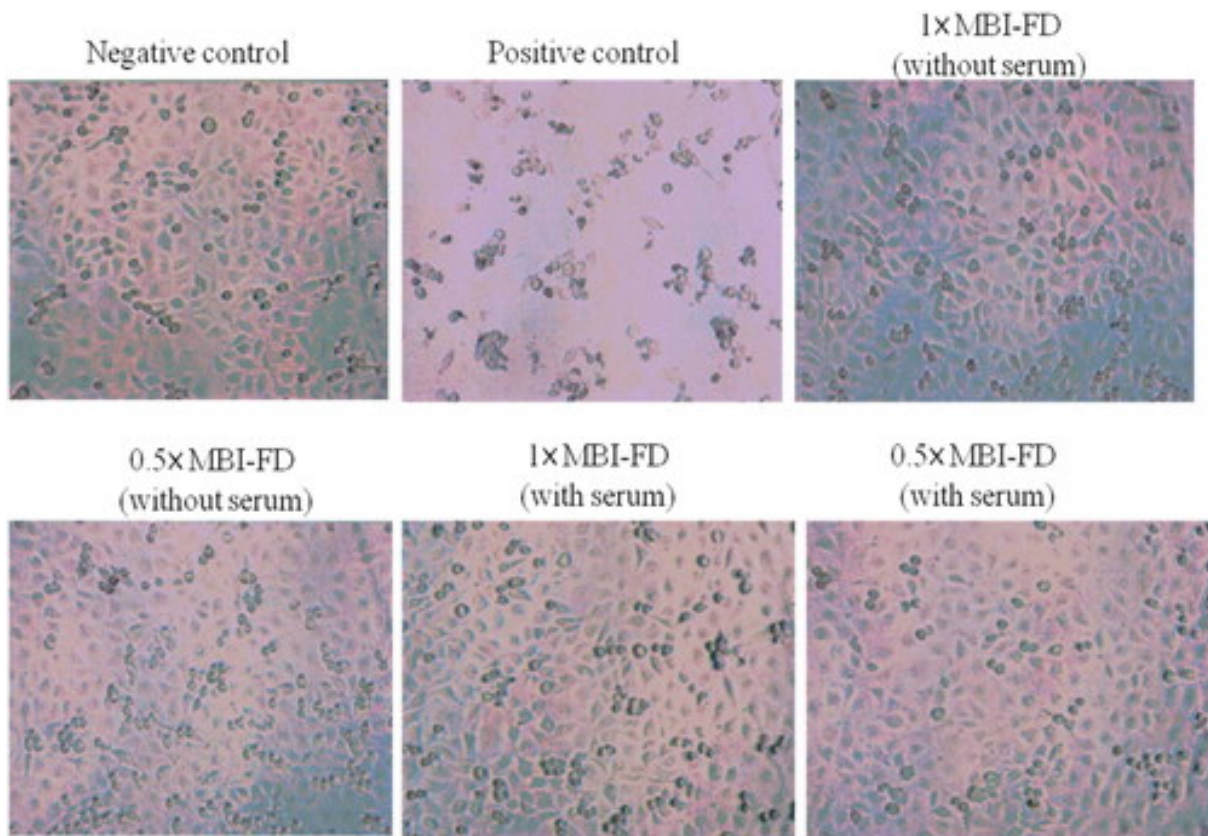


Figure 22 : Toxicité cellulaire du MBI-FD. Évaluation morphologique des cellules L929 exposées à différents MBI-FD par MTT et observées à l'aide d'un microscope. Grossissement 100 \times . (44)

Source : *Journal of Dermatological Treatment*.

La discussion autour de cette étude confirme bien les résultats de la littérature médicale, en ce qui concernant le fait que l'AH de MBI-FD :

- Est un produit de comblement efficace pour l'augmentation tissulaire des NLF
- Qu'il pourrait en être également un candidat approprié comme produit de comblement dermique injectable pour l'augmentation tissulaire chez l'homme.

6.3. Etude des complications précoces de l'AH (44)

Dans cette perspective, nous avons sélectionné cette étude du *Shonan Beauty Clinic Medical Group*.

6.3.1 Les modalités, la méthodologie

L'étude a été motivée par le nombre croissant d'injections d'acide hyaluronique (HA), et par les complications graves associées à ce traitement (la nécrose cutanée, la cécité et les accidents vasculaires cérébraux) causés par une occlusion vasculaire.

En effet, et selon une enquête nationale annuelle menée par la *Japan Society of Aesthetic Plastic Surgery* (JSAPS), le traitement avec des produits de remplissage d'HA injectables a été très fréquemment effectué au Japon. En 2021, il a été recensé 106 613 séances d'injection d'AH.

La majorité des complications de ce traitement sont mineures (rougeur, enflure, sensibilité, fermeté, bosses, décoloration et ecchymoses au site d'injection).

Cependant, des complications graves, rares restent toujours possibles, telles que la nécrose cutanée, la cécité transitoire ou irréversible et les accidents vasculaires cérébraux (ischémie cérébrale, hémorragie cérébrale ou infarctus cérébral).

En 2021, le *Shonan Beauty Clinic Medical Group*, qui regroupe plus de 120 cliniques au Japon, a mené une étude nationale, observationnelle, rétrospective, descriptive, multicentrique.

Elle a été menée sur 41 775 cas d'injections de produits de comblement à base d'acide hyaluronique (dont 58 533 sites d'injection), et qui ont causé 29 cas de complications précoces (moins de 14 jours après l'injection).

Les produits injectables utilisés concernaient la série Juvéderm Vista (Ultra Plus XC, Volbella XC, Vollift XC, Voluma XC et Volux XC ; fabriquée par Allergan Aesthetics, Abbvie, Irvine, CA), approuvée par le ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être social au Japon.

Par ordre décroissant des sites utilisés :

- Le sillon nasogénien (n = 23 047/58 533 ; 39,37%) ;
- La joue (n = 10 417 ; 17,81%).

La glabelle et le bout du nez n'ont pas été injectés.

A noter cependant, que ces régions sont les plus à risque d'injections intravasculaires et d'accidents neuro-vasculaires (cécité, AVC) au regard des ramifications graves.

L'objectif de l'étude était d'évaluer les données relatives aux complications précoces.

Parmi les complications relevées, l'occlusion vasculaire était l'objectif principal de l'étude, au regard de ses effets secondaires graves qui peuvent compromettre la sécurité et le bien-être des patients.

6.3.2. Les résultats

L'étude a relevé les résultats suivants :

a) Concernant l'acte de comblement :

- Le site d'injection ayant le taux le plus élevé de complications précoces était les paupières supérieures (0,41 % ; $n = 1/241$ sites) ;
- Le site le plus fréquemment injecté était le sillon nasogénien (NLF), ($n = 13/29$ cas)
- L'expérience moyenne des injecteurs était de $28,7 \pm 31,9$ mois
- La distribution de la marque en nombre de sites d'injection sur les 41 775 cas

Tableau 2 : Les différents sites d'injections ainsi que les différents laboratoires utilisés (44).

