



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADÉMIE DE NANCY – METZ
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ D'ODONTOLOGIE

Année 2015

N°

THÈSE

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR
EN CHIRURGIE DENTAIRE**

par

Cynthia LEMOINE

Née le 22 février 1986 à Nancy (Meurthe-et-Moselle)

**Injection péri buccale d'acide hyaluronique :
précautions d'emploi, complications potentielles et
implications médico-légales**

Présentée et soutenue publiquement le 13 mars 2015

Examineurs de la thèse :

Pr. J.-M. MARTRETTE	Professeur des Universités	Président
Pr. J.-P. ARTIS	Professeur 1 ^{er} grade	Juge
Dr. C. CLÉMENT	Maître de Conférences	Juge
<u>Dr. F. MASCHINO</u>	Assistant Hospitalo-Universitaire	Directeur

Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen : Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI -- Dr Céline CLEMENT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr. G. JACQUART – Pr D. ROZENOWEIG - Pr M. VIVIER – Pr ARTIS.

Doyen Honoraire : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Professeur Emérite : Pr J.P. LOUIS

Maître de conférences CUM MERITO : Dr C. ARCHIEN

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme M. Mlle Mlle Mlle	<u>DROZ Dominique (Desprez)</u> PREVOST Jacques HERNANDEZ Magali JAGER Stéphanie LAUVRAY Alice	Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante* Assistante* Assistante
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme M. Mlle Mlle	<u>FILLEUL Marie Pierryle</u> EGLOFF Benoît BLAISE Claire LACHAUX Marion	Professeur des Universités* Maître de Conf. Associé Assistante Assistante
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme M. Mme	<u>CLEMENT Céline</u> CAMELOT Frédéric LACZNY Emily	Maître de Conférences* Assistant* Assistante
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. Mme M. M. Mlle Mlle	<u>AMBROSINI Pascal</u> BISSON Catherine PENAUD Jacques JOSEPH David BOLONI Eszter PAOLI Nathalie	Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conf. Associé Assistante Assistante*
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	Mme M. Mlle M. Mlle M. Mlle Mlle	<u>GUILLET-THIBAUT Julie</u> BRAVETTI Pierre PHULPIN Bérengère VIENNET Daniel BALZARINI Charlotte DELAITRE Bruno KICHENBRAND Charlene MASCHINO François	Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Assistant Assistante* Assistant
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M. M.	<u>YASUKAWA Kazutoyo</u> MARTRETTE Jean-Marc WESTPHAL Alain	Maître de Conférences* Professeur des Universités* Maître de Conférences*
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. M. Mlle M.	<u>ENGELS-DEUTSCH Marc</u> AMORY Christophe BALTHAZARD Rémy MORTIER Éric BON Gautier MUNARO Perrine VINCENT Marin	Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Assistante Assistante*
Sous-section 58-02 Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. x M. Mlle M. M. Mlle Mme	<u>DE MARCH Pascal</u> xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx SCHOUVER Jacques CORNE Pascale LACZNY Sébastien MAGNIN Gilles SIMON Doriane VAILLANT Anne-Sophie	Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante* Assistant Assistante Assistante*
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle M. Mme M. M. M.	<u>STRAZIELLE Catherine</u> RAPIN Christophe (Sect. 33) MOBY Vanessa (Stutzmann) SALOMON Jean-Pierre HARLE Guillaume	Professeur des Universités* Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Associé

souligné : responsable de la sous-section

* temps plein

Mis à jour le 01.10.2014

*Par délibération en date du 11 décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.*

Remerciements

À notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Marc MARTRETTE,

Docteur en Chirurgie Dentaire

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Doyen de la Faculté d'Odontologie de Nancy

Chef de Service du CSERD de Nancy

Docteur en Sciences Pharmacologiques

Habilitation à diriger des Recherches

Sous-section : Sciences biologiques (Biochimie, Immunologie,

Histologie, Embryologie, Génétique, Anatomie pathologique,

Bactériologie, Pharmacologie).

