

# TOUT ( ou presque) SUR L'ACIDE HYALURONIQUE

**Dr Jean-Pierre MARTIN – Montélimar**

L'acide hyaluronique a connu ces 5 dernières années une médiatisation non négligeable, tant dans la presse grand public que dans la presse médicale. Cette fulgurante promotion a été favorisée par les 2 grandes zoopathies que nous avons connues ces dernières années, la « maladie de la vache folle » et plus récemment la grippe aviaire. En effet le collagène bovin qui était le produit leader en esthétique pour les traitements de comblements a été rapidement boudé par les patients et les médecins, et le hyaluronate de sodium d'origine aviaire, utilisé en rhumatologie, a également, à tort, été suspecté d'une possible transmission du virus H5N1. Les laboratoires se sont donc tournés vers la production biosynthétique de l'acide hyaluronique, plus sûre et sans problème

## HISTORIQUE

En 1934, Karl MEYER et John PALMER, travaillant dans le département d'Ophtalmologie de l'Université de Columbia, isole dans l'humeur vitrée d'un œil de bovin, un nouveau polysaccharide, définissent chimiquement sa structure primaire : acide et hexosamine uroniques. Ils appellent ce polysaccharide « acide hyaluronique » (du grec hyalos =vitreux et uronique pour son haut taux d'acide uronique). Dans les conditions physiologiques, cet acide se comporte comme un sel (hyaluronate de sodium) Dans la décennie suivante, MEYER et coll mettrons en évidence la présence d'acide hyaluronique dans la substance fondamentale, le cordon foetal, la peau, la crête de coq, etc...

En 1937, KENDALL, HEIDELBERGER et DAWSON découvrent un polysaccharide identique à l'acide hyaluronique, dans la capsule du streptocoque hémolytique A

Dans les années 50, Karl MEYER précise la structure macromoléculaire de l'acide hyaluronique, sous forme de sel sodique libre dans le liquide synovial, et précise ses propriétés et ses fonctions rhéologiques

Parallèlement, Albert DORFMAN à Chicago, commence à travailler sur la biosynthèse de l'acide hyaluronique à partir des streptocoques

En 1966, les premières injections intra articulaire sont faites avec succès sur des chevaux de course atteints d'arthropathies post-traumatiques

En 1968-70, l'AH est utilisé en ophtalmologie, comme facteur de visco-supplémentation, en complément de la chirurgie de la cataracte, pour éviter de léser l'endothélium cornéen

En 1972, RYDELL injecte une fraction d'un sel disodique d'AH dans des genoux arthrosiques humains avec succès, ce qui sera confirmé en 1974 par PEYRON et BALASZ, et en 1981 par WEISS

En 1986, le hyaluronate de sodium est désigné par le terme « HYALURONAN », pour se conformer à la nomenclature internationale des polysaccharides.

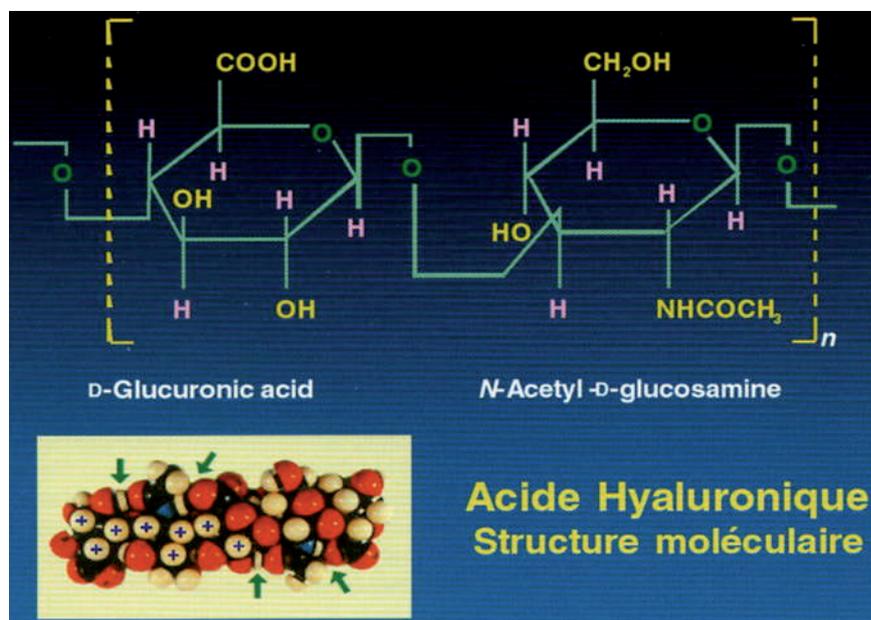
Dans les années 90, l'AH fait son apparition sur le marché de l'esthétique (le collagène bovin américain était commercialisé depuis 1981) et en 1995 commercialisation du premier AH réticulé (Hylaform))

## STRUCTURE CHIMIQUE ET METABOLISME

L'AH est une macromolécule polysaccharidique, de la famille des glycosaminoglycanes (GAGs), anciennement dénommés mucopolysaccharides)

C'est le seul GAG ne rentrant pas dans la composition des protéoglycanes, et le seul à ne pas être sulfaté

Il possède une chaîne non ramifiée d'environ 25000 unités de disaccharides formées par l'union d'acide glucuronique et N-acétylglucosamine, unies par des liaisons de type béta 1-3 et béta 1-4. Son poids moléculaire est élevé > 2000 k Da



Extrait de « La lettre de l'observatoire du mouvement N° 18 , Fev.. 2006  
L'Acide hyaluronique dans gonarthrose en 2006

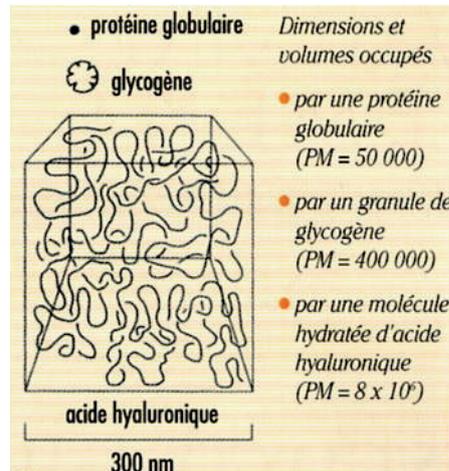
L'AH est un constituant important de la matrice extra cellulaire du conjonctif de tous les tissus, à des concentrations différentes comme

|                  |                      |
|------------------|----------------------|
| Cordon ombilical | 4,1 mg/ml            |
| Liquide synovial | 1,42 à 3,6mg/ml      |
| Peau             | 0,2 mg/ml            |
| Lymphhe          | 0,0085 à 0,018mg/ml  |
| Plasma sanguin   | 0,0001 à 0,001 mg/ml |

En extrapolant, Reed et coll estiment que le poids total d'AH chez un adulte de 70kg est évalué entre 11 et 17g, répartis en 2 grands contingents, la peau et le système musculo-squelettique

La biosynthèse de l'AH s'effectue essentiellement dans fibroblaste du tissu conjonctif pour la peau et, pour le cartilage, dans le chondrocyte. Dans les tissus, il est concentré dans l'environnement péri cellulaire, ou il constitue une sorte de manteau. En

tant que molécule constitutive des tissus conjonctifs, l'AH, en liaison avec les protéoglycanes et les collagènes, donne à ces tissus une certaine turgescence, en fixant une grande quantité d'eau (crête de coq, cordon ombilical). Les molécules d'eau, directement en contact avec l'AH peuvent encore contracter des liaisons hydrogènes avec de nouvelles molécules d'eau de proche en proche, transformant la molécule d'AH en un véritable gel hydrophile, qui occupe un volume considérable



### Comparaison des volumes occupés

Extrait de « La lettre de l'observatoire du mouvement N° 07, Dec. 2002  
Biochimie des glycosaminoglycames – E. Neuzil et P. Valdiguié

Dans le liquide synovial, il joue un rôle majeur dans la lubrification des surfaces articulaires et des parties molles.

Au cours du vieillissement de la peau et des cartilages, la concentration d'AH tend à augmenter et son poids moléculaire moyen à diminuer, ce qui entraîne une perte d'élasticité et une déshydratation de ces tissus. Il a également un effet protecteur anti-oxydant très important, en captant les électrons baladeurs des radicaux libres, au prix de sa propre destruction par dépolymérisation progressive, d'où une perte de la viscosité du liquide synovial et de l'élasticité de la peau. Il est d'ailleurs très sensible aux UV, qui le dépolymérisent très facilement, d'où une déshydratation cutanée

L'AH est dégradé au niveau de la matrice extracellulaire par les enzymes lysosomiales sécrétées par le tissu conjonctif : hyaluronidase, glucuronidase, N-acétyl-glucosaminidase, kinase, etc....

LAURENT, DAHL et REED, ont montré qu'après une injection d'AH marqué à l'iode radioactif dans la peau d'un lapin, il ne reste plus que 16,8% de la dose injectée 48h après l'injection. La destruction enzymatique est donc très rapide

## UTILISATION DE L'ACIDE HYALURONIQUE EN THERAPEUTIQUE

En raison de son omniprésence dans les tissus vivants et de ses caractéristiques physico-chimiques uniques : viscoélasticité, hydrophilie, lubrifiant, transparence, il est utilisé dans de nombreux domaines thérapeutiques, notamment en ophtalmologie, urologie, rhumatologie et esthétique. Ces deux dernières applications sont celles qui retiennent l'attention des généralistes mésothérapeutes

Nous avons vu dans le paragraphe précédent que l'élimination de l'AH était très rapide, ce qui est un inconvénient en utilisation thérapeutique. Il fallait donc trouver le moyen de stabiliser l'AH pour augmenter sa durée de vie in situ.

La réticulation permet cette stabilisation. Elle consiste à lier entre elle les longues chaînes d'AH par des ponts ; pour constitué un réseau comparable à un grillage. La molécule qui permet la création de ces ponts est un réticulant.

Le réticulant le plus utilisé est le BDDE (butanediol diglycidyléther) ; Sont également utilisés, la formaldéhyde et le diépoxyoctane.

Plus l'AH est réticulé, plus il est visqueux et résiste à la dégradation enzymatique, donc plus la durée de vie du produit est longue, de l'ordre de plusieurs mois

## **A- MODES DE PRODUCTION DE L'AH**

- Extraction à partir de tissus d'origine Animale  
Les sources utilisées sont les crêtes de coq et les cordons ombilicaux selon le protocole suivant :
  - dégraissage par un solvant
  - protéolyse par digestion enzymatique ou chimique
  - purifications par diverses techniques
  - précipitation dans un solvant organique
  - filtration
  - séchage et broyage
- Fermentation bactérienne

Donne un AH de poids moléculaire inférieur à la voie extractive

- mise en culture d'une souche de streptococcus equii, bactérie non pathogène pour l'homme, dans des conditions spéciales
- stérilisation du moût de fermentation par un bactéricide
- récupération de l'AH accroché aux parois cellulaires par un surfactant
- élimination des cellules par filtrations successives
- purification du polymère par dialyse et concentration
- conditionnement de l'AH sous forme liquide ( solution standardisée) ou sous forme solide ( lyophilisat )

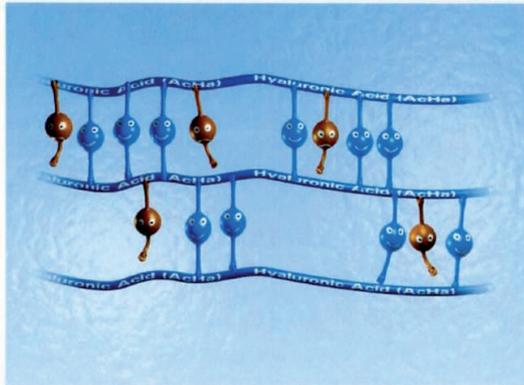
## **B-RETICULATION DE L'AH PAR LE BDDE**

### **-soit réticulation de longues chaînes entre elles :**

toutes les liaisons entre le réticulant et l'AH ne réagissent pas complètement, les ponts entre les molécules ne sont pas tous réalisés, le maillage est peu serré, le produit final n'est pas homogène, il faudra pousser fort sur le piston pour injecter

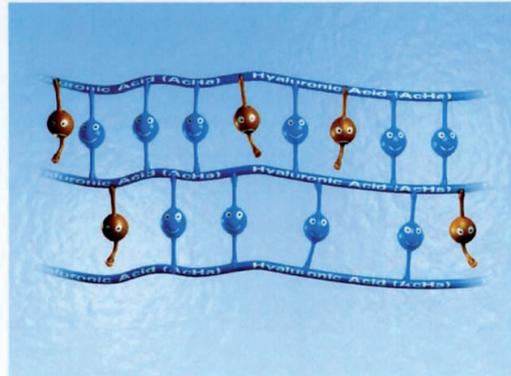
# Juvéderm® 30 Vs Juvéderm® 30 HV

## Juvéderm® 30 / Hydracell® 3



- Toutes les molécules d'acide hyaluronique n'ont pas réagi.
- Quelques hétérogénéités subsistent dans le réseau

## • Juvéderm® 30 HV



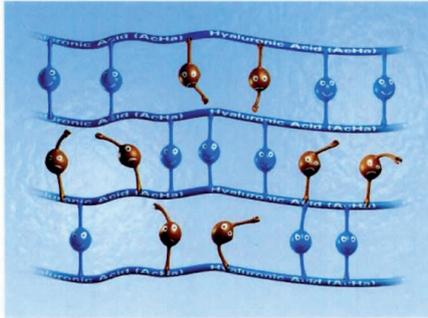
- Toutes les molécules d'acide hyaluronique n'ont pas réagi.
- Le réseau est plus homogène, la force de pression sur le piston sera inférieure et plus homogène.

### **-soit réticulation de chaînes longues et de chaînes courtes**

pour avoir une meilleure réticulation, les ponts de réticulant sont plus nombreux, les mailles du réseau sont plus denses, plus serrées ; Le produit est plus homogène, plus facile à injecter

# Technologies Juvéderm® Vs Surgiderm®

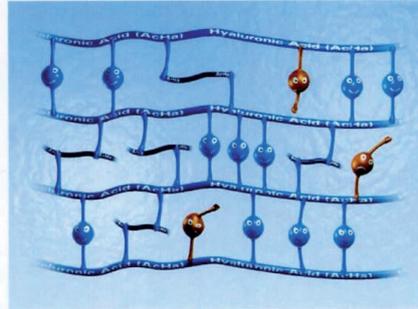
- Technologie Juvéderm® / Hydrafil®



**Même quantité de réticulant, même quantité d'acide hyaluronique**

- Toutes les liaisons entre l'agent réticulant et l'acide hyaluronique n'ont pas réagi complètement.
- Utilisation de longues chaînes d'acide hyaluronique uniquement

- Technologie Surgiderm®

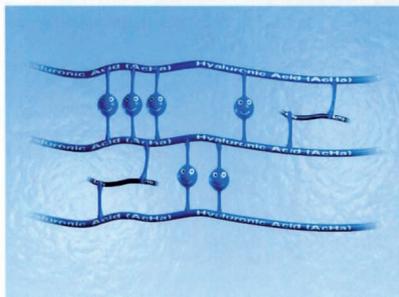


- Efficacité de réticulation plus importante pour le procédé SURGIDERM®. Moins de molécules de réticulant partiellement réticulé.
- Ajout de courtes chaînes d'acide hyaluronique
- Renforcement du réseau

Chez CORNEAL, la technologie 3D + XP permet d'obtenir un maillage encore plus dense, plus homogène, permettant d'injecter en 2 ou 3 plans

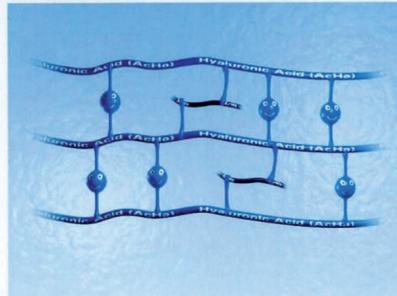
## SURGIDERM® 30 Vs SURGIDERM® 30XP

- **SURGIDERM® 30**



- Toutes les molécules d'acide hyaluronique ont réagi.
- Utilisation de longues chaînes et de courtes chaînes d'acide hyaluronique permettant d'obtenir un réseau plus dense
- Quelques hétérogénéités subsistent dans le réseau

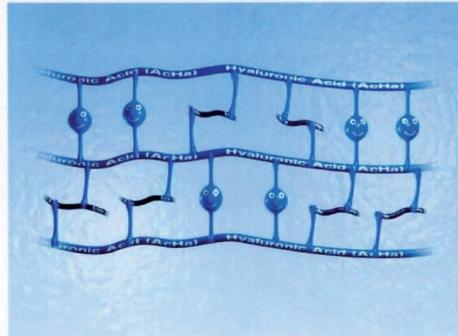
- **SURGIDERM® 30XP**



- Toutes les molécules d'acide hyaluronique ont réagi.
  - Utilisation de longues chaînes et de courtes chaînes d'acide hyaluronique permettant d'obtenir un réseau plus dense
  - Le réseau ainsi formé est homogène. La force de pression sur le piston sera inférieure et plus homogène.
- ⇒ Injection dans 2 ou 3 plans

Dans le même laboratoire, la technologie dite « avancée » utilise un peu plus de chaînes courtes avec les chaînes longues pour avoir un maillage encore plus serré, un effet volumateur plus important, une tenue dans le temps plus longue

## Procédé SURGIDERM® avancé (SURGILIPS®)



- Réticulation plus efficace : quasiment toutes les molécules de réticulant ont réagi de manière efficace. Il en résulte un maillage plus serré.
- Utilisation de courtes chaînes d'acide hyaluronique en quantité supérieure.

Cependant, pour évaluer la résistance d'un AH, il ne suffit pas de se référer uniquement à la quantité de réticulant utilisé. En fait 3 paramètres interviennent :

- la quantité de réticulant mise au départ à réagir
- le rendement de la réticulation c'est-à-dire le pourcentage de réticulant ayant effectivement agi
- l'efficacité de la réticulation, c'est-à-dire nombre de vrais ponts effectivement créés

C'est là qu'intervient la maîtrise technologique du laboratoire

### **B- LES 2 TYPES D'AH DISPONIBLES**

L'AH disponible en thérapeutique se présente sous 2 formes

Biphasique  
Monophasique

#### **Les Biphasiques**

Phase continue d'AH peu ou pas réticulée, contenant des particules d'AH en suspension

Ces produits sont faciles à injecter, mais la phase continue est plus sensible à la dégradation par les articulaire que les particules, d'où la nécessité de retouches fréquentes. C'est le nombre et la taille des particules qui déterminent la rémanence du produit

#### **Les Monophasiques**

Constitués d'une phase continue isotropique, plus stable vis-à-vis des articulaire, parfois plus difficile à injecter. La technique de réticulation est ici capitale, pour avoir un produit homogène facile à injecter et résistant à la dégradation enzymatique

Les indications thérapeutiques de ces produits sont fonction de leur consistance et leur rémanence in situ dépend du taux de réticulation

## **STATUT LEGISLATIF DE L'AH**

L'AH n'est pas un médicament, il n'a pas d'AMM ( sauf le HYALGAN).

Depuis 1998, ces produits appartiennent au groupe des « dispositifs médicaux », et doit obéir aux normes définies dans le Code de Santé Publique (Livre V bis, Art. L 665-3 à L665-9).

Sa commercialisation dans la Communauté Européenne impose 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). La traçabilité du produit est régi par la norme européenne EN ISO 8402(1995)

Le marquage CE garantit la qualité et la technique de fabrication, mais pas l'existence d'étude clinique. Il ne préjuge pas de son efficacité ou de l'apparition d'effet secondaires

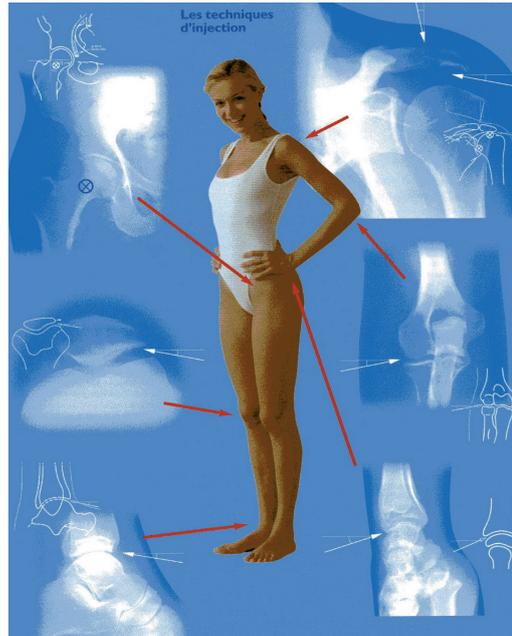
Depuis 1994, les médecins sont dans l'obligation de signaler à la Commission de Matéριο-vigilance de l'AFSSAPS tout effet secondaire indésirable. Chaque seringue commercialisée porte un numéro de lot, permettant à la fois une démarche ascendante et descendante.

## **DEUX DES APPLICATIONS THERAPEUTIQUES DE L'AH**

### **1- EN RHUMATOLOGIE**

La visco-induction par l'AH de haut poids moléculaire est une thérapie intra articulaire qui permet de lutter contre la douleur liée à l'arthrose, de restaurer la mobilité articulaire et d'augmenter la sécrétion autocrine de l'AH.

D'abord limitée au traitement de la gonarthrose, cette technique gagne du terrain et toutes les grosses articulations sont susceptibles d'être injectées, parfois sous contrôle radioscopique



Trois à cinq injections sont nécessaires, selon le produit utilisé (poids moléculaire), les normes en vigueur dans les différents pays européens, et le statut du produit (médicament ou dispositif médical).

En 2005, il s'est fait en Europe, plus de 750.000 traitements :

|             |                      |   |              |
|-------------|----------------------|---|--------------|
| Allemagne : | 300.000 traitements  | – | 5 injections |
| France :    | 200.000 traitements- |   | 3 injections |
| Italie :    | 150.000 traitements- |   | 3 injections |
| Autriche :  | 70.000 traitements - |   | 5 injections |
| Espagne :   | 60.000 traitements - |   | 3 injections |

Les résultats, dans plus de 60 essais cliniques randomisés et contrôlés, dans le traitement de la gonarthrose, montrent une supériorité de ce traitement à 6mois, par rapport aux AINS et aux corticoïdes intra articulaires  
L'efficacité symptomatique est en général différée de 3 à 6 semaines après la première injection et persiste jusqu'à 6 à 12 mois

Selon les recommandations de l'EULAR, le traitement de la gonarthrose par l'AH est un traitement de deuxième intention

| <b>Nom Commercial</b> | <b>PM<br/>(millions de Da)</b> | <b>Dose<br/>unitaire</b> | <b>Concentration</b> | <b>Mode d'extraction</b> | <b>Prix<br/>Euros</b> |
|-----------------------|--------------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------|
| Adant®                | 0,9 – 1,2                      | 2,5 ml                   | 1%                   | Fermentation bact        | 114                   |
| Arthrum®              | 2                              | 2 ml                     | 2%                   | Fermentation bact        | 225                   |
| Hyalgan®              | 0,5 – 0,73                     | 2 ml                     | 1%                   | Crête de coq             | ~ 95                  |
| Orthovisc®            | 1,7 - 2                        | 2 ml                     | 1,5%                 | Crête de coq             | ?                     |
| Ostenil®              | 1,2                            | 2 ml                     | 1%                   | Fermentation bact        | 114                   |
| Sinovial®             | 0,8 – 1,2                      | 2 ml                     | 0,8%                 | Fermentation bact        | 114                   |
| Structovial®          | 2,2 – 2,7                      | 2 ml                     | 1%                   | Fermentation bact        | 114                   |
| Supartz®              | 0,6 – 1,2                      | 2,5 ml                   | 1%                   | Crête de coq             | 230                   |
| Suplasyn®             | 0,5 – 0,73                     | 2 ml                     | 1%                   | Fermentation bact        | 230                   |
| Synocrom              | 1,6                            | 2 ml                     | 1%                   | Fermentation bact        | 114                   |
| Synvisc®              | 6-7 + gel                      | 2 ml                     | 1%                   | Crête de coq             | 267                   |
| Viscomeal®            | 6-7                            | 2 ml                     | 1%                   | Crête de coq             | 199                   |
| Durolane®             | Annoncé pour 90                | 3 ml                     | 2%                   | Fermentation bact        | > 300                 |

PM : poids moléculaire ; Da : Daltons ; ml : millilitres ; bact. : bactérienne.

Les produits commercialisés début 2005, remboursés dans le traitement symptomatique de la gonarthrose

(Extrait de « La Lettre de l'Observatoire du Mouvement, N° 18, Fév. 2006)

## 1- EN MEDECINE ESTHETIQUE

Les caractéristiques physico-chimiques ( hydrophilie +++ ) et l'absence de spécificité d'espèce de l'AH en font un matériel de choix pour le comblement des rides et les traitements anti-age.

Comme les collagènes et l'acide polyvinique, il appartient à la catégorie des produits biodégradables à résorption cutanée progressive et complète à moyen terme (6 à 18 mois) sauf pour les AH + Dextran qui revendiquent une durée de vie plus longue ( Matridex et Lastingel)

## LES PRODUITS DISPONIBLES EN FRANCE

Ils sont tous d'origine génétique, sauf la gamme HYLAFORM ( extrait de crêtes de coq).

### 1-Les AH non réticulés

-JUVELIFT

-SURGILIFT PLUS

Concentration de 13,5mg/g d'AH et masse moléculaire de 2,5. MDa pour les 2

-R-fine

Concentration 15mg/ml et masse moléculaire de 2 MDa

Pour les 3 produits :

Conservation entre +2° et +8°

Péremption 2 à 3 ans

Profondeur d'injection : derme superficiel et jonction dermo-épidermique. En méso, IDS et IEP possibles en diluant avec Mésocaïne et Conjonctyl pour le mésolift

Rémanence : de quelques jours à 2 semaines maximum

## **2-Les AH réticulés**

### **a)Biphasiques**

Avec des perles de gel NASHA (non animal stabilized hyaluronic articulaires) plus ou moins grosses

HYLAFORM (réticulant = formaldéhyde) ; forme réticulée contenant 5,5 mg/ml d'hyaluronane ou d'Hylan B

PURAGEN (réticulant = diépoxyoctane) ; forme réticulée concentration non précisée ???)

RESTYLANE FINE LINES

RESTYLANE TOUCH

RESTYLANE

RESTYLANR LIPP

RESTYLANE PERLANE

RESTYLANE SUB.Q

Toute la gamme RESTYLANE est réticulée au BDDE et contient 20mg d'AH par ml

Voie ID moyenne ou profonde,

Pas d'indication méso (perles → irrégularités de surface)

### **b)Monophasiques**

| <b><u>Produit</u></b>        | <b><u>Réticulant</u></b> | <b><u>Concentration</u></b> | <b><u>Prof. d'injection</u></b> |
|------------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| TEOSYAL 27G<br>Deep line     | BDDE                     | 25mg/g                      | Derme M et P                    |
| TEOSYLAL 30G<br>GlobalAction | BDDE                     | 25mg/g                      | Derme M                         |
| TEOSYLAL 30G<br>Touch Up     | BDDE                     | 25mg/g                      | Derme M                         |
| TEOSYLAL<br>KISS             | BDDE                     | 25mg/g                      | Lèvres                          |
| TEOSYLAL<br>Fine Line        | BDDE                     | 25mg/g                      | Derme S                         |
| TEOSYLAL<br>Ultra Deep       | BDDE                     | 25mg/g                      | Derme P                         |

|   |      |                      |                   |
|---|------|----------------------|-------------------|
| ESTHELIS<br>BASIC=MEN                       | BDDE | 22,5mg/ml            | Derme M à P       |
| ESTHELIS<br>SOFT                            | BDDE | 20mg/ml              | Derme S à M       |
| ESTHELIS<br>DUO<br>=Basic+Soft              | BDDE | 22,5mg/ml<br>20mg/ml | Derme S à P       |
| JUVEDERM 18<br>HYDRAFILL 1                  | BDDE | 18mg/ml              | Derme S à M       |
| JUVEDERM 24<br>HYDRAFILL 2                  | BDDE | 24mg/ml              | Derme M à P       |
| JUVEDERM 30<br>HYDRAFILL 3                  | BDDE | 24mg/ml              | Derme M à P       |
| JUVEDERM 24HV<br>HYDRAFILL<br>SOFT LINE     | BDDE | 24mg/ml              | Lèvres et Derme M |
| JUVEDERM 30HV<br>HYDRAFILL<br>SOFT LINE MAX | BDDE | 24mg/ml              | Derme M à P       |
| SURGIDERM 18<br>(techno 3D)                 | BDDE | 18mg/g               | Derme S           |
| SURGIDERM 30<br>(techno 3D)                 | BDDE | 24mg/g               | Derme P           |
| SURGIDERM<br>24 XP<br>(techno 3D+XP)        | BDDE | 24mg/g               | Derme S à M       |
| SURGIDERM<br>30 XP<br>(techno 3D+XP)        | BDDE | 24mg/g               | Derme M à P       |
| SURGILIPS<br>(techno 3D)                    | BDDE | 20mg/g               | Lèvres            |
| VOLUMA<br>(techno 3D)                       | BDDE | 20mg/g               | Derme P           |

---

*Derme S :superficiel – M :moyen – P : profond*

Dans les technologies 3D et XP c'est la quantité de réticulant et le nombre de chaînes courtes qui permet d'obtenir une réticulation plus efficace donc plus élevée, un maillage plus serré et un volume moléculaire plus important.

*Tableau comparatif des indications des principaux produits commercialisés en France*

| <b>INDICATIONS</b>     | <b>RIDULES</b>                                   | <b>RIDES PROFONDES VOLUME</b>            | <b>RIDES MOYENNES CONTOUR BOUCHE</b>      | <b>LEVRE ROUGE CONTOUR LEVRE BLANCHE</b> | <b>NAPPAGE</b>                              |
|------------------------|--|--|---|--|---|
| <b>Gamme SURGIDERM</b> | SURGIDERM18                                      | SURGIDERM30<br>SURGIDERM 30XP            | SURGIDERM 24XP                            | SURGILIPS                                | SURGIDERM24<br>SURGIDERM 30XP               |
| <b>Gamme JUVEDERM</b>  | JUVEDERM 18                                      | JUVEDERM 30<br>JUVEDERM 30 HV            | JUVEDERM 24<br>JUVEDERM 24 HV             | PAS DE PRODUIT SPECIFIQUE                | JUVEDERM 24 HV<br>JUVEDERM 30HV             |
| <b>Gamme HYDRAFILL</b> | HYDRAFILL 1                                      | HYDRAFILL 3<br>HYDRAFILL SOFTLINE MAX    | HYDRAFILL 2<br>HYDRAFILL SOFTLINE         | PAS DE PRODUIT SPECIFIQUE                | HYDRAFIL SOFTLINE<br>HYDRAFILL SOFTLINE MAX |
| <b>Gamme RESTYLANE</b> | FINE LINES 1                                     | PERLANE 1                                | RESTYLANE<br>RESTYLANE TOUCH              | RESTYLANE LIP                            | <b>NON</b>                                  |
| <b>Gamme TEOSYAL</b>   | TEOSYAL FIRST LINE                               | TEOSYAL DEEP LINES<br>TEOSYAL ULTRA DEEP | TEOSYAL GLOBAL ACTION<br>TEOSYAL TOUCH UP | TEOSYAL KISS                             | <b>NON</b>                                  |
| <b>Gamme ESTHELIS</b>  | ESTHELIS SOFT                                    | ESTHELIS BASIC =<br>ESTHELIS MEN         | ESTHELIS BASIC<br>=<br>ESTHELIS MEN       | PAS DE PPRODUIT SPECIFIQUE               | <b>NON</b>                                  |
| <b>PURAGEN</b>         | UN SEUL PRODUIT POUR TOUTES LES INDICATIONS ???? |  |   |  |   |

## **LES CONTRE-INDICATIONS A L'UTILISATION DE L'ACIDE HYALURONIQUE**

- Patients ayant tendance à faire des cicatrices hypertrophiques
- Hypersensibilité connue à l'acide hyaluronique
- Femmes enceintes ou allaitant
- Enfants
- Lésions cutanées de type inflammatoire ou infectieux en cours d'évolution ( herpès, acné, staphylococcies, etc. ...)
- Maladies auto-immunes : pas de contre-indication formelle si l'affection n'est pas évolutive. Il est recommandé de faire un double test

## **PRECAUTIONS D'EMPLOI**

- Pas d'aspirine, AINS, AVK, ou tout autre médicament anticoagulant ou anti-sludge
- Pas d'association immédiate avec traitement au laser, peeling chimique ou dermabrasion
- Pas de maquillage pendant es 12 heures qui suivent l'injection,
- Pendant les 15 jours qui suivent l'injection :
  - Pas d'exposition solaire ou aux rayons UV
  - Pas d'exposition à des températures inférieures à 0°
  - Pas de hammam ni de sauna
- Bien démaquiller et nettoyer la peau, avec un cleanser à l'acide glycolique, notamment pour le mésolift qui se pratique en mésothérapie épidermique
- Désinfecter la peau avant l'injection avec un antiseptique compatible
- Traitement préventif de l'herpès huit jours avant et huit jours après la séance
- Double test chez les patients chez les patients aux antécédents de maladies streptococciques: angines à répétition, rhumatisme articulaire, ainsi que les patients atteints de maladie auto-immune non évolutive

### **La technique du double test est rigoureuse:**

Premier test fait à la face antérieure de l'avant bras gauche. La papule doit se résorber dans les 24 h ; ne laissant qu'un relief minime et blanchâtre, correspondant au volume de produit injecté. Contrôle au 3ème jour. La survenue d'un érythème, avec ou sans prurit local, d'une hypersensibilité locale ou d'une réaction nodulaire inflammatoire sera considéré comme test positif et contre indique l'injection du produit testé.

Si le 1<sup>er</sup> test est négatif, le second test est fait 3 semaines plus tard, sur la face antérieure du bras droit, et contrôlé à J3

Les 2 avants sont contrôlés 4 à 6 semaines après le 2eme test. S'il n'existe ni érythème, ni induration, on peut faire la 1ere injection.

## **INCOMPATIBILITES**

Il existe une incompatibilité connue entre l'acide hyaluronique et les sels d'ammonium quaternaire tels que le chlorure de benzalkonium. Donc pas de Biseptine pour la désinfection de la peau, utiliser du Septéal par exemple. Ceci est important pour les traitements à l'AH effectués en mésothérapie épidermique ou intra dermique superficielle

## **EFFETS SECONDAIRES INDESIRABLES**

### **1- Réactions immédiates**

Souvent liées à la non observance des recommandations précédentes.

Fréquentes et transitoires, elles disparaissent en 48-72 heures

-Hématomes punctiformes

Évités par un traitement préventif ( Arnica- China- Millefiori en 5CH) ou l'application de pommade à la vit K

-Erythème ou léger œdème localement

### **2- Réactions semi retardées**

-Œdème inflammatoire après injection dans les lèvres, apparaissant 12 à 24 heures près l'injection, douloureux, parfois important, justifiant un traitement local par corticostéroïde pendant 2 à 7 jours. Il disparaît toujours sans séquelle et ne doit pas être confondu avec une réaction d'intolérance ou d'hypersensibilité retardée

-Pigmentation bleutée filiforme, le plus souvent au niveau du sillon naso-génien ou de la région labio-mentonnière, si le l'injection est trop superficielle. Disparition complète en 3 à 6 mois

-Réactions inflammatoires plus importantes avec le Matridex, qui contient du dextranomère. Evolution favorable en 8 à 10 jours

### **3- Réactions retardées**

Apparaissent une à quatre semaines après la séance, parfois plusieurs mois

-Erythèmes intenses au niveau des sites d'injection

-Granulomes cellulaire, indurés, exceptionnellement pseudo-kystiques et/ou suppurés à type d'abcès. Dès l'apparition de l'érythème il faut traiter par un dermocorticoïde local et par voie générale pendant 2 à 3 semaines, parfois plus, mais la récupération ad intégrum est la règle

-Réactions d'hypersensibilité retardée médiées par les lymphocytesT spécifiques de l'antigène présent dans le produit injecté, le plus souvent une impureté : résidu aviaire, fragment de bactérie, ou toute autre impureté protéique. Après injection intradermique du produit, les protéines sont prises en charge par les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes ( cellules de Langherans) et/ou les macrophages, qui vont ainsi induire, chez les sujets prédisposés, une immunisation avec production de LT spécifiques. Ces LT peuvent alors migrer dans la peau et déterminer une réaction classique d'hypersensibilité retardée

-Réactions inflammatoires non spécifiques : des études expérimentales ont montré que l'AH fragmenté peut stimuler la production, par les cellules épithéliales rénales, des cytokines, responsables d'un infiltrat inflammatoire local. On pense aussi, que les molécules de réticulation ou de stabilisation ou des résidus peuvent induire une réaction inflammatoire aspécifique

### **Fréquence des effets secondaires indésirables**

P.M. FRIEDMAN et Coll. (Houston°) ont évalués les effets secondaires importants sur 2 séries, en 1999 et 2000.

Après la 1<sup>ère</sup> série de 1999, la sélection des patients a été plus stricte, avec respect des contre-indications et des précautions d'emploi, ce qui a entraîné une diminution de plus de 50% des effets indésirables

|                           | <u>Type d'effet 2aire</u> | <u>Nbre</u> | <u>Pourcentage</u> |
|---------------------------|---------------------------|-------------|--------------------|
| <u>En 1999 : 144.000</u>  |                           |             |                    |
| <u>Seringues injectés</u> |                           |             |                    |
|                           | Hypersensibilité          | 104         | 0,07               |
|                           | Inflam. Locale            | 68          | 0,05               |
|                           | Autres                    | 50          | 0,04               |
|                           | Total                     | 222         | 0,15               |

En 2000 : 262.000

Seringues injectées

|                  |     |      |
|------------------|-----|------|
| Hypersensibilité | 52  | 0,02 |
| Inflam.locale    | 49  | 0,02 |
| Autres           | 43  | 0,02 |
| Total            | 144 | 0,06 |

Le risque d'effets secondaires majeurs indésirables autour de 0,06%, n'incluse pas les petits hématomes et autres effets bénins transitoires ou rapidement réversible

Certains auteurs, déconseillent l'injection de produit biodégradables sur les sites préalablement injectés avec un produit non dégradable, même plusieurs mois ou plusieurs années auparavant ( notamment avant 1998), sous peine de voir apparaître une réaction inflammatoire dont l'imputabilité sera impossible à préciser. Le marquage CE, obligatoire depuis 1998, garantit la sécurité et la traçabilité du produit, mais l'absence de dossiers cliniques ne permet pas de préjuger de sa tolérance in situ à moyen et/long terme. Seul un dossier d'AMM pourrait le faire.

## UTILISATION DE L'ACIDE HYALURONIQUE EN MESOTHERAPIE

Son utilisation se limite au domaine de l'Esthétique, dans la prise en charge du vieillissement cutané du visage, cou, décolleté et face dorsale des mains  
On utilisera de préférence les formes non réticulées, plus fluide, plus facile à injecter, mais à rémanence courte.

L'AH peut être mélangé dans la même seringue avec Conjonctyl et Mésocaïne ou Hydrosol Polyvitaminé Bon et Mésocaïne dans les indications suivantes :

- Mésolift du visage et du cou
- Resurfacing de la lèvre supérieure
- Mésolift de la face dorsale des mains
- Traitement des rides du « bénitier du diable » et du décolleté dans son ensemble

Les techniques méso les plus utilisées sont l'IED et l'IDS avec parfois, selon l'indication, des injections point par point .

Certains privilégient l'utilisation du pistolet d'injection, en pratiquant des injections point par point suivi de rafale à haute fréquence, ce qui aurait pour effet d'accélérer le turn-over de l'épithélium

Utilisation possible en nappage d'AH réticulé type Surgiderm XP, Juvéderm et Hydracill ( Cf Tableau précédent) plus visqueux dilué avec Mésocaïne 1ml et Conjonctyl 1,5 à 2 ml , pour une rémanence plus longue

Ces techniques de mésothérapie esthétique font partie intégrantes traitements anti-aging, et viennent en complément des techniques des peelings, comblement et/ou de réjuvenation volumétrique du visage.

## **CONCLUSION**

L'Acide Hyaluronique, est actuellement, le meilleur produit de comblement biodégradable dont nous disposons. Les collagènes d'origine humaine arrivent sur le marché, et doivent faire leurs preuves dans prochaines années.

L'utilisation de l'acide hyaluronique en mésothérapie esthétique permet de donner un « coup d'éclat » supplémentaire au visage, au cou et au décolleté. Les effets secondaires indésirables sont rares (0,06%) si les contre-indications et les précautions d'emploi sont respectées scrupuleusement

Ce produit biodégradable, malgré sa relative courte durée de vie in situ (6 à 18 mois) apporte au patient la triade thérapeutique parfaite: sécurité, correction physique et satisfaction psychologique

## **BIBLIOGRAPHIE**

BALAZS EA et DENLINGER JL. Clinical uses of hyaluronan. Ciba Foundation Symposium, 143: 265-280, 1989

DJIAN B. La traçabilité des matériaux injectables de comblement: son importance pour le médecin. Journ de Med Esth et de Chir Dermatol ; XXVIII, 110 : 89-97, 2001

FRIEDMAN P.M. et Coll. Safety Data of injectable noanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. Dermatol Surg, 2002, 28:491-494

GOA K.I. et BENFIELD P. Hyaluronic acid. Drug 47(3):536-566, 1994

LAURENT UBG, DAHL LB, REED RK. Catabolism of hyaluronan in rabbit skin takes place locally, in lymph nodes and liver. Experiment Physiol. 76: 695-703, 1991

MAZIERES S. Traitement local de l'arthrose; La Lettre de l'Observatoire du Mouvement. 18 : 1-8, 2006

MICHEELS P. Human anti-hyaluronic acid antibodies : is it possible ? Dermatol Surg, 2001,27:195-191

NEUZIL E. , VALDIGUIE P. Les glycosaminoglucannes; La Lettre de l'Observatoire du Mouvement, 7: 1-3, 2002

PONS-GUIRAUD A. Actualisation des effets secondaires des produits de comblement des rides. Nouv Dermato, 2003,22:2002-2004

PONS-GUIRAUD A. Matériaux de comblement : techniques et effets indésirables. EMC Dermato Cosméto,2004,59-74

PONS-GUIRAUD A. Matériaux de comblement des rides et dépressions du visage. Thérapeutique dermatologique, Médecine-Sciences Flammarion 2001, Internet

VILLAIN F. Ce qu'il faut savoir sur l'acide hyaluronique. Cahier AMME, 1:18-20,2006

VILLAIN F., CHADUTEAU P., BERNARD S., ROUXEL E. La visco-supplémentation en Europe : convergences et divergences. Actu Visco 4 : 8-9

*Remerciements au Dr Franck VILLAIN, Directeur scientifique de laboratoires Cornéal Développement, pour son aide dans la recherche objective de la bibliographie de cet exposé et les tableaux comparatifs des différents produits*