Site d'injection	Juvéderm Vista Ultra Plus XC	Juvéderm Vista Volbella XC	Juvéderm Vue Volift XC	Juvéderm Vista Voluma XC	Juvéderm Vista Volux XC	Total (sites)
Pli nasolabial	9 422 (54,9%)	283 (4,8%)	7 404 (57,5%)	5 900 (29,2%)	38 (1,6%)	23 047 (39,4%)
Joue	2 543 (14,8%)	64 (1,1%)	1 292 (10,0%)	6 235 (30,9%)	283 (12,0%)	10 417 (17,8%)
Menton	2 217 (12,9%)	152 (2,6%)	2 089 (35,1%)	2 524 (12,5%)	1 368 (57,8%)	8 350 (14,3%)
Rainure du milieu des joues	1 517 (8,8%)	150 (2,5%)	849 (6,6%)	2 128 (10,5%)	77 (3,3%)	4 721 (8,1%)
Tempes	733 (4,3%)	53 (0,89%)	230 (1,8%)	1 887 (9,3%)	59 (2,5%)	2 962 (5,1%)
Gonflement périorbitaire	25 (0,15 %)	2 201 (37,0%)	24 (0,19%)	4 (0,02%)		2 254 (3,9%)
Front	356 (0,15 %)	125 (2,1%)	544 (4,2%)	683 (3,4%)	11 (0,46%)	1 719 (2,9%)
Lèvres	35 (0,20%)	1 551 (26,1%)	30 (0,23 %)	14 (0,07%)	13 (0,55%)	1 643 (2,8%)
Abrevoir à déchirer	82 (0,48%)	1 107 (18,6%)	208 (1,6%)	176 (0,87%)	1 (0,04%)	1 574 (2,7%)
Jowls	168 (0,98%)		37 (0,29%)	540 (2,7%)	425 (18,0%)	1 170 (2,0%)
Ligne de marionnette	53 (0,31%)	1 (0,02%)	152 (1,2%)	52 (0,26%)	6 (0,25 %)	264 (0,45%)
Les paupières supérieures	1 (0,01%)	235 (4,0%)	3 (0,02%)	2 (0,01%)		241 (0,41%)
Nez	8 (0,05%)	3 (0,05 %)	1 (0,01%)	16 (0,08%)	85 (3,6%)	113 (0,19%)
Orbital latéral	2 (0,01%)	15 (0,25 %)	1 (0,01%)	5 (0,02%)		23 (0,04%)
Queue de sourcils	7 (0,04%)	1 (0,02%)		8 (0,04%)		16 (0,03 %)
Main	2 (0,01%)	3 (0,05 %)	6 (0,05%)	2 (0,01%)		13 (0,02%)
Cou	1 (0,01%)	4 (0,07%)		1 (0,005%)		6 (0,01%)
Total	17 172	5 948	12 870	20 177	2 366	58 533

- La distribution par genre des patients : 2 908 hommes (6,96 %) et 38 867 femmes (93,04 %)
- La distribution par âge des patients de 40 à 49 ans ($n = 12 931$; 30,95 %), de 50 à 59 ans ($n = 9 806$; 23,47 %)

b) Concernant les complications vasculaires

- Le taux de complication précoce : 0,07 % ($n = 29/41\ 775$) dans notre groupe.
- La complication précoce la plus fréquente était l'occlusion vasculaire ($n = 18/29$ cas) ;
- La répartition des 29 cas de complications précoces par :
 - Genre : 2 hommes (6,90 %) et 27 femmes (93,10 %)
 - Âge moyen des patients : $42,24 \pm 12,34$ ans (23 à 74 ans), sur une cohorte distribuée ainsi : 40 à 49 ans ($n = 8$; 27,59 %), 30 à 39 ans ($n = 8$; 27,59 %), 50 à 59 ans ($n = 6$; 20,69 %), 20 à 29 ans ($n = 5$; 17,24 %) et 60 ans ou plus ($n = 2$; 6,90 %).
Plus le patient est jeune, plus le taux de complications est élevé sans différence statistiquement significative ($P = .2695$)
Marque : principalement Juvéderm Vista Volbella XC ;
 - Site. Par ordre décroissant : les paupières supérieures (0,41 % ; $n = 1/241$), le front (0,29 % $n = 5/1\ 719$), les lèvres (0,18 % ; $n = 3/1\ 643$), le pli nasolabial (0,06 % ; $n = 13/23\ 047$), les poches périorbitales (0,04 % ; $n = 2\ 254$), la rainure du milieu des joues (0,04 % ; $3/4\ 721$), les poches et les lèvres périorbitaires (0,03 % ; $1/3\ 897$), la tempe (0,03 % ; $1/2\ 962$) et le menton (0,01 % ; $1/8\ 350$)
La seule différence statistiquement significative a été observée entre les paupières supérieures et le pli nasolabial, le sillon du milieu de la joue, le gonflement périorbitaire et les lèvres, la tempe et le menton.
 - Moyen d'injection : canule (9 / 29), aiguille (20 : 29) ;
 - Temps moyen d'apparition des complications précoces après l'injection : $1,4 \pm 2,7$ jours.
 - Le taux de diagnostic précoce d'occlusion vasculaire : 33,33 % ($n = 6/18$).
 - L'expérience moyenne des injecteurs était de $28,7 \pm 31,9$ mois, sans aucune différence statistiquement significative entre les groupes d'âge.

c) Les traitements utilisés contre les complications

Les complications précoces (infection, allergie, neuropathie, conjonctivite, occlusion vasculaire) ont été diagnostiquées et gérées par un arsenal thérapeutique et des protocoles associant, selon le type : hyaluronidase, prostaglandines, AINS, antibiotiques, corticostéroïdes, vitamine B12, antihistaminiques.

Le succès du traitement relevé a été complet dans 93,10% (27/29), incomplet dans un cas et un cas a été perdu de vue.

6.4. La discussion

Il est utile et nécessaire de préciser que l'étude en question a été entreprise au Japon par le *Shonan Beauty Clinic Medical Group*, en ce sens il faut considérer le contexte normatif, législatif et ethnique de l'étude.

Les résultats de cette étude, nous amènent à avancer des préconisations en direction des praticiens et des patients, dans une perspective de prévention des complications et de gestion précoce et optimale des complications vasculaires.

D'une part,

Il nous paraît utile et nécessaire de lister les facteurs de risque, à considérer systématiquement dans le choix du type de l'AHI, de la dose, et le moyen d'injection :

- Certains sites : le pli nasolabial, la glabelle, le bout du nez, les paupières supérieures ;
- Le genre : le sexe féminin.
- L'anatomie de l'artère faciale parallèle au pli nasolabial dans les populations asiatiques
- L'âge : plus le patient est jeune, plus le taux de complications est élevé.
- L'utilisation d'aiguille ; cependant, il faut noter que 9 cas de complications sur 29, sont le fait de l'utilisation de canule. Aussi, l'utilisation d'une canule ne garantit pas la sécurité.
- Une sélection inappropriée des patients.

D'autre part,

Il est fondamental pour le praticien injecteur de :

- S'enquérir de façon précise et orientée des antécédents médicaux du patient.
- Respecter les bonnes pratiques professionnelles, notamment celles relatives à l'acte considéré.
- Prendre connaissance et conscience de ses aptitudes et de son expérience dans certains cas limites, et décider de proposer le patient à un confrère plus à même de gérer la demande, notamment en ce qui concerne le site des paupières supérieures, de la glabelle et de la pointe du nez.
- Connaître l'anatomie de la vascularisation faciale, en particulier son caractère anastomotique entre les branches de l'artère ophtalmique, le système carotidien interne et les branches nasales de l'artère faciale.
- Tenir compte de la variabilité de la vascularisation du visage, notamment selon l'origine ethnique du patient, spécialement en ce qui concerne l'artère faciale.
- Bien connaître les symptômes d'appel en faveur d'une complication vasculaire, pendant ou immédiatement après l'injection : la décoloration, la douleur, l'enflure et l'engourdissement.
- Recommander au patient de consulter rapidement s'il présente l'un des symptômes suivants : engourdissement, malaise, maux de tête, douleur, démangeaisons, gonflement, fièvre, toux, sueur froide, choc anaphylactique, dyspnée ou asymétrie gauche-droite.
- Éviter l'AHI hautement réticulé.
- Préférer une dose en bolus et une canule de calibre 18.

IV. L'AH injectable : un enjeu de santé publique

L'AH est une molécule naturellement présente dans la peau.

Son utilisation médicale est globalement sans risque pour la santé, dans le cadre d'une utilisation optimale et contrôlée.

Cependant, en médecine esthétique, l'AH injectable, même manipulé par un médecin/chirurgien esthétique, peut générer parfois des effets secondaires sans gravité.

Dès le début de l'année 2022, l'ANSM a recensé une quarantaine de déclarations d'effets indésirables. (46)

Dans des cas rares, on observe des complications médicales, nécessitant des hospitalisations et des interventions de chirurgie réparatrice.

Ces complications sont devenues un enjeu de santé publique. Elles sont observées rarement en exercice médical optimal et fréquemment en exercice informel, impliquant des « fake injectors », voire certains professionnels de santé non habilités.

Principalement, on retrouve des complications vasculaires faciales, générées par un embole vasculaire, à la suite de l'injection accidentelle de l'acide hyaluronique dans une artère.

1. Complications précoces : l'obstruction vasculaire (47)

La principale complication précoce de l'injection accidentelle de l'AH, est représentée par l'obstruction vasculaire.

1.1. Occlusion vasculaire

L'incidence est évaluée à 3-9/10 000 injections. Ce taux risque d'augmenter à l'avenir au regard des demandes croissantes du traitement par injection d'AH.

Les zones les plus touchées sont la glabella, la région nasale, les lèvres, les sillons nasogéniens et les tempes.

Physiopathologie :

L'occlusion artérielle directe par embolies d'AH injecté est le mécanisme physiopathologique le plus évident. D'autres mécanismes, en débat toujours, sont également incriminés comme les thromboses artérioveineuses, les lésions endothéliales, le vasospasme ou l'obstruction extrinsèque des vaisseaux par le produit de comblement et la réaction inflammatoire.

L'occlusion générée entraîne une hypoxie tissulaire, en aval, par blocage total ou partiel du flux artériel sur une zone anatomique déterminée. Les tissus en aval de l'embolie ne sont alors plus vascularisés.

Selon l'artère obstruée nous pouvons observer :

- Une nécrose cutanée.
Les zones les plus à risque (celles irriguées par des branches de l'artère faciale) sont les sillons nasogéniens, la zone de la glabella, la pointe du nez et la bouche.

Le patient décrit une douleur et une peau blanchie, au moment de l'injection ou dans les 24h qui suivent, puis survient un livedo réticulaire avec une zone violacée. Ensuite, une colonisation bactérienne accompagnée de bulles, suivie d'une nécrose cutanée avec perte de substance cutanée.

- La cécité, voire un AVC.
Elles sont les conséquences respectives de l'embolie de l'artère centrale de la rétine et de l'artère cérébrale.
Le patient doit consulter rapidement en cas de douleur oculaire et de troubles de la vision ou de signes d'AVC (difficultés à s'exprimer, faiblesse musculaire, paralysie faciale...).
- C'est une urgence ophtalmique extrême qui nécessite l'injection urgente de hyaluronidase en rétrobulbaire, à proximité immédiate de l'artère ophtalmique.
Quant à l'AVC, il sera pris en charge par un service neurovasculaire.

Une étude clinique récente illustre cette complication vasculaire. Elle a été menée entre janvier 2019 et août 2022, à l'institut universitaire de la face et du cou au CHU de Nice et à la Clinique Saint George, selon une méthode rétrospective et multicentrique.

Les résultats observés :

- Les sites anatomiques injectés étaient divers ;

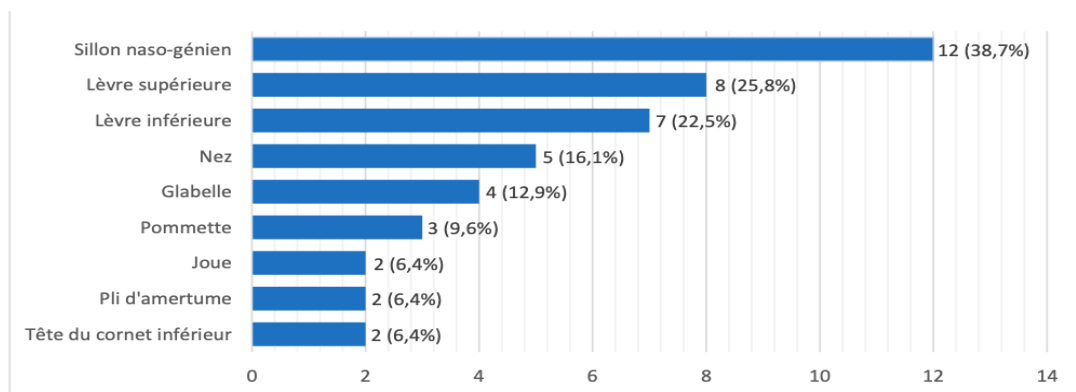


Figure 23 : Les différentes régions anatomiques injectées lors de l'étude clinique (47)

Source : *Phlébologie annales vasculaires*.

- Toutes les marques commercialisant les AH injectables sont concernées, mais tout spécialement les AH fortement ou moyennement réticulés ;
- Majoritairement avec des aiguilles fines (67,7%), les micro-canules, plus protectrices, ne représentent que 32,3% des cas relevés ;
- Le diagnostic précoce n'a été établi que dans 22,5% ;
- Les signes cliniques les plus fréquents étaient le livedo (érythème violacé en forme de maille régulière), la douleur persistante à distance de l'injection, le blanchiment cutané, l'œdème ;
- La prise en charge a été faite en ambulatoire dans 90,3%.

1.2. Traitement de l'occlusion vasculaire (48)

C'est une urgence médicale, le patient se doit de consulter un médecin ou le service des urgences, pour une prise en charge rapide associant :

- L'injection de la hyaluronidase (l'enzyme qui va dissoudre l'acide hyaluronique en 1 heure).
- L'injection de corticoïdes pour juguler l'inflammation.
- La pose d'un patch de trinitrine (vasodilateur) sur la zone nécrosée.

Un diagnostic rapide et un traitement urgent garantissent une évolution positive et sans cicatrice notable.

En cas d'un diagnostic et/ou d'un traitement retardé, la peau devient noire, chute avec perte de substance cutanée.

La prise en charge devient alors chirurgicale :

- Par une infirmière qui procédera à une cicatrisation dirigée : ôter tous les débris épidermiques, nettoyer la zone nécrosée, désinfecter pour favoriser une revascularisation progressive.
- Par la chirurgie réparatrice, en cas d'échec de la cicatrice dirigée ; deux techniques selon la gravité :
 - Ablation de la zone nécrosée et refermeture par des points de suture profonds. La muqueuse cicatrise très bien et l'intervention ne laisse pas de traces.
 - Recours à la greffe (de peau, de muqueuse ou de cartilage, selon le cas), en cas de zone nécrosée étendue (plus d'un tiers de la lèvre dans le cas de la bouche). L'évolution est marquée par la survenue d'une cicatrice indélébile.

Comme mesures préventives, il est recommandé de :

- Recourir toujours, pour les injections, à un médecin habilité.
- Respecter les bonnes pratiques médicales dont le test d'aspiration sanguine avant injection.
- Connaître parfaitement l'anatomie du visage et des zones à risques vasculaires.
- Utiliser un marquage vasculaire par :
 - Un système de visualisation infra-rouge externe (avec une double longueur d'onde 940nm & 850 nm) des veines superficielles, et ce avant toute injection. Ce procédé est basé sur la propriété physique de l'hémoglobine qui présente une plus grande absorption de la lumière infra-rouge.
 - L'usage des cartographies écho-doppler, pour localiser les artères et les veines profondes à risque d'être transfixées ou comprimées par l'injection d'AH à leur voisinage.
- L'utilisation de canules 25 ou 22 G.
- L'injection lente de petits volumes à 0,3 ml par bolus, et déplacer l'aiguille pour injecter un autre bolus, en particulier dans les zones à faible expansion cutanée (le nez).

- Adapter le choix de l'AH à la zone : les volumateurs exclusivement en profondeur. (53)

1.3. Hyaluronidase en cas d'urgence (48)

En 23 ans d'utilisation, l'AH injectable est devenu le produit de comblement de référence en médecine esthétique.

Les résultats sont satisfaisants, cependant, et même entre les mains de médecins expérimentés, on observe des effets secondaires et parfois des complications.

La complication majeure est l'embolisation vasculaire accidentelle, qui représente l'indication essentielle de l'administration de la hyaluronidase.

La hyaluronidase est une enzyme naturellement présente dans notre organisme, ayant pour fonction de fluidifier et d'accroître la diffusion de certaines substances.

Elle dépolymérise, par hydrolyse, les mucopolysaccharides de l'AH.

Elle est utilisée en anesthésie, ophtalmologie, dermatologie, cancérologie et en esthétique, comme antidote à l'AH, en cas d'embolisation vasculaire accidentelle, ou encore pour corriger un résultat non satisfaisant (un nodule sous-cutané, l'effet Tyndall, asymétrie.)

Concernant l'indication de la hyaluronidase en esthétique

Le seul médicament contenant de la hyaluronidase et ayant l'AMM est la Hyalase 1500 UI.

L'injection précoce de fortes doses de la hyaluronidase assure la résorption de l'embolie d'AH et l'éviction de la nécrose tissulaire ou de la cécité.

Aussi, il est utile et obligatoire de disposer de la hyaluronidase au cabinet du praticien prescripteur d'AH injectable.

Étant un médicament, sa production et sa commercialisation requièrent une AMM, sa prescription et son administration relèvent exclusivement de la compétence des praticiens de la chirurgie plastique, réparatrice, esthétique, maxillo-faciale, ORL...

Avant l'injection de la hyaluronidase, le médecin doit rechercher, prévenir, voire éviter les contre-indications :

- L'allergie à la hyaluronidase : dans le doute, pratiquer un test cutané de dépistage, la réaction sera positive si apparition d'une papule/érythème dans les 5 minutes qui persiste 20 à 30 minutes.
- La femme enceinte/allaitante.

Le protocole thérapeutique d'urgence est requis en cas d'un blanchiment cutané avec sensation de chaud-froid, voire en cas de crainte d'une cécité.

Il comporte :

- L'injection de la zone concernée, injection qui doit être précoce répétée à de fortes doses au niveau de la zone de blanchiment. Voire en rétrobulbaire si perte de la vision ;

- Des injections cutanées et sous-cutanées, voire profondes, dans toute la région ischémique, à des doses élevées et répétées toutes les heures jusqu'à l'obtention d'une peau bien recolorée ;
- Des compresses d'eau chaude ;
- Des patchs de trinitrine ;
- L'administration d'aspirine/antiagrégant plaquettaire ;
- Éventuellement, une antibiothérapie si signe d'infection ;

Après l'injection de la hyaluronidase, le praticien évalue la régression, qui devrait être très rapide, en 10 minutes après l'injection, dans l'indication visant à corriger un résultat non satisfaisant.

La régression est importante à H24 et maximale entre 1 et 3 semaines ;

Le praticien reste attentif à la survenue des effets secondaires :

- Des réactions locales modérées ;
- Œdème du visage à évolution favorable ;
- Allergie (risque faible) ;
- Hypersensibilité immédiate locale ou générale (rare) ;

Dans l'étude clinique pré-citée, une PEC de la hyaluronidase précoce a permis une cicatrisation complète dans 74,1% des cas et sans préjudice esthétique.

V. La réglementation

Dans le cas de l'AH injectable, la réglementation en vigueur avant 2023 a été marquée par un cadre juridique et réglementaire imprécis et d'un niveau d'exigence faible. Ce cadre limitait l'action publique et pouvait être contourné facilement.

En effet, le statut de DM octroyé à l'AH injectable n'assurait pas une forte exigence en termes de qualité, d'efficacité et de garantie :

- Le laboratoire fabricant n'est pas tenu par un cahier de charge précis et conforme aux bonnes pratiques pharmaceutiques. Aucun dossier ou procédure AMM n'est requise étant donné que le produit n'est pas considéré comme un médicament. Seule une certification UE est demandée.
- Le laboratoire n'a pas à respecter le réseau de distribution classique et bien encadré (laboratoire-grossiste-pharmacie). Cette indulgence involontaire et irraisonnée ouvre la voie aux produits contrefaits, aux fake injectors et aux influenceurs.

Cette situation a généré l'émergence d'un secteur informel mafieux, clandestin et source de complications médicales dramatiques.

Cette situation ne pouvait perdurer, aussi, les pouvoirs publics ont pris à bras le corps cette problématique juridique et sanitaire.

Courant 2023, le secteur pharmaceutique et médical des produits de comblement s'est vu être soumis à une actualisation de sa réglementation, et ce, de sa production, sa distribution à sa commercialisation.

Cette nouvelle réglementation est renforcée par des dispositions législatives de contrôle, de prévention et de répression.

Nous développons ci-dessous les nouvelles dispositions réglementaires et législatives actuellement en vigueur.

1. Le contrôle de qualité au niveau des laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires pharmaceutiques qui produisent l'AH injectable sont soumis à certaines obligations pour pouvoir commercialiser et vendre leur produit.

En effet, en Europe/France, l'AH injectable est juridiquement un DM, en conséquence, non soumis à une AMM.

Cependant, sa mise sur le marché requière le respect de plusieurs règles dont principalement :

- La fiabilité pour la santé humaine ;
- L'innocuité pour le consommateur.

Les preuves du respect de ces règles devraient être apportées par le Dossier d'information produit (DIP), qui comportera également :

- La composition.
- Les règles d'étiquetage sur le conditionnement et l'emballage.
- La notification à la commission européenne.
- La déclaration de l'endroit de fabrication auprès de l'ANSM.

- Les méthodes de fabrication.

Par ailleurs, et au regard des interactions métaboliques et biochimiques, actuellement bien documentées de l'AH injectable, nous sommes légitimement autorisés à ouvrir le débat sur l'exigence de la production d'un dossier d'AMM par les laboratoires.

Ce débat se justifie par les éléments suivants :

- Les éléments de détermination :

La définition de médicament, selon le code de la Santé publique (L.5111-1) : *« toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »*

En s'inscrivant dans les termes de cette définition, il apparaît clairement que l'AH y répond précisément.

En effet, l'AH injectable génère une action pharmacologique, immunologique et métabolique.

Les données médicales récentes montrent bien les implications de l'acide hyaluronique dans un certain nombre de réactions biochimiques : la lubrification articulaire, l'hydratation et la cohésion des tissus, l'angiogenèse, l'inflammation, la cicatrisation, les réactions chimiques...voire la prolifération de certains cancers.

A cela, il faut rappeler :

- Le produit injectable à base d'AH est fabriqué de façon industrielle et par un processus microbiologique, comme c'est le cas de la toxine botulique, un médicament et dont la délivrance est soumise à ordonnance.
- Le Hyalgan®, un dérivé de l'acide hyaluronique, est bien considéré comme médicament soumis à AMM et délivré sur ordonnance.
- Les éléments médico-juridiques :
 - La gravité des complications, y compris en exercice médical.
 - La problématique de « fake injectors ».
 - La vente libre sur internet et en officine impliquant moralement et déontologiquement la responsabilité des pharmaciens ayant délivré le produit à base d'AH injectable.
- La surveillance des DM assurée par la matériovigilance, sous le contrôle de l'ANSM. Disposition complémentaire qui est en fait un aveu indirect de la dangerosité potentielle du produit.
- La loi « HPST » du 21 juillet 2009 (les articles L. 1151-2 et L. 1151-3 du code de la santé publique), qui prévoit un encadrement concernant la formation et la qualification des médecins esthétiques, l'interdiction de certains actes esthétiques jugés dangereux.
- La récente proposition de loi n°1367 (Assemblée nationale) visant à interdire la vente sans prescription médicale des seringues pré-remplies d'acide

hyaluronique et des autres produits de comblement. Cette proposition de loi vise à protéger le patient.

- Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) est plus exigeante avec la mise sur le marché américain d'un AH injectable.

2. Le respect du réseau de distribution classique

Actuellement, les laboratoires ne sont pas tenus de respecter le réseau légal de distribution, en ce qui concerne l'AH : laboratoire □ grossistes □ pharmacies d'officines.

Tout le monde peut s'en procurer sur internet et en dehors des sites des pharmacies d'officine, et les médecins/chirurgiens esthétiques peuvent commander l'AH injectable directement auprès des laboratoires, voire sur internet.

A ce sujet, l'ANSM rédige et adresse régulièrement des notes aux médecins/chirurgiens esthétiques pour leur rappeler leurs obligations et les mettre en garde contre les produits falsifiés, de plus en plus en circulation en Europe. Elle rappelle également les dangers liés aux produits contrefaits, comme :

- Les conditions de production ne remplissent pas les bonnes pratiques de fabrication ;
- Le principe actif et excipients de mauvaise qualité, voire sous ou surdosés
- Les conditions de production et de transport n'étant pas garanties, la qualité et la sécurité s'en trouvent affectées dangereusement ;
- Les conditions de stérilité ne sont pas respectées ;
- Un grand risque de complications ;

Et afin d'éviter ces produits contrefaits, elle recommande aux praticiens de :

- Se procurer les produits injectables directement auprès du fabricant ou de son fournisseur officiel.
La vente sur internet de médicaments à base de toxine botulique étant déjà interdite.
- Vérifier systématiquement la présence des mentions légales pour les dispositifs médicaux de comblement : le marquage CE (accompagné des 4 chiffres de l'organisme notifié), sa validité auprès du fabricant en indiquant le numéro de lot et la date de péremption du produit.
- Signaler toute falsification à l'ANSM aux adresses suivantes selon le produit falsifié : Produits de comblement des rides : dmcdv@ansm.sante.fr
Toxine botulique : dvs.defauts-qualite@ansm.sante.fr

Une telle situation hybride, non seulement porte préjudice au monopole du pharmacien, mais également facilite le développement de filières quasi-mafieuses sur ce marché de l'AH contrefait, et fait prospérer le fléau des injections clandestines, amplifiées par les réseaux sociaux et le rôle néfaste des influenceurs.

Afin de lutter contre ce trafic et prévenir les risques sanitaires, les pouvoirs publics ont réagi efficacement contre les influenceurs, par le vote et la promulgation de la loi du 09 juin 2023, publiée au JO du 10 juin 2023.

Cette loi vise à encadrer l'influence commerciale et à lutter contre les dérives des influenceurs sur les réseaux sociaux. (56)

Elle ordonne que les influenceurs doivent respecter le cadre légal sur la publicité et la promotion des biens et des services (loi dite "Evin") et interdit toute publicité faisant la promotion de :

- La chirurgie et la médecine esthétique ;
- Certains produits et services financiers (les crypto-monnaies) ;
- L'abstention thérapeutique ;
- Des sachets de nicotine (auprès des adolescents) ;
- L'abonnement à des conseils ou des pronostics sportifs ;
- Les produits financiers.

Par ailleurs, cette loi :

- Fixe des peines comportant la prison, de fortes amendes et l'interdiction d'exercer.
- Renforce la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) en matière d'astreintes et de mises en demeure.
- Responsabilise les réseaux sociaux, leur impose de collaborer avec l'État pour réguler le secteur de l'influence commerciale et d'informer le public sur les droits et devoirs des influenceurs et de leurs agents.

3. L'obligation de la vente de l'AHl en officine et sur ordonnance

Afin de prévenir et de lutter contre les fakes injectors, les pouvoirs publics, sur recommandation du syndicat national de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique (SNCPRE), ont engagé des travaux pour restreindre l'accès à l'AHl, tels que :

- L'obligation d'une ordonnance pour la délivrance de l'AH injectable ;
- L'exclusivité de la vente en officine ;
- Le prescripteur doit être un médecin habilité à la pratique de ces actes. (49)

VI. Le rôle du pharmacien

Étant la première interface du patient avec le secteur de la santé, le pharmacien a un rôle fondamental et essentiel dans l'information et la sensibilisation.

En effet, le patient consulte le pharmacien pour plusieurs raisons :

- Solliciter une écoute.
- Rechercher une information et/ou un conseil.
- Acheter un produit cosmétique ou un DM.

Par ailleurs, il devra :

- Sensibiliser le public pour la promotion des déterminants de la santé, contre les problématiques de santé publique, pour les différentes mesures de prévention...
- S'impliquer activement au sein des associations de malades, des débats professionnels et politiques traitant des sujets médicaux et pharmaceutiques...

Dans le cas de la médecine/chirurgie esthétique, les missions du pharmacien s'étendent à :

- Intégrer dans ses commandes l'achat des produits de comblements dont l'AH, leur réserver en officine un rayon bien identifié, et sensibiliser son personnel à la nouvelle loi imposant l'ordonnance à la délivrance des AH, ordonnance prescrite par un médecin ;
- Se doter également d'hyaluronidase (enzymes solubles qui dégradent l'acide hyaluronique). A délivrer sur ordonnance rédigée par un praticien habilité.
- Écouter, comprendre et évaluer la demande du patient en soins esthétiques. Éventuellement, l'orienter vers un(e) psychologue en cas de demande non indiquée et/ou relevant d'une mésestime de soi non fondée ;
- Mettre en garde le patient contre les auto-injections, les « fake injectors » et les achats sur internet des produits de comblement ;
- L'informer sur les nouvelles dispositions législatives ;
- Sensibiliser le patient contre les complications des injections clandestines au regard du non-respect des normes d'hygiène, de l'utilisation de produits contrefaits ;
- Délivrer l'AH injectable au patient muni d'une ordonnance prescrite par un médecin habilité ;
En vérifiant la validité de la prescription :
 - Poudre pour solution injectable : Ampoule de 1500UI / 1 ml ;
Voie intradermique/sous-cutanée
 - L'absence de contre-indications : Femme enceinte ou allaitante, hypersensibilité à la hyaluronidase, l'injection en intraveineux, au site d'infection / tumeur maligne.
- L'informer sur les éventuels effets secondaires et lui recommander vivement de les rapporter à son médecin le plus tôt possible.

Conclusion

En s'apprêtant à rédiger notre conclusion, et en guise d'introduction, je me suis inspirée de la célèbre formule de Rabelais : « Sciences sans conscience n'est que ruine de l'âme ».

En effet, et jusqu'à un certain point, cette formule pourrait être appliquée au sujet et à la thèse que nous défendons.

Selon cette pensée, la science est positive lorsqu'elle prend en considération la dimension humaine, et ce, lorsqu'elle est encadrée par des règles morales et législatives.

Elle devient problématique, génère désastre et des complications sanitaires et sociétales, lorsqu'elle s'exerce en dehors de tout cadre de régulation.

Dans le développement de notre thèse, nous avons abordé notre sujet par une analyse séquentielle du phénomène psychosociologique considéré, en perspective de faire apparaître ses dimensions multiples et préconiser des recommandations.

Pour ce faire, nous avons :

- Compilé les faits scientifiques établis concernant l'anatomie, la cytologie, la physiologie et la biologie ;
- Interrogé la littérature scientifique, principalement la plateforme NCBI (le National Center for Biotechnology Information) qui englobe plusieurs sites scientifiques dont PubMed, la HAS (haute autorité de santé), la HAL du CNRS ;
- Interprété objectivement les données pharmaceutiques, médicales et juridiques, en lien avec notre sujet.

L'apparence : un élément de la construction de soi

Selon une enquête IMCAS (Aesthetic Surgery & Cosmetic Dermatology), l'attrait de la médecine/chirurgie esthétique ne touche plus uniquement la tranche d'âge 35-50 ans mais également les 18-34 ans.

Philippe Liotard, anthropologue, spécialiste de la transformation des corps et enseignant à l'université Claude Bernard Lyon 1 explique : « Construire son apparence est devenu quelque chose d'ordinaire aujourd'hui. Cela passe par le tatouage, le piercing et désormais la chirurgie plastique. L'apparence est un élément de la construction de soi, un soi désiré et non subi. »

Ce phénomène psychosocial considéré, objet de notre sujet, concerne l'engouement de la population, tant âgée que jeune, pour la cosmétologie et la médecine/chirurgie esthétique.

Cet engouement se justifie par l'amélioration de l'espérance de vie, la problématique du vieillissement, le mythe et le désir de la jeunesse éternelle.

Cet engouement transparaît dans la progression du taux de croissance du vaste marché de la beauté et de la cosmétique. Pour preuve, au niveau mondial, et selon les chiffres du cabinet d'analyse Zion Market Research, en 2024, le secteur de la cosmétique devrait peser 863 milliards de dollars, avec un taux de croissance annuel en constante progression depuis 2017.

La connaissance scientifique fondamentale autour de la peau développée

Assurément, nous nous sommes logiquement intéressés à la peau, en tant qu'organe anatomique et physiologique. Se faisant, nous nous sommes focalisés particulièrement sur la MEC au regard de sa composition, riche en acide hyaluronique et du rôle spécifique de ce dernier dans la régulation de plusieurs processus biologiques tels que la régénération

tissulaire cutanée, la plasticité et l'élasticité des tissus, la cicatrisation de la peau et la protection contre les rayons UV, la résistance du cartilage articulaire, voire dans l'embryogenèse, la circulation des nutriments, des hormones et des cellules, ainsi que dans l'angiogenèse, la transduction des signaux, l'adhésion, la migration, la prolifération et la différenciation cellulaire.

Les données biologiques et physiologiques cutanées étant développées, nous avons abordé ensuite l'étude des sénescences :

La sénescence physiologique, le processus biomoléculaire du vieillissement cutané ;
La sénescence pathologique (prématurée), celle causée par l'environnement.

Dans la seconde partie de notre thèse, nous nous sommes concentrés sur les aspects pharmacologiques et pharmaceutiques de l'acide hyaluronique, en tant que molécule et en tant que DM, dans sa présentation injectable.

Les bienfaits de l'acide hyaluronique, dispositif médical (DM)

Dans le respect du circuit pharmaceutique du DM et dans le cadre d'une pratique médicale exclusive en médecine/chirurgie esthétique, l'acide hyaluronique injectable apporte des résultats satisfaisants dans ses deux indications majeures, à savoir dans la recherche des effets :

- Hydrophiles, par l'utilisation d'AH type skinboosters (AH à faible poids moléculaire, modérément réticulé), pour assurer un aspect naturellement lisse, élastique et ferme.
- Volumateurs, par l'utilisation d'un AH à haut poids moléculaire et réticulé, pour recréer des volumes perdus ou nouveaux.

Les effets secondaires et les méfaits des injections clandestines

Dans le cadre légal, réglementaire et déontologique de l'utilisation du DM à base d'acide hyaluronique injectable, on peut, malheureusement, observer des effets secondaires. Les plus graves sont estimés entre 0,1 et 1% du total des patients.

La survenue de ces effets secondaires est influencée par plusieurs facteurs : la nature du DM, la technique d'injection, le site d'injection, le nombre d'injections, l'état de santé et les antécédents médicaux du patient.

L'approche a listé principalement les réactions d'hypersensibilité et la nécrose cutanée (voire la cécité) en cas d'occlusion vasculaire, voire à long terme le développement de granulomes. Ces effets secondaires sont gérables par un traitement immédiat et évitables par une formation continue des médecins et une organisation technique de l'acte médical.

La situation est encore plus grave et les effets secondaires dramatiques dans le cadre :

- Des DM contrefaits ou falsifiés vendus hors circuit commercial réglementé et contrôlé ;
- Du fléau des injections clandestines.

Une pratique qui doit rester strictement médicale et encadrée

Pour éviter que la formule de Rabelais : « Sciences sans conscience n'est que ruine de l'âme », ne se vérifie dans le secteur de l'AH injectable, il est utile et nécessaire de :

- Rappeler les évidences législatives, réglementaires et déontologiques garantes d'une pratique sécurisée ;
- Renforcer cette sécurité, par des préconisations réalistes et opérationnelles :
 - La formation et la qualification des médecins esthétiques ;
 - Informer le patient à bien choisir le praticien, c'est-à-dire, celui ayant signé la charte de qualité de l'AFME et ayant attesté d'une formation validée par l'AFME ;
 - Exiger du praticien de mener l'acte médical dans le respect des bonnes pratiques professionnelles et déontologiques.
- Rouvrir le débat concernant l'inscription des produits à base d'AH dans la catégorie médicament, tout en imposant à l'industrie pharmaceutique d'appliquer les mêmes bonnes pratiques dans le développement des produits à base d'AH et suivre le même processus concernant la demande d'une AMM ;
- Veiller à ce que les produits à base d'AH doivent avoir un numéro d'enregistrement national et/ou européen, un brevet d'invention, un réseau de distribution protégé, des codes-barres uniques, voire les nouvelles mesures européennes (le Marquage Data Matrix sérialisé ECC200, le Système Radio-Frequency Identification (RFID)) ;
- Contrôler et interdire la vente sur internet, en dehors des sites d'officines ;
- Rendre la délivrance exclusive en officine, et obligatoirement sur ordonnance. Délivrance accompagnée d'informations et de mises en gardes ;
- Intégrer la médecine esthétique au sein de la société française de chirurgie esthétique pour une bonne organisation de soin et la généralisation du principe juridique de l'obligation de résultat ;
- Établir des guides de bonnes pratiques de l'injection d'acide hyaluronique qui devront être validés par la Haute Autorité de Santé ;
- Imposer une consultation chez un(e) psychologue en cas de patient présentant des demandes cosmétologiques itératives ;
- Faire appliquer les nouvelles mesures législatives et réglementaires, encadrant le secteur des influenceurs, interdisant les injections clandestines de l'AH.

Ces mesures sont nécessaires et urgentes au regard de la gravité des conséquences psychologiques sur le patient affecté par les complications générées par le secteur informel et l'irresponsabilité des influenceurs ainsi que du coût financier supporté par l'assurance maladie pour soigner les complications.

In fine, et si ma thèse arrive à contribuer modestement à faire évoluer les mentalités des patients, à responsabiliser les professionnels de santé et impliquer les pouvoirs publics, nous pouvons aisément et sereinement répondre à Rabelais, pour lui dire qu'effectivement sa formule, dans son entièreté et dans cet ordre, ne se vérifie pas lorsque la dimension humaine est prise en considération dans toutes sciences, technologies, investissements, commerces...

Références bibliographiques

1. Organisation mondiale de la santé [Internet]. 2024 [cité 9 avr 2024]. Thèmes de santé. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics>
2. Structure de la peau. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 nov 2005;132(11, Part 2):7-32.
3. Démarchez M. *Biologie de la peau*. 2015 [cité 9 avr 2024]. L'épiderme et la différenciation des kératinocytes. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>
4. Démarchez M. *Biologie de la peau*. 2011 [cité 9 avr 2024]. le derme. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article27>
5. Dubertret L. *Encyclopædia Universalis*. [cité 9 avr 2024]. Peau : L'hypoderme. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/peau/4-l-hypoderme/>
6. *Dictionnaire Visuel* [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Peau. Disponible sur: <https://infovisual.info/fr/corps-humain/peau>
7. Jacob MP. Matrice extracellulaire et vieillissement vasculaire. *Med Sci (Paris)*. mars 2006;22(3):273-8.
8. *Biologie de la peau* [Internet]. [cité 9 avr 2024]. collagène/collagènes. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot99>
9. Nutrixeal Info [Internet]. [cité 9 avr 2024]. Collagène. Disponible sur: <https://nutrixeal-info.fr/index/collagene/>
10. Hornebeck W, Robert L. *Encyclopædia Universalis*. [cité 9 avr 2024]. Élastine. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/elastine/>
11. Roux PF, Bischof O. *Planet-Vie*. 2019 [cité 9 avr 2024]. La sénescence, une destinée cellulaire aux multiples visages. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-et-molecules/physiologie-cellulaire/la-senescence-une-destinee-cellulaire-aux>
12. Buder C. *Vieillesse cellulaire : faits et théories* [Thèse d'exercice : Pharmacie]. [Grenoble]: Université Joseph Fourier; 1998.
13. Boismal F, Serror K, Dobos G, Zuelgaray E, Bensussan A, Michel L. Vieillesse cutané : physiopathologie et thérapies innovantes. *Med Sci (Paris)*. 2020;36(12):1163-72.
14. Namazi MR, Fallahzadeh MK, Schwartz RA. Strategies for prevention of scars: what can we learn from fetal skin? *Int J Dermatology*. 2011;50(1):85-93.
15. Weissmann B, Meyer K. Structure of hyaluronic acid. The glucuronidic linkage. *J Am Chem Soc*. 1952;74(18):4729.
16. Meyer K. Chemical structure of hyaluronic acid. *Fed Proc*. déc 1958;17(4):1075-7.
17. Chen LH, Xue JF, Zheng ZY, Shuhaidi M, Thu HE, Hussain Z. Hyaluronic acid, an efficient biomacromolecule for treatment of inflammatory skin and joint diseases: A review of recent developments and critical appraisal of preclinical and clinical investigations. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018;116:572-84.

18. Nusgens BV. Acide hyaluronique et matrice extracellulaire : une molécule primitive ? *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2010;137:S3-8.
19. Biologie de la peau [Internet]. [cité 10 avr 2024]. fibroblastes/fibroblaste. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot98>
20. Poinot M. L'acide hyaluronique: production microbiologique et applications [Thèse d'exercice : Pharmacie]. Université de Nancy I. UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques; 2011.
21. Iozzo RV. Matrix proteoglycans: from molecular design to cellular function. *Annu Rev Biochem*. juin 1998;67(1):609-52.
22. Praillet C, Grimaud J, Lortat-Jacob H. Les protéoglycanes. (I) Molécules aux multiples fonctions... futures molécules thérapeutiques ? *Med Sci (Paris)*. 1998;14(4):412-20.
23. Gall Y. Acide hyaluronique : structure, métabolisme et implication dans la cicatrisation. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2010;137:S30-9.
24. Martin JP. Tout (ou presque) sur l'acide hyaluronique. *La revue de Mésothérapie*. 2007;(129):16-27.
25. Salvatore L, Natali ML, Brunetti C, Sannino A, Gallo N. An update on the clinical efficacy and safety of collagen injectables for aesthetic and regenerative medicine applications. *Polymers*. 17 févr 2023;15(4):1020.
26. Darios F. Une toxine botulique de type A modulaire et non pathogène. *Med Sci (Paris)*. 2011;27(8-9):694-6.
27. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2010 [cité 10 avr 2024]. Hyalgan (hyaluronate de sodium). Avis sur les médicaments. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_954778/fr/hyalgan-hyaluronate-de-sodium
28. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 avr 2024]. Qu'est-ce qu'un dispositif médical ? Disponible sur: [https://archive.ansm.sante.fr/Dossiers/Dispositifs-medicaux/Qu-est-ce-qu-un-dispositif-medical/\(offset\)/0](https://archive.ansm.sante.fr/Dossiers/Dispositifs-medicaux/Qu-est-ce-qu-un-dispositif-medical/(offset)/0)
29. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 avr 2024]. Surveillance du marché des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DM/DMDIV). Disponible sur: [https://archive.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Surveillance-du-marche/\(offset\)/0](https://archive.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Surveillance-du-marche/(offset)/0)
30. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Structural characteristics of the aging skin: a review. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2007;26(4):343-57.
31. Morel JL. afme. 2021 [cité 10 avr 2024]. Injections d'acide hyaluronique contre rides et imperfections. Disponible sur: <https://www.afme.org/actes-me/visage-actes-me/injection-acide-hyaluronique/>
32. Pasquini B. afme. 2024 [cité 10 avr 2024]. Le mésolift pour réhydrater et raffermir la peau du visage. Disponible sur: <https://www.afme.org/actes-me/visage-actes-me/mesotherapie-du-visage-le-mesolift/>

33. Restylane [Internet]. [cité 10 avr 2024]. Je veux rafraîchir mon apparence. Disponible sur: <https://www.restylane.com/ca/ca-fr/rafra%C3%AEchir>
34. Juvéderm [Internet]. 2022 [cité 10 avr 2024]. Injection d'Acide Hyaluronique pour le visage. Disponible sur: <https://www.juvederm.fr/decouvrez-juvederm>
35. Rouanet C. Complications vasculaires faciales après injection de produit de comblement série de cas et prise en charge en centre spécialisé [Thèse d'exercice : Médecine]. Université Côte d'Azur. Faculté de médecine; 2022.
36. Lemoine C. Injection péribuccale d'acide hyaluronique : précautions d'emploi, complications potentielles et implications médico-légales [Thèse d'exercice : Chirurgie dentaire]. Université de Lorraine; 2015.
37. Stephan F, Maatouk I, Moutran R, Obeid G. Angioœdème du visage après injection d'acide hyaluronique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2012;139(1):63-4.
38. Kassir R, Kolluru A, Kassir M. Extensive necrosis after injection of hyaluronic acid filler: case report and review of the literature: Injection necrosis. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2011;10(3):224-31.
39. Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmermann US, Kutzner H, Cerroni L. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(1):1-34.
40. Shahrabi Farahani S, Sexton J, Stone JD, Quinn K, Woo SB. Lip nodules caused by hyaluronic acid filler injection: report of three cases. *Head and Neck Pathol*. 2012;6(1):16-20.
41. Dahan S. Quoi de neuf en dermatologie instrumentale ? *Annales de Dermatologie et de Vénérologie - FMC*. 2021;1(8):8S12-6.
42. Rohrich RJ, Bartlett EL, Dayan E. Practical approach and safety of hyaluronic acid fillers. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*. 2019;7(6):e2172.
43. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018;120:1682-95.
44. Li XZ, Chiang CF, Lin YH, Chen TM, Wang CH, Tzeng YS, et al. Safety and efficacy of hyaluronic acid injectable filler in the treatment of nasolabial fold wrinkle: a randomized, double-blind, self-controlled clinical trial. *Journal of Dermatological Treatment*. 2023;34(1):2190829.
45. Nishikawa A, Aikawa Y, Kono T. Current status of early complications caused by hyaluronic acid fillers: insights from a descriptive, observational study of 41,775 cases. *Aesthetic Surgery Journal*. 2023;43(8):893-904.
46. ANSM [Internet]. 2022 [cité 10 avr 2024]. Injections d'acide hyaluronique à visée esthétique : seuls les médecins peuvent les réaliser. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/injections-dacide-hyaluronique-a-visee-esthetique-seuls-les-medecins-peuvent-les-realiser>
47. Emsallem J. Intérêt du marquage vasculaire par l'écho-Doppler et par laser infrarouge préalable aux injections d'acide hyaluronique en médecine esthétique. *Phlébologie annales vasculaires*. 2017;70(1):29-35.

48. SoFCPRE Société Française de Chirurgie plastique Reconstructrice et Esthétique [Internet]. 2020 [cité 10 avr 2024]. Hyaluronidase. Disponible sur: <https://www.sofcpre.fr/src/fiches-informations/fr/hyaluronidase.pdf>
49. Sénat [Internet]. 2023 [cité 10 avr 2024]. Vente contrôlée de l'acide hyaluronique. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2023/qSEQ230406320.html>

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Acide hyaluronique : entre bienfaits et méfaits.

Le secteur de la médecine/chirurgie esthétique connaît un essor considérable, et tout spécialement depuis la découverte de l'acide hyaluronique injectable (AHI).

En effet, les deux dernières décennies, le concept de beauté et d'image sociale est devenue un besoin et une demande en soin esthétique. La réponse, médicale ou informelle, est devenue avec le temps un enjeu juridique (au regard des fake injectors) et sanitaire (au regard des complications relevées), auquel il fallait adapter le cadre législatif et réglementaire.

Pour ce faire,

- D'une part, et pour vérifier et affirmer les bienfaits d'un tel acte médical, nous avons développés les connaissances fondamentales actualisées, en biologie cutanée et en biochimie de l'AHI, dévoilé les processus industriels et réglementaires du dispositif médical AHI et analysé l'approche thérapeutique avec ses effets indésirables en médecine esthétique ;
- D'autre part, nous avons abordé la problématique de l'acte en secteur informel.

En termes d'enjeu de santé publique, nous avons présenté et salué la récente réaction des pouvoirs publics qui a fait évoluer la législation et les réglementations, et ce à tous les niveaux de ce secteur, et nous nous sommes permis d'avancer des préconisations et d'ouvrir des débats en vue d'une évolution supplémentaire des dispositifs réglementaires.

Mots-clés : esthétique, acide hyaluronique injectable, cicatrisation, dispositif médical, complications, dispositifs législatifs et réglementaires.

Hyaluronic acid : between benefits and harms.

The aesthetic medicine/surgery sector is experiencing considerable growth, especially since the discovery of injectable hyaluronic acid (IHA).

Over the last two decades, the concept of beauty and social image has become a need and a demand for aesthetic care. The response, whether medical or informal, has over time become a legal issue (regarding fake injectors) and a health issue (regarding the complications that have arisen), to which the legislative and regulatory framework had to be adapted.

To do this,

- Firstly, to verify and affirm the benefits of this type of medical procedure, we have developed up-to-date fundamental knowledge of the skin biology and biochemistry of AHI, revealed the industrial and regulatory processes of the AHI medical device and analyzed the therapeutic approach with its undesirable effects in aesthetic medicine.
- On the other hand, we tackled the problem of the procedure in the informal sector.

In terms of public health issues, we have presented and welcomed the recent reaction of the public authorities, which has led to changes in legislation and regulations at all levels of this sector, and we have taken the liberty of putting forward recommendations and opening debates with a view to further changes in the regulatory framework.

Keywords : aesthetics, injectable hyaluronic acid, wound healing, medical devices, complications, legislative and regulatory measures.

