

UTILISATION CONTROVERSÉE DE LA VITAMINE E INJECTABLE, EN MÉSOTHÉRAPIE

Flavien GERDOLLE

INTRODUCTION

Ce mémoire s'inscrit dans une réflexion globale autour de l'utilisation de la vitamine E en mésothérapie. C'est un produit pharmaceutique utilisé par de nombreux mésothérapeutes, mais qui a connu l'émission d'un avis d'utilisation défavorable par la Société Française de Mésothérapie, suite à un seul cas d'effet indésirable constaté par le docteur J-P MARTIN, président du CERM de la région Rhône-Alpes, avec un cas unique et isolé d'hypotension sévère. Nous nous retrouvons donc dans une situation où l'utilisation de la vitamine E Nepalm est controversée, sans aucun argument scientifique se basant sur les preuves. Le but de ce travail est de réaliser une revue de la littérature sur ce sujet.

L'utilisation de Pubmed a mis en évidence qu'il n'existe aucune référence pour l'association vitamine E ou tocophérol et mésothérapie ou ses variantes usuelles.

LA VITAMINE E:

La vitamine E a été découverte en 1924 par Herbert Evans et Katherine Bishop Kilian, ils ont donné le nom de vitamine E ou tocophérol; du grec tokos signifiant progéniture et pherein se traduisant par porter, car en 1922 l'embryologiste Herbert Evans avait découvert un facteur X indispensable au développement du fœtus.

La vitamine E est une vitamine liposoluble. La forme la plus active biologiquement est l'alpha tocophérol, la plus abondante dans l'alimentation est le gamma tocophérol. Une fois dans la circulation, la vitamine E est transportée par les low density lipoprotéines (LDL), pour cheminer jusqu'à la cellule où elle est présente en forte concentration dans les membranes et les mitochondries.

La vitamine E de marque Nepalm est à une concentration de 100 mg pour une ampoule de 2 ml, en solution injectable. La date de mise sur le marché est le 28 octobre 1997. La composition exacte d'une ampoule comprend 100 mg d'acétate d'alpha tocophérol (E307), puis des excipients à effet notoire comme l'huile de ricin hydrogène polyoxyéthylénée, et des excipients sans effet notoire comme le glycérol (E422), phénol, et de l'eau pour préparation injectable ou eau PPI.

Les effets indésirables retenus par le Vidal sont une chute brutale de la tension et une réaction de type anaphylactoïde, attribué à l'huile de ricin.

Le dernier rapport de la commission de transparence

concernant la vitamine E a été édité le 4 juillet 2012 pour une durée de cinq ans. Le service médical rendu de la vitamine E est important dans les carences avérées en vitamines lorsque l'administration orale est impossible ou insuffisante. Dans ces conditions d'injection, le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité de vitamine E Nepalm injectable est importante.(2) L'amélioration du service médical rendu quant à elle est inexistante vis-à-vis des autres molécules ou association de molécules et galéniques existantes.(3).

L'HUILE DE RICIN

L'huile de Ricin est une huile végétale produite à partir des graines de ricin, issue du *Ricinus Communis*, obtenue par pression à froid.

Elle est utilisée dans l'industrie alimentaire, pharmaceutique, chimique et automobile. Dans l'alimentation, on la retrouve comme additif alimentaire sous le code E1503. Elle est utilisée également comme émulsifiant, le E476 (le polyricinoléate de polyglycérol), pour fluidifier le chocolat, et parfois mélangé aux autres huiles végétales comestibles. On retrouve l'huile de ricin comme lubrifiant des moteurs et des turbines, car elle a une excellente tenue à haute température. Dans l'industrie pharmaceutique, l'huile de ricin a plusieurs propriétés. Tout d'abord, elle a une action laxative et purgative par irritation de la muqueuse intestinale entraînant une grande perte d'eau et d'électrolytes. Ensuite on la retrouve dans plusieurs médicaments en tant qu'excipient ou solubilisant. Et pour finir, il existerait une propriété non démontrée scientifiquement sur le plan nutritif des phanères.

LES DIFFERENTS EFFETS SECONDAIRES

On distingue 3 types d'effets indésirables, ceux directement liés à l'effet pharmacologique principal recherché mais en raison d'une posologie excessive l'effet est dépassé, par exemple une hémorragie sous anticoagulant. Puis les effets indésirables liés à une propriété pharmacologique parallèle de la molécule, une action principale et des actions accessoires, qui peuvent être la source d'effets indésirables. C'est deux premiers types d'effets indésirables sont prévisibles et connues avant la mise sur le marché.

Et enfin Les effets indésirable non lié à une propriété pharmacologique connue du médicament. Ils sont sou-

La revue de Mésothérapie

vent de mécanisme mal connu, mais peuvent être de type immuno-allergique ou toxique chez un nombre très limité de malade, car non mis en évidence lors de la phase III de la recherche.

LES PROPRIETES DE LA VITAMINE E

L'action principale de la vitamine E est une propriété antioxydante, elle protège contre le rancissement en présence d'oxygène.

La vitamine E prévient de l'athérosclérose, car de nombreuses études retrouvent un effet bénéfique dans la prévention des accidents cardio-vasculaires.

Il a été constaté que chez les patients atteints d'un néoplasie, la concentration de vitamine E plasmatique est plus basse, cette constatation a entraîné une supplémentation en tocophérol. C'est donné sont encore discuter comme dans le cancer de la prostate où le bénéfice de la vitamine E n'a pas été démontré et au contraire révélerait un sur risque.

Cette molécule est également utilisée dans les malabsorptions intestinales pour favoriser le passage entérocytaire.

Par un mécanisme encore mal élucidé la vitamine E retarderait la progression de certaines maladies neurologiques comme la maladie de Parkinson et la neuropathie diabétique.(5)(6)(7)

LES PROPRIÉTÉS DE L'HUILE DE RICIN

Les propriétés de l'huile de ricin sont multiples, sur l'animal, on retrouve dans la littérature les propriétés suivantes:

- Perte d'eau cutanée (déshydratation)
- Irritation cutanée (hyperplasie cutanée)
- Toxicité sous cutanée (passe en systémique)
- Activité anti-noceptive
- Effet sur muscle lisse intestinal et les entérocytes
- Réaction allergique non spécifique
- Toxicité orale à court et moyen terme
- Toxicité oculaire
- Activité enzymatique
- Effet sur le métabolisme lipidique
- Cytotoxicité
- Activité antimicrobienne
- Activité anticancéreuse

Une étude a été réalisée consistant en l'injection sous cutanée d'huile de ricin chez la souris à la dose de 0,1 ml par jour pendant 4 semaines, puis des autopsies ont été réalisées pour étudier les surrénales. Des modifications ont été observées mais dans un groupe qui avait utilisé de l'huile de ricin et du benzyle benzoate avec une modification des membranes mitochondriale.

Pour l'injection IV, à la dose de 0,1 ml/kg, il a été observé chez le chien un seul érythème avec augmentation de l'histamine de façon globale.

Chez l'homme, l'application cutanée répétée d'huile de ricin est légèrement irritante pour la peau avec une aug-

mentation du nombre de cellules de la couche basale et un élargissement de la couche des cellules granulaires.

Les patchs et pricks test avec des huiles de ricins hydrogénées ont été réalisés, il a été retrouvé 3 sujets présentant une réaction allergique avec des anticorps anti huile de ricin. Dans le cas de l'acide ricinoléique, une étude réalisée avec des patchs test a mis en évidence 29 réactions positives.

Pour l'exposition professionnelle, 1 RAST positif sur 25 à la graine du Ricinus Communis.

L'administration orale d'huile de ricin permet d'accélérer le travail lors de l'accouchement, sans relation de dose à effet.

Une application oculaire d'huile de ricin entraîne une lésion de la cornée et de la conjonctive.

L'utilisation de l'huile de ricin comme solubilisant entraîne une diminution du volume plasmatique et de la clairance plasmatique, et très peu d'effets sur la demi vie du produit actif. Donc l'huile de ricin utilisé en tant qu'excipient influence la pharmacocinétique du principe actif.(13)(14)

Un article majeur de cette revue de la littérature a été transmis par le service de pharmacovigilance de Lorraine qui rapporte un décès suite à l'injection de la vitamine E à de nombreuses reprises en grande quantité au niveau de la région fessière afin d'augmenter le volume de celle-ci. La patiente de 24 ans a été hospitalisée 30 minutes après les dernières injections. Elle présentait des signes respiratoires, une insuffisance rénale aigüe et des troubles neurologiques. Après un arrêt cardiaque récupéré, elle a été hospitalisée pendant 10 jours jusqu'au décès de la patiente, une autopsie a été réalisée et retrouve de nombreuses embolies graisseuses avec une étude spectrophotométrique qui met en évidence le tocophérol dans la région glutéale. Les auteurs ne précise pas le mélange utilisé, les quantités injectées, la technique d'injections, les excipients; on retrouve donc une imputabilité temporelle de la vitamine E avec du tocophérol retrouvé lors de l'autopsie au niveau de la zone traitée mais les autres conséquences restent hypothétiques dans cette analyse.(9)

Les conséquences et l'imputabilité de cette molécule ont été démontrées vis à vis de la temporalité de la défaillance multiviscérale qui s'en est suivi. Le même genre de réaction multiple a été identifiée à la suite d'une anesthésie générale chez une enfant ayant eu une première sanction chirurgicale puis une seconde, avec une réaction de type choc. On retrouve le même type de complication avec le Paclitaxel dans le traitement des néoplasies (10)(11)(12).

L'exemple type d'incrimination de la mésothérapie dans les effets secondaires contestables; il est rapporté une dermite de Nicolau après 30 jours d'une séance de mésothérapie pour une tendinopathie du genou, avec un mélange procaïne piroxicam. La première aberration est une absence de description de la technique utilisée

IDP ou IDS. La localisation ne correspond pas: l'injection est en antéro latérale et la lésion livéale est en antéro interne. On note une profondeur de 4 à 6 mm avec une aiguille bisoté de 4 mm, que ce syndrome apparaît lors des injections intramusculaires et pour terminer on retrouve un composé amorphe.

Il me semble que devant ces éléments l'imputabilité de la mésothérapie est difficile à mettre en évidence.(16)

CONCLUSION

les apports recommandés en vitamine E est de 10 à 30 mg par jour et la concentration plasmatique de vitamines E est comprise entre 8 et 16 milligrammes par litre.

Néanmoins cette revue de la littérature de 2007 sur l'huile de ricin, où le groupe d'expert conclut à l'utilisation en toute sécurité de l'huile de ricin au proportion comprise entre 0 et 0,7 mg/kg/jr dans les produits cosmétiques qui sont représentés à 81% par les rouges à lèvres.(8)

La réalisation de ce travail de revue de la littérature sur l'utilisation de la vitamine E Nepalm en mésothérapie, avec analyse et recueil d'information sur les plateformes indexées de type Pubmed, ne retrouve pas de contre indication à l'utilisation de la vitamine E et de l'huile de ricin aux doses conformes à la réglementation en vigueur. Il en est de même pour les techniques de mésothérapie répondant à l'adage «Peu rarement et au bon endroit». Il existe néanmoins une possibilité de réaction allergique, comme pour tout produits médicamenteux, qui peut aller du simple érythème au choc anaphylactique, situation qui peut se présenter pour tous les produits de mésothérapie et pour lesquels la prise en charge est standardisée et enseignée lors du DIU de mésothérapie.

A la vue de ces résultats, il semble utile de réaliser un travail de recherche clinique permettant d'évaluer de façon adéquate, l'utilisation de la vitamine E Nepalm en mésothérapie.