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

À notre Juge,

Monsieur le Professeur ARTIS Jean-Paul

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Sciences Odontologiques

Docteur de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg

Habilité à diriger des Recherches

Professeur 1^{er} grade – Praticien Hospitalier

Sous-section : Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique,

Anesthésiologie et Réanimation

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à notre jury de thèse.

Votre personnalité hors du commun restera notre souvenir le plus marquant. Nous vous remercions pour votre accueil, votre soutien, vos nombreux apprentissages ainsi que vos conseils professionnels et surtout personnels...

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre sincère reconnaissance ainsi que notre profonde admiration.

À notre Juge,

Madame le Docteur Céline CLÉMENT

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lorraine

Vice-Doyen en charge de la pédagogie

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Responsable de la sous-section : Prévention, Épidémiologie, Économie
de la Santé, Odontologie Légale.

Nous vous remercions très sincèrement de juger notre travail.

*Nous nous souviendrons de votre grande gentillesse, de votre présence à
de nombreux moments et de votre pédagogie durant notre cursus
universitaire.*

*Un grand merci pour tous vos précieux conseils et votre bonne humeur.
Veuillez trouver dans notre travail l'expression de notre gratitude et de
notre profond respect.*

À notre Directeur et Juge

Monsieur le Docteur François MASCHINO

Docteur en Chirurgie Dentaire

Assistant Hospitalo-Universitaire

Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie-Dentaire

Sous-section de Chirurgie Buccale, pathologie et thérapeutique,
anesthésiologie et réanimation.

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse.

Nous avons été très touchés par votre confiance, votre disponibilité, vos conseils et votre investissement dans la réalisation de ce travail.

Nous sommes également reconnaissants pour votre présence tout au long de notre parcours universitaire.

Nous voulons exprimer ici notre immense gratitude et notre sincère sympathie.

À mes grands parents paternels. Je vous dédie cette thèse.

Aucun mot ne pourrait décrire l'amour que je vous porte. Vous êtes mes modèles, mon refuge et ce pourquoi je suis arrivée là. Merci de m'avoir donné la force et votre confiance, merci pour votre équilibre, ce que vous m'avez donné est irremplaçable et je ne l'oublie jamais.

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien et si un jour je parviens à vous ressembler un peu, alors j'estimerai avoir réussi...Je vous aime plus que tout.

À ma famille

À mes parents, merci de m'avoir donné l'enfance que chacun voudrait, merci de m'avoir soutenue chaque jour et merci pour tous ces jolis souvenirs que vous m'avez offerts. Je vous aime.

À ma maman chérie, merci pour ton soutien sans faille, je suis fière de tout ce que tu accomplis chaque jour car pour moi tu es une héroïne, une battante et la personne la plus généreuse que je connaisse. Merci pour les milliards de services que tu m'as rendus, merci d'être ma maman Géo-Trouve-Tout toujours là pour moi...

A mon papou, merci pour ton soutien, ta présence et d'être un papa génial, merci de m'avoir toujours protégée et conseillée dans tous les domaines. Merci à Régine, Paul, Charlène et Jean-Luc de former cette jolie famille si accueillante qui m'a ouvert les bras spontanément.

À mes grands-parents maternels, à mon Pépère Jean-Marie parti trop tôt, tu me laisses l'image d'un grand homme, je ne t'oublie pas. A ma mamie Thérèse, merci pour tes repas excellents et non moins gargantuesques du dimanche, de vrais bons souvenirs !

À Nathalie, ma Tata Bio ! Merci pour ta bonne humeur et ton énergie, ta défense des animaux et tes huiles essentielles seront toujours un exemple pour moi !

À Elie, mon oncle hors du commun à l'âme d'artiste !

À Guy, Joëlle, Pauline, Jules et Marinette, pour ces vacances à Londres pleines de rebondissements (et de chutes dans le métro) !

À Michel, Lauren et Marie-Claude, j'espère réussir à vous voir plus souvent.

À mon Polo, parce qu'au delà de la colloc tu as été mon frère d'adoption et mon meilleur ami. Merci pour cette inoubliable colloc, ces fous-rire et soirées mémorables. Merci de m'avoir protégée et d'avoir été là quand il le fallait. La « chaotique » blonde regarde en arrière parce qu'en arrière c'était génial... notre lien fût pour moi indestructible et malgré les obstacles j'espère qu'un jour je te retrouverai...

À mes amis

À ma Juju, parce que j'ai toujours pu compter sur toi, parce qu'avec toi tout est génial, même la P1... Merci pour cette infinité de bons moments, pour les séances Véronique et Davina, pour les heures de papotage, pour les fous rires de craquages en P1... C'est toi qui as ouvert la lettre la plus importante de ma vie et ce moment je ne l'oublierai jamais...merci d'être toujours là pour moi parce que j'ai toujours rêvé d'avoir quelqu'un comme toi pour amie.

Et à Cédric, merci pour les vacances au Portugal et ailleurs, merci de m'avoir planté en haut de la piste rouge parce que maintenant j'y arrive, merci de rendre ma Juju si heureuse... Je vous souhaite plein de bonheur...

À Amandine, à travers le temps et les kilomètres nous gardons toujours ce lien que l'on a construit en 6^e. Je suis fière d'être ton témoin, signe de ton passage vers l'âge adulte même si ensemble nous restons des gamines et ça j'adore ! Merci pour tous ces souvenirs, ces aventures, ces fous rires, les problèmes de transport, les nems de douche, les week-ends à Paris, merci d'être ma confidente et ma plus vieille amie.

Et à Clément, je te connais moins mais j'espère un peu mieux dans les prochains mois ! Une chose est sûre vous êtes superbes tous les deux... Je vous souhaite plein de bonheur et un joli mariage...

À Atika, tu es une des filles les plus drôles que je connaisse et en même temps si impressionnante, tu mènes tout de front, tes études et ta grande famille, et malgré tout tu trouves du temps pour nous voir, depuis le collège tu m'auras fait rire un bon paquet d'heures alors merci juste merci ! (Et vive le Roaccutane, les chips de peau et les pizzas comme ça!)

Et à ta grande famille, qu'elle s'agrandisse dans le plus grand bonheur !

À Marion, ma petite brune adorée ! Merci d'être une de mes meilleures amies depuis cette fameuse première soirée dentaire suivie de beaucoup d'autres, l'Équateur restera mon plus grand regret mais je rêve toujours de partir à l'aventure avec toi un jour ! En attendant nous restons un binôme de choc c'est sûr ! Merci de m'avoir rassurée à chaque fois que j'en avais besoin, ton amitié est un cadeau.

Et à François, parce qu'avec ton drôle de côté bourru, tu as toujours été là pendant cette thèse, merci encore pour ta patience parce que ça n'a pas toujours été facile avec moi, je sais... Mille mercis pour la biblio et le reste je te revaudrai carrément ça !

A ma Zorélie d'amour, parce que quelles que soient les copines autour il y a toujours nous deux, c'est un signe je crois. Je suis heureuse de toujours te retrouver, par messages ou à Dijon, tu es toujours dans mon cœur ! Je suis fière d'être la marraine du Mini Doudou et surtout d'être ton amie, merci d'être la coupine géniale que tu es, merci d'accepter de monter dans ma voiture, merci pour la fondue en amoureuses pleine de conséquences, merci pour les brunchs et les cadeaux trop chou, et le reste,

Et merci au Doudou, notre héros mais surtout le tien ! Tu m'impressionneras toujours en tout cas !

À ma bibitchie Bethsa, parce que tu es le cerveau dans notre binôme de blondasses, tu es une fille que je trouve un peu plus géniale chaque jour, merci de me faire rire comme tu le fais, merci pour les soirées pouf au Foy, le shopping, les discussions futiles et aussi plus profondes, c'est vrai tu es notre princesse mais ce qui fait de toi une princesse ce sont d'abord tes valeurs,

Et merci à Steve ou poupinet (désolée), merci de nous faire rire avec tes bêtises et tes imitations, tes propos limites mais il en faut bien et ce rôle te va très bien. J'espère que nous connaîtrons encore de nombreuses « soirées couples » au chinois ou au KFC si tu veux!

À Bertille, merci d'être aussi pétillante et drôle, je suis heureuse de t'avoir connue grâce à nos interminables journées bibliothèque qui se terminaient place Stan, et je serais très heureuse d'en construire plein d'autres avec vous, merci pour les galas et les soirées, merci pour les visites d'appart avec The Kooples, les barbecues et cie...

Et à Thomas, parce qu'avec vos restos je finirais pauvre et obèse ! Merci de me pousser vers Dijon, merci pour ton humour décapant, merci pour les soirées folles dans votre appart et à Argenton, le coupe-cigare et j'en passe... Je vous adore les loulous !

À Argi, pour m'avoir maintes et maintes fois fait hurler (de rage bien sûr) tu es très précieux à mes yeux, alors arrête de faire ton babbitt et rappelle quand on t'appelle !!! Merci pour les recettes, de m'inviter au resto pour six euros, pour les confidences et les bons souvenirs... et surtout pour nos pas de danse sur Michel Teló.

À Bimbo, merci pour ces super moments au château et ailleurs, merci de me faire rêver à l'horizontale sur du Keen'V et d'être mon cavalier en soirée, j'espère qu'on ne perdra pas le contact même si tu te perds au fond d'une campagne...

À Nico et Sarah, félicitations pour votre petit bout, je vous souhaite beaucoup de bonheur et j'espère que nous arriverons à nous revoir très vite et un peu plus souvent !

À Léa, Laura et Steph, pour nos soirées resto-ciné ou Maison-Clairette-Desperate Housewives et pour les vacances à Annecy,

À Teresa et Riccardo pour ces super vacances à Rome ! *Ça c'est pd...*

À Noomane je me souviens toujours de la pelote de laine au CRIT, **et Pauline**, parce qu'en plus d'être parfaite tu es super attachante ! **À Alonso**, apparemment si sensible...

À Briot mon binôme à l'Ouest ! **À Fabien** parce qu'on se retrouve toujours en thèse ! **À Amélie Pernot** parce qu'on en a quand même bavé dans le 57! **À Ginou**, parce que

mes pires fous rires sont grâce à ta fameuse « anecdote » !

À **Tambu, Nadège, Clémence, Sarah, Manon** et le reste de l'équipe de la Commanderie !

À **Christian et Danièle BRAUN**, merci de m'avoir accueillie, je suis très touchée par votre présence et j'espère vous connaître encore plus à l'avenir !

Aux nouveaux copains, surtout **Nicoutche**, parce que tu es un one man show à toi tout seul ! À **Davy, Bobo et Cédric**, vous êtes tous des malades, mais des malades avec lesquels on ne s'ennuie pas !

À **Nicolas, Murielle, Quentin et Jess**, pour tous vos grands services !

Et à **Amélie Riffault**, pour ta grande aide pour la troisième partie, sans toi je n'aurais toujours pas terminé !

Les cabinets que j'ai connus

Au cabinet ARTIS, au Professeur, à « Pepette » et Anne-Sophie, aux invités du Mercredi, surtout Mr BLANCHARD pour son aide précieuse et ses bons petits plats ! Je n'oublierai jamais ces années et j'espère avoir un jour un cabinet dans lequel on rit autant !

Aux cabinets d'Argenton, Dr PATRIGEON, Dr GRANDMAITRE, Dr GREGOIRE, Dr CHAPUS, Dr THEODON et aux assistantes de choc Maud, Nathalie, Jeanne-Marie, Céline (ou Cécile pour moi).

Au CD de Toul, à ma Valoche la révolutionnaire, aux infirmières Petite Virg, Dom, Marion, Sandrinette, Arnaud et les autres ainsi qu'à Sandrine la super Doc et Astrid, secrétaire de choc.

Au cabinet de Roanne et ma petite maman de substitution Florence ! Merci pour ce rempla génial grâce à toi ! Je croise les doigts pour que tu sois dans ta maison à l'heure actuelle !

À mon labo préféré BASDEM, merci à Gilles et Philippe parce que vous exercez votre métier avec autant de passion.

Merci de m'avoir accueillie et appris le métier que j'aime, chaque moment avec vous a été parsemé d'apprentissages et enrichissant en terme de valeurs humaines.

À mon Olivier

*Parce que tu m'as soutenue,
Parce que tu me donnes du courage,
Parce que tu me portes et me supportes,
Parce que tu prends soin de moi chaque jour,
Parce qu'avec toi j'ai confiance,*

Merci d'être mon ange gardien. Je t'aime.

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	1
INTRODUCTION	2
1 L'ACIDE HYALURONIQUE	3
1.1 DEFINITION ET FONCTIONS NATURELLES	3
1.1.1 DEFINITION ET HISTOIRE	3
1.1.2 PHYSICOCHIMIE	4
1.1.3 ORIGINE NATURELLE DE L'ACIDE HYALURONIQUE	6
1.1.4 DEGRADATION NATURELLE	8
1.1.5 DIFFERENTS ROLES DE L'ACIDE HYALURONIQUE	9
1.2 PRESENTATIONS DES PRODUITS	13
1.2.1 TECHNIQUES DE FABRICATION	14
1.2.2 LES DIFFERENTS PRODUITS	15
1.2.3 CRITERES DE CHOIX	19
1.2.4 ZONES D'INJECTION	20
1.3 TECHNIQUES D'INJECTION	22
1.3.1 CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT	22
1.3.2 LA PREMIERE CONSULTATION	24
1.3.3 LA SEANCE DU DOUBLE TEST	25
1.3.4 LA SEANCE D'INJECTION	26
1.3.5 LA CONSULTATION DE CONTROLE	34
2 COMPLICATIONS	35
2.1 CLINIQUE	35
2.1.1 REACTIONS OBSERVEES SELON LES ZONES	36
2.1.2 REACTIONS IMMEDIATES	37
2.1.3 REACTIONS SEMI RETARDEES	45
2.1.4 REACTIONS RETARDEES	48
2.1.5 INFLUENCES SUR LES EFFETS INDESIRABLES	51
2.1.6 COMPLICATIONS DUES A L'ANESTHESIE	51
2.2 ANATOMO-PATHOLOGIE	52
2.2.1 REACTIONS IMMEDIATES	52
2.2.2 REACTIONS SEMI-RETARDEES	55
2.2.3 REACTIONS RETARDEES	57
2.3 CONDUITE A TENIR	61
2.3.1 LES HYALURONIDASES DE SYNTHESE	61
2.3.2 REACTIONS IMMEDIATES	63
2.3.3 REACTIONS SEMI-RETARDEES	68
2.3.4 REACTIONS RETARDEES	70
2.4 PREVENTION	72
2.4.1 RECOMMANDATIONS	72
2.4.2 RECOMMANDATIONS PREOPERATOIRES	76
2.4.3 RECOMMANDATIONS POST-OPERATOIRES	77

3	ASPECT MEDICO-LEGAL	78
3.1	CONTROLES	78
3.1.1	DEFINITIONS ET CLASSIFICATION	78
3.1.2	PRODUITS EN EUROPE	80
3.2	TEXTES DE LOI	82
3.2.1	EN FRANCE	82
3.2.2	EN EUROPE	83
3.3	RESPONSABILITE MEDICALE	83
3.4	DROIT PENAL	84
3.5	LE DEVIS ET LE CONSENTEMENT ECLAIRE	85
3.5.1	CONSENTEMENT ECLAIRE	85
3.5.2	DEVIS	85
3.6	DISCUSSION	86
	CONCLUSION	88
	LISTE DES FIGURES	90
	LISTE DES TABLEAUX	91
	BIBLIOGRAPHIE	92
	TABLE DES MATIERES	101

Liste des abréviations

ADN: Acide désoxyribonucléique

AH: Acide hyaluronique

AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BDDE: butanediol diglycidylether

DEO: diépoxyoctane

g : gramme

HAS : *Hyaluronic Acid Synthase* = enzyme de synthèse de l'acide hyaluronique

HTA: Hyper tension artérielle

HYAL: Hyaluronidase

IgE: Immunoglobuline E

IgG: Immunoglobuline G

IFN : interferon

IL : interleukine

kDa: KiloDalton

kg : kilogramme

MDa: MegaDalton

mg : milligramme

mm: millimètre

μ: micromètre

MMP: *Matrix Metallo Protease* = métalloprotéases matricielles

UDP: Uridine Di Phosphate

INTRODUCTION

Notre siècle est marqué par un essor de la médecine esthétique. Ce phénomène est lié à l'allongement de l'espérance de vie ainsi qu'au développement des nouvelles techniques moins invasives et plus abordables financièrement. Les injections d'acide hyaluronique ont pris une place importante dans ces nouvelles techniques depuis 1996, bien qu'il soit déjà très utilisé dans d'autres domaines comme la rhumatologie ou l'ophtalmologie.

L'engouement croissant pour ce produit est lié à ses nombreuses propriétés, notamment élastiques et rhéologiques, mais surtout à sa particularité d'être partie intégrante et indispensable de nombreux organismes vivants, expliquant sa grande tolérance en comparaison avec les autres produits de comblement.

Cependant, le tableau n'étant pas aussi idyllique que celui vanté par les publicitaires, et il est important d'étudier les réactions qui peuvent apparaître afin de pouvoir les anticiper et remédier à ces réactions le cas échéant.

Dans une première partie ce glycosaminoglycane intéressant par ses nombreuses fonctions sera décrit ainsi que les techniques d'injection qu'il est indispensable de maîtriser afin d'en limiter les conséquences.

Puis l'ensemble des réactions recensées dans la littérature sera décrit dans une seconde partie ainsi que leurs mécanismes anatomopathologiques qui permettront de comprendre et de déterminer la conduite à tenir dans chaque cas.

Depuis 2004, le comblement des rides et des volumes péribuccaux à l'aide d'acide hyaluronique est entré dans le champ des capacités du chirurgien dentiste. Cependant, les droits impliquent des devoirs et des règles à suivre qui seront décrites en troisième partie.

1 L'acide hyaluronique

1.1 Définition et fonctions naturelles

1.1.1 Définition et histoire

L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane naturellement présent en grande quantité dans la matrice extracellulaire des tissus épithéliaux et conjonctifs, biocompatible et non immunogène, de demi-vie courte et possédant des propriétés volumatrices grâce à sa grande capacité à piéger les molécules d'eau.

Il se caractérise par ses propriétés hygroscopiques (capacité d'une substance à absorber l'humidité de l'air) et rhéologiques (capacité à répondre aux contraintes de déformation)²⁷ ainsi qu'une viscoélasticité exceptionnelle.⁷⁴

L'AH, résultat de l'association entre un acide uronique et un amino-glycane, doit son nom de sa découverte dans l'humeur vitrée (« hyaloïde ») de l'oeil par Karl Meyer et John Palmer en 1934. Depuis 20 ans il suscite un intérêt croissant dans de nombreux domaines médicaux, grâce à ses fonctions nombreuses :

- architecturales : organisation des espaces intercellulaires
- communication : contrôle des signaux intercellulaires
- pathologiques : évolution cancéreuse, cicatrisation...

Ses domaines d'utilisation en médecine s'étendent de la chirurgie de la cataracte à la rhumatologie (pathologies articulaires) en passant par la chirurgie abdominale (prévention des brides post-chirurgicales), la pédiatrie (traitement du reflux vésico-urétéral chez le nouveau-né), les pathologies des cordes vocales, la prise en charge des plaies et la pharmacologie (composition de certains médicaments). C'est dans les années 1990 qu'il commence à être utilisé en dermatologie en tant que produit de comblement.⁶

1.1.2 Physicochimie

1.1.2.1 Sur le plan chimique

L'AH est une molécule de type glycosaminoglycane, c'est-à-dire un polymère d'unités disaccharidiques reliées entre elles par des liaisons glycosidiques. Il est non sulfaté et non associé à une protéine contrairement à l'héparine ou la chondroïtine sulfate qui font partie de la même famille.²⁷ Il existe naturellement dans les tissus, le plus souvent comme un polymère libre de charge fortement négative excepté dans les tissus osseux et cartilagineux où il est lié à d'autres larges structures glycoprotéiques ou à des récepteurs cellulaires spécifiques.⁴⁷

Il est majoritairement extracellulaire mais des études ont découvert une localisation intracellulaire.³⁷

L'AH peut se lier à de nombreuses structures telles que d'autres chaînes d'AH, des récepteurs de surface cellulaires, des protéines ou d'autres glycosaminoglycanes grâce à des liaisons électrostatiques. Cette capacité va permettre aux molécules d'AH d'exercer leurs différentes fonctions, régulées par l'ensemble des phénomènes de synthèse et de dégradation.⁷⁵

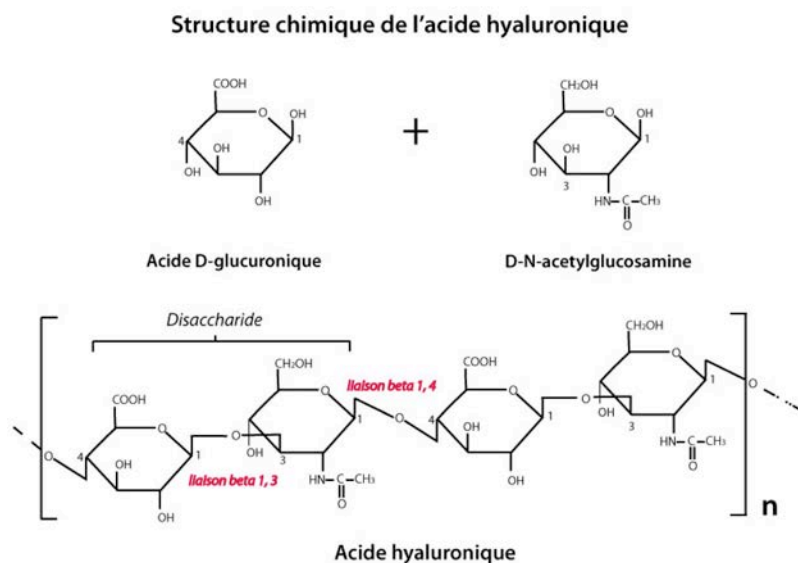


Figure 1 : structure chimique de l'AH²⁷

Il est constitué d'une longue chaîne d'oses identiques : acide D-glucuronique et N-acétylglucosamine, liés par des liaisons glycosidiques $\beta(1-3)$ (entre deux saccharides) et $\beta(1-4)$ (entre les disaccharides).

La longueur d'une molécule va de 2,5 μm à 6,5 μm , ce qui va faire varier les propriétés du produit. Elle varie à l'état naturel selon:

- le type de tissu,
- l'espèce (coq, bactéries),
- l'état du tissu (inflammation)
- le pH et la concentration en sels et cations associés.⁷⁴

La longueur est modifiable en clivant les liaisons glycosidiques, notamment sous l'action des hyaluronidases. Les molécules d'AH peuvent atteindre un très haut poids moléculaire allant de 5 à 10 MDa et jusqu'à 25 000 unités par chaîne dans un organisme sain. Elles n'ont pas beaucoup été modifiées au cours de l'évolution ce qui explique leur très grande tolérance.⁴⁷

1.1.2.2 Sur le plan physique

L'AH est un gel visco-élastique avec un pôle hydrophile et un pôle hydrophobe, même à de très faibles concentrations, il reste sous cette forme. Ses interactions avec le solvant et l'environnement ainsi que ses liaisons hydrogène font varier sa nature et son volume grâce à l'organisation en ruban ou *twisting ribbon* occupant tout l'espace disponible et laissant passer des molécules plus ou moins grosses à la manière d'un filtre dont la taille des pores varie.⁶ Chargé en eau, il peut occuper un espace énorme pour une masse très faible, le gonflement permettra alors à la matrice de résister aux forces compressives (comme dans une articulation) et ainsi remplir des espaces creux (comme dans la peau). Il pourra alors modifier les propriétés physico-chimiques du milieu dans lequel il se trouve et ainsi libérer ou retenir les molécules d'eau, ions ou facteurs de croissance. Les liaisons s'effectuent entre les chaînes d'AH mais aussi

avec les molécules environnantes (collagènes, protéoglycanes) de la matrice extracellulaire.²⁷

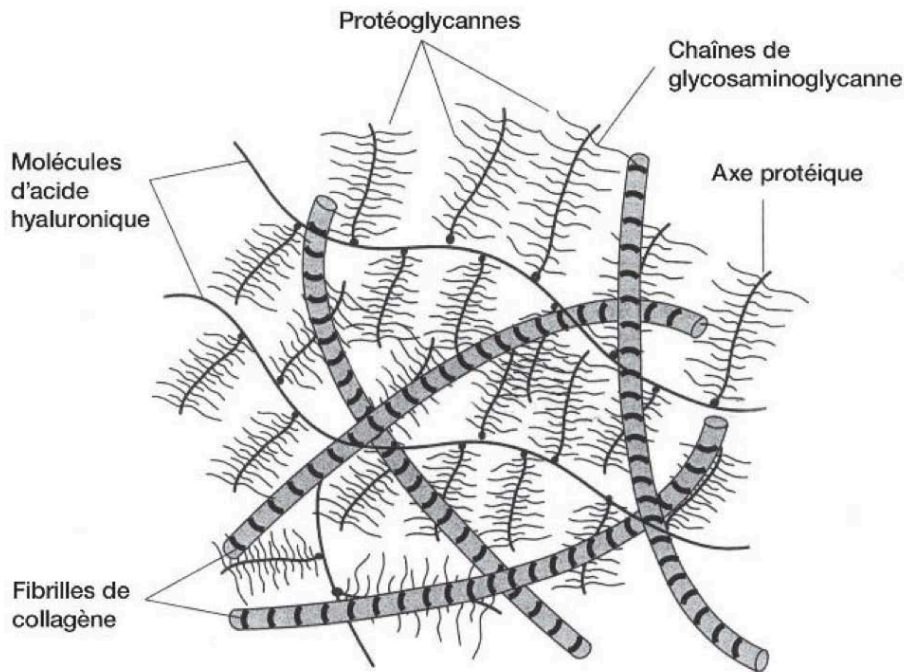


Figure 2 : organisation en rubans de l'AH et liaison des molécules entre elles et avec les molécules du milieu²⁷

1.1.3 Origine naturelle de l'acide hyaluronique

Naturellement, on trouve en moyenne 12 à 15 g d'AH dans le corps humain dont la moitié se trouve dans la peau à une concentration de 200 mg/kg.^{47; 63} Le reste se trouve dans le cordon ombilical, l'humeur vitrée de l'oeil ou le liquide synovial. Il représente une partie importante de la matrice extracellulaire même si sa localisation peut aussi être intracellulaire⁷. Parmi les autres espèces, on peut en trouver dans la crête de coq, la capsule bactérienne ou le museau de bœuf, à des concentrations plus importantes. Il est absent des champignons, plantes et insectes.

Sur 15 g d'AH, cinq grammes sont quotidiennement renouvelