



afme

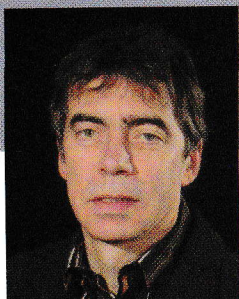
Association
Française de Médecine
morpho-Esthétique et anti-âge

La revue du médecin esthéticien

Morpho-esthétique médicale et anti-âge



Avril 2013



Dr Jean-Marc CHARDONNEAU – Nantes

afme

ANTIOXYDANTS ET LIDOCAÏNE DANS LE GEL D'ACIDE HYALURONIQUE

■ INTRODUCTION

Le développement des techniques de comblement du visage est le fruit de 2 évolutions : la technologie des produits et l'approche de nos connaissances sur les causes du vieillissement du visage. Si cette dernière est en perpétuelle évolution avec des plans stratégiques adaptés, la technologie des produits de comblement, qui s'est concentrée ces dernières années principalement sur les acides hyaluroniques, fait également preuve de dynamisme avec des nouveaux procédés d'utilisation. Ces procédés censés améliorer les fillers sont-ils des gadgets de marketing ou des évolutions utiles dans la prise en charge du vieillissement du visage ?

Nous nous sommes intéressés à l'association d'un AHA avec un anti-oxydant et un anesthésiant ; association théoriquement séduisante dont nous allons essayer d'en mesurer le véritable intérêt.

■ HISTORIQUE DES AHA

On sait depuis plus d'un siècle que la viscosité du liquide articulaire est due à la présence d'un polysaccharide. En 1934, Meyer et Palmer l'isolent, définissent chimiquement sa structure primaire et le baptisent acide hyaluronique. Les années 50 voient précisées sa structure macromoléculaire sous forme sodique libre dans le liquide synovial, ses propriétés et ses fonctions rhéologiques dans l'écologie articulaire.

En 1966, les premières injections intra-articulaires d'AH sont faites chez des chevaux de course atteints d'arthropathies post-traumatiques et leur permettent de reprendre un entraînement normal.

Rydell en 1972, Peyron et Balasz en 1974, puis Weiss en 1981 injectent une fraction d'un sel sodique d'acide hyaluronique dans des genoux arthrosiques humains avec de bons résultats sur la symptomatologie.

En ophtalmologie, en 1968-70, l'utilisation de l'acide hyaluronique, introduit sous l'endothélium cornéen comme facteur de « visco-supplémentation » en complément de la chirurgie de la cataracte fait ses premiers pas et connaît un succès rapide. Depuis une quinzaine d'années,

les essais cliniques visant à apprécier l'efficacité de l'acide hyaluronique dans l'arthrose, principalement au genou, se sont multipliés.

Dans les années 90, le comblement des rides était pratiqué avec des implants solides nécessitant une intervention chirurgicale.

■ PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES ET BIOCHIMIQUES DES AHA

L'acide hyaluronique occupe une place de choix dans les implants injectables. Il est un composant naturel des tissus (7 g chez l'homme), surtout présent dans la peau et diminuant avec l'âge. Il permet de réguler l'hydratation et de reconstituer les structures normales de la peau. C'est un produit résorbable qui aura donc un effet provisoire de plusieurs mois.

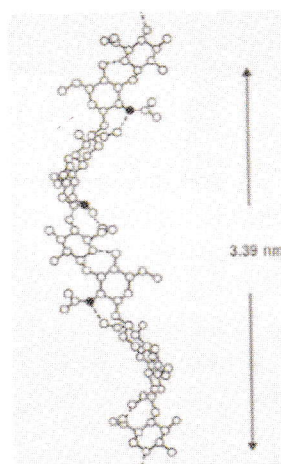


figure 1 :
molécule d'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est un polymère extrêmement long (fig.1) ; polymère disaccharidique composé d'acide-D-glucuronique, d'acide D-N glucuronique et de D-N acetylglucosamine liés entre eux par des liaisons glycosidiques. Omniprésent dans la matrice extracellulaire de la majorité des tissus humains, l'acide hyaluronique est identique dans toutes les espèces.

Le derme humain est très riche en acide hyaluronique. Ses propriétés hydrophiles assurent l'hydratation de la peau. L'acide hyaluronique exerce également un rôle de lubrifiant notamment au niveau articulaire, facilitant les mouvements des structures les unes sur les autres.

Ce composant principal de la matrice viscoélastique extracellulaire permet la création et le maintien du volume des tissus. Il joue également un rôle de protecteur de la peau par son effet amortisseur. L'acide hyaluronique est responsable dans de grandes proportions de la viscosité du tissu conjonctif du derme et de la prolifération de certaines cellules, fibroblastes notamment, de leur migration et de la prolifération des capillaires. Dans le derme, il est synthétisé par les fibroblastes et également en moindre quantité par les kératinocytes. Il agit par l'intermédiaire de récepteurs (5) situés à la surface des fibroblastes. Selon la concentration en AHA, le couple récepteur-acide hyaluronique peut favoriser l'apparition de nouveaux fibroblastes et augmenter la sécrétion de collagène.

Cet AHA est métabolisé par un groupe enzymatique composées d'hyaluronidases et d'exoglycosidases. La demi-vie de l'AHA natif est variable suivant les organes, de quelques minutes à quelques semaines. Une seconde voie de dégradation semble importante et rapide, c'est la voie radriculaire. Elle se manifeste lors des processus inflammatoires et de la phagocytose. Les hyaluronane-synthétases et les hyaluronidases agissent en permanence au sein de la peau. Quotidiennement est dégradé et remplacé 1/3 des AHA.

Les AHA proviennent de 2 sources animales et biotechnologiques. Les sources animales proviennent des extractions de crêtes de coqs broyées, traitées chimiquement et purifiées. Elles sont de moins en moins utilisées (risque viral). La fermentation bactérienne consiste à synthétiser des filaments d'acide hyaluronique à partir de bactéries (*streptococcus equi*) génétiquement modifiées.

C'est un procédé de grande pureté et de sécurité importante. Il est complètement biocompatible et dépourvu d'immuno-généicité. La tolérance des acides hyaluroniques disponibles sur le marché pour le comblement des rides a été analysée chez des centaines de milliers de patients par des études qui montrent l'extrême rareté d'évènements indésirables dans cette indication.

■ QU'ATTENDRE D'UN FILLER ?

Tout acte médical si minime soit-il, comporte un certain nombre d'incertitudes et de risques.

Pour les réduire 2 étapes sont nécessaires :

- La qualification du praticien et notamment une formation spécifique à ces techniques d'injection d'acide hyaluronique.

- Ensuite le choix raisonné du produit le mieux adapté selon le problème à traiter.

Ce préalable permet de limiter les risques sans toutefois

les supprimer complètement, d'autant plus que la majorité des problèmes potentiels sont inhérents au produit lui-même et aux réactions qu'il peut induire de façon imprévisible :

- Réactions allergiques : exceptionnelles, puisque l'acide hyaluronique n'est pas allergisant.

- Réactions locales post-injections : on a vu que peuvent parfois se rencontrer œdème, rougeur, pâleur, irrégularités, sensibilité, démangeaisons, ecchymoses. Ces réactions ne sont toutefois que temporaires.

- Poussée d'herpès labial : chez les sujets prédisposés.

- Réaction inflammatoire aiguë ou chronique : possible après injection secondaire dans une zone ayant déjà été injectée avec d'autres produits, en particulier non résorbables.

Pour le thérapeute, ce produit doit apporter efficacité (notamment pérennité suffisante) facilité d'utilisation et sécurité.

Pour le patient, outre l'efficacité et la sécurité, le filler doit privilégier une absence d'éviction sociale avec notamment une réduction maximale des effets secondaires (ecchymoses, œdèmes), un confort pendant et après l'acte, enfin une bonne gestion du SAV par le thérapeute en cas de problème.

■ LA RÉTICULATION

Elle correspond aux critères d'efficacité et de sécurité. Pour les produits de comblement, la nécessité d'augmenter la durabilité dans le temps de l'acide hyaluronique et donc de ralentir sa dégradation métabolique s'est matérialisée par une modification de la structure de l'acide hyaluronique, appelée réticulation.

La réticulation a pour finalité la liaison des chaînes de polymères d'acide hyaluronique. Elle permet de réduire la dégradation des acides hyaluroniques qui est le fait de la chaleur, des enzymes (l'hyaluronidase principalement) et des radicaux hydroxyles produits par l'inflammation.

3 molécules ont été retenues pour cette vocation : le formaldéhyde, le vinyl-sulfone et le BDDE (1-4 butanediol diglycidyl ether). Le BDDE est utilisée depuis de longues années et semble le mieux toléré, même si son potentiel délétère n'est pas bien défini.

Les propriétés visco-élastiques et les courbes rhéologiques, paramètres primordiaux de l'injectabilité de l'acide hyaluronique, étant liées au taux de réticulation, les laboratoires affinent par d'autres procédés technologiques cette réticulation : technologie NASHA, CPM, HV, Matrice 3 D, Visalink...

La technologie IPN-like (interpenetrated cross linked networks) est un procédé original qui consiste à fabriquer un maillage entre les réseaux réticulés monophasiques en les insérant l'un au cœur de l'autre, ce qui augmente la cohésivité du gel final et donc sa durabilité, sans pour autant diminuer la facilité d'injection car les réseaux restent partiellement indépendants. Ce procédé permet de diminuer la concentration en agent de liaison (BDDE) et donc d'optimiser la tolérance.

Technologie IPN-Like

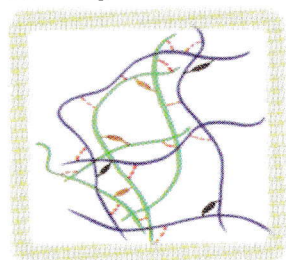


figure 2 : réseau global monophasique

Cette technologie IPN-like permet d'avoir une réticulation augmentée, avec un acide hyaluronique dense et qui possède une grande fluidité de manœuvre par l'indépendance mécanique partielle des 2 réseaux (fig 2).

Selon la nature tridimensionnelle de la réticulation on décrit 2 types d'implants hyaluroniques : les implants biphasiques et monophasiques.

Les biphasiques

Les particules d'AHA réticulés sont en suspension dans une préparation fluide peu ou non réticulé (ce sont les AHA d'origine aviaire ou bactérienne). C'est la taille des particules qui influencent l'action thérapeutique. Leur avantage est leur facilité d'injection et leur inconvénient d'être plus sensible à la dégradation.

Les implants monophasiques

Il s'agit d'un gel monophasique fait d'acides hyaluroniques réticulés. Ils sont plus homogènes et présentent moins de risque de réaction inflammatoire. C'est la concentration et la qualité de la réticulation qui déterminera le choix thérapeutique. Ils ont l'inconvénient d'être moins maniables à l'injection (selon mon expérience) mais ont l'avantage d'avoir une plus grande stabilité vis-à-vis des hyaluronidases.

Enfin, il ne faut pas négliger le fait que la durée de vie d'un Acide Hyaluronique dépend bien sûr de la quantité de réticulant mais également du rendement de la réticulation (% de réticulant qui a réagi et de l'efficacité de la réticulation (% de molécules ayant effectivement effectué

un pont entre 2 chaînes d'AH - sachant que le réticulant peut réagir des 2 côtés de la chaîne). Ces données ne sont hélas jamais précisées par les fabricants.

■ ASSOCIATION AVEC DES ANTIOXYDANTS

L'acide hyaluronique est métabolisée selon 2 voies : une dégradation enzymatique et radicalaire. La dégradation réticulaire (8) est secondaire à l'inflammation créée par l'injection du filler. Elle est source de radicaux libres et donc d'amorce immédiate de disparition progressive de l'acide hyaluronique. La supplémentation d'un antioxydant ralentit cette dégradation intradermique immédiate post-injection (diminution de l'effet des radicaux hydroxyles générés lors de l'injection), optimisant la rémanence intradermique du produit.

Le Mannitol a été retenu pour cette tâche particulière. C'est un anti-radicalaire spécifique des radicaux hydroxyles. Il est présent dans divers fruits et légumes (céleri, oignons, olives), dans les algues marines et les champignons. Ce polyalcool, inerte chimiquement, très peu absorbé est excrété par voie rénale. Il est également utilisé dans la composition de Visiol (TRB Chemedica), produit viscoélastique à base d'acide hyaluronique pour la chirurgie de la cataracte : le mannitol permet de mieux protéger l'endothélium cornéen du stress oxydatif.

Une étude rétrospective, multicentrique, menée sur 87 patients ayant bénéficié d'injection d'AHA associé à un antioxydant montre un niveau d'effets secondaires (tab. 1) observé inférieur ou égal à ceux reportés dans la littérature pour les injectables à base d'AHA réticulés. (Données FDA, Carruthers, Lowe, etc...) On note un niveau de satisfaction (tab.2) moyen de 80% au cours des 6 premiers mois suivant l'injection avec un aspect lissant de la peau observé de 1 à 6 mois par les patient(e)s.

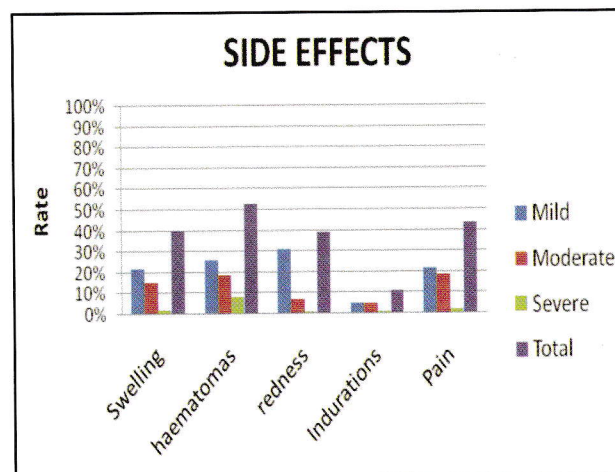


tableau 1 : effets secondaires (AHA + anti-oxydant)

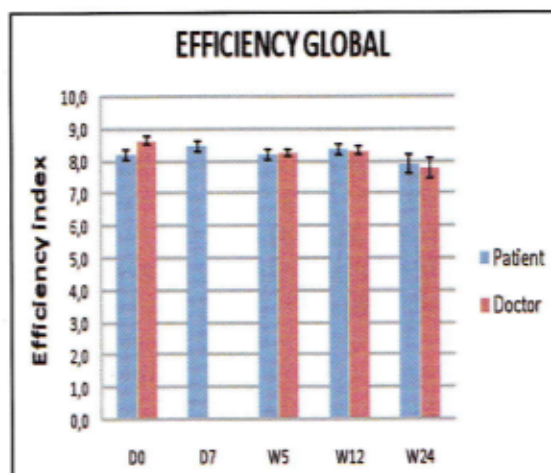


tableau 2 : efficacité (AHA + anti-oxydant)

■ ASSOCIATION AVEC UN ANESTHÉSANT

Le confort de l'acte et du post-acte immédiat, s'inscrivant dans une démarche globale de recherche de soins le moins traumatisant possible, est un paramètre de plus en plus sollicité par les patients. L'ajout de la lidocaïne aux anesthésiants épouse cette demande. Un certain nombre d'interrogations doivent cependant nous interpeller. Cette association a-t-elle un réel intérêt ? Est-elle une source d'événement intercurrent supplémentaire ? Est-elle un facteur influent sur la durabilité des AHA ?

Une étude multicentrique (9), faite sur 45 patients (divisés en hémiface avec ou sans lidocaïne), peut nous éclairer. On a utilisé un gel monophasique réticulé d' AHA à 20 mg hautement purifié. La forme lidocaïne contient 3 mg de chlorhydrate de lidocaïne/ml. La période d'observation est de 6 à 8 mois. 4 paramètres sont évalués : Le confort du patient lors de l'injection, les effets secondaires immédiats et retardés, la satisfaction esthétique et la facilité d'injection par le praticien.

Au niveau des résultats :

Facilité d'injection : généralement reconnue (sans difficulté). La forme avec lidocaïne semble autant, voire plus facile à injecter (le patient est moins tendu).

Les effets secondaires immédiats se réduisent essentiellement à un érythème traditionnel dans 1/3 des cas dans les 2 groupes : œdème et hématomes sont observés de manière parallèle (11%), rougeurs (30% pour les 2 groupes). Tous ces effets ont disparu dans les quelques heures après l'injection. Aucune différence n'est notée entre les produits avec ou sans lidocaïne. Les effets retardés sont rares. Seuls 2 patients ont reporté des rougeurs d'intensité bien marquée (1/groupe) et un

patient a présenté un cas d'hématome d'intensité sévère dans le groupe sans lidocaïne. L'intensité des réactions secondaires est ainsi plus faible en moyenne avec le groupe lidocaïne. En effet aucun effet indésirable retardé (granulome, nodule...) n'a été reporté. La tolérance est donc équivalente.

Plus importante est l'évaluation de la douleur par le patient sur une échelle de 1 à 10. Celle-ci est sans surprise beaucoup moindre dans le groupe lidocaïne que ce soit au moment de l'injection avec un indice moyen de 2.64 contre 5.25 ou lors du massage post-injection avec un indice moyen de 1.64 contre 3.47.

Le degré de satisfaction immédiate est comparable dans les 2 groupes et de manière identique chez le patient et chez le thérapeute. Ces chiffres se maintiennent à la 5^e semaine.

A 6-8 mois les résultats sont identiques sans aucune dissymétrie rapportée entre les 2 zones. Cette étude observationnelle permet d'affirmer que l'adjonction de lidocaïne à l'acide hyaluronique réticulé n'entraîne pas davantage d'ecchymose ou d'hématome. Elle n'altère ni la qualité ni la durabilité du résultat.

En revanche, le confort lors de l'injection permet de se passer de tout bloc nerveux même au niveau des lèvres. On peut considérer l'adjonction de lidocaïne comme un progrès réel pour la mise en confiance des patients. L'approche psychologique n'est pas négligeable lorsque le patient sait qu'on va injecter un anesthésiant, il sera plus détendu plus rassuré et permettra un acte plus aisé pour le thérapeute.



9 mois après 3 seringues de 1 ml



■ DISCUSSION

Le traitement du vieillissement du visage repose aujourd'hui en grande partie sur les injections d'acide hyaluronique.

Sachant que la durée de vie des AHA peut espérer 1 an et suivant la répétition des injections pendant en moyenne 20 à 25 ans pour une patiente, cela représente un nombre important de seringues injectées dans le visage.

A ce constat doit correspondre des produits présentant certains critères de qualité.

L'innocuité tout d'abord qui doit rester le premier principe de base. L'effet toxique des AHA est faible mais pas nul et on doit le réduire en utilisant notamment les réticulants les moins agressifs et en quantité le plus faible possible nécessaire à une qualité de résultat.

L'efficacité des injections et leur pérennité est un paramètre dépendant de différents facteurs (de la quantité d'AHA / ml, du taux de réticulation, de son efficacité) et en particulier de la dégradation enzymatique et radicalaire.

Le confort du patient est un souci incontournable quand on pratique la médecine esthétique.

L'adjonction de la lidocaïne (10) dans la seringue d'AHA semble montrer un réel intérêt, certes sur une cohorte limitée.

Nous devons cependant garder notre vigilance et notre prudence ; en évaluant la part de ce qui peut-être un outil de marketing et la part de ce qui est d'un apport sensible dans les injections de fillers.

Il nous reste enfin à observer sur une plus grande cohorte et sur une plus grande période le véritable intérêt de ces adjonctions de produits.

■ CONCLUSION

Les moyens mis à la disposition des médecins pour gérer le vieillissement du visage s'enrichissent régulièrement de nouveaux procédés thérapeutiques, témoins de la bonne santé et du dynamisme de cette discipline médicale.

Les acides hyaluroniques n'échappent pas à cette mouvance expliquant le nombre croissant d'AHA commercialisés.

La très grande majorité est similaire à très peu de détails près et leur incidence thérapeutique est quasi identique. Certains se différencient par l'apport de molécules per-

mettant d'améliorer le confort de l'acte et la qualité du résultat. C'est le cas avec l'association de lidocaïne et d'anti-oxydants. Les études, certes peu nombreuses et avec une cohorte limitée, nous permettent de croire que cette évolution dans les injections d'acide hyaluronique sont bénéfiques au thérapeute et à son patient. Elle s'inscrit pleinement dans une démarche qualité, en phase avec la sollicitation des patients privilégiant les actes les moins traumatisants possibles.

■ BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Robert C., Lesty R., Robert AM. Ageing of the skin : study of elastic fiber network. Modifications by computerized image analysis. *Gerontol* 1988 ; 34 ; 291 - 296
- 2 - Môle B. Remake, une nouvelle famille de gels injectables à durée prolongée ; *Journal de Médecine Esthétique et de Chirurgie Dermatologique* 2008 ; 35 : 211 -215
- 3 - Kotz J, Eliaz R. Characterisation of a polymeric PLGA-injectable implant delivery systems for the controlled release of proteins. *J Biomed Mater Res Part A* 2000 ; 50 : 388 - 396
- 4 - Cohen-Letessier A. la molécule d'acide hyaluronique dans le vieillissement cutané. *Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie* 2008 ; 174 : 4 - 6
- 5 - Micheels P., Saint-Hilier S. Hyaluronane et derme : réflexion et mise au point ; *Journal de Médecine Esthétique et de Chirurgie Dermatologique* 2008 ; 35 : 81 -85
- 6 - « Inflammation », Vol. 17, N°4, 1993, pp 403-415
- 7 - « Free Radical Biol. & Med. », Vol. 22, N°7, 1997, pp 1139-1144
- 8 - « J.Cataract Refract Surg », Vol.31, 2005, pp 1213-1218
- 9 - B.Môle, L. Gozlan. Pour en finir avec quelques préjugés concernant l'intérêt de l'adjonction de lidocaïne à un gel d'acide hyaluronique. *Journal de Médecine Esthétique et de Chirurgie Dermatologique* : 2011 ; 38 : 153-157.
- 10 - Brandt F, Bank D, Cross SI, Weiss R. A lidocaine-containing formulation of large gel particle hyaluronic acid alleviates pain. *Dermatol. Surg.* 2010 Nov ; 36 Suppl 3 : 1876-85

PETITES ANNONCES

13/01/2012 : **VEND BIO ZM II** : la référence impédancemétrie
Ce nouvel appareil de bio-impédancemétrie multifréquences permet donc de mesurer les masses grasses et maigres, la masse osseuse, la densité musculaire, l'eau globale, intra et extra-cellulaire et la capacité énergétique de l'organisme, et ce de façon rapide et indolore. Appareil léger et portable relié à votre ordinateur par câble ou bluetooth. L'appareil est livré avec une licence de logiciel permettant de récupérer toutes les données du BIOZM et d'établir un régime sur mesure.
<http://www.nutrilog.com> ou Tél. : 0146201716

05/01/2012 : **VEND APPAREIL CARBOXYTHERAPIE**
Etat neuf 1600 EUROS cause double emploi carboxypen complet avec malette, détendeur neuf, DVD démonstration marque Anti aging medical système
Tél. : 06 60 18 64 25 ou e-mail : dr.caselli@gmail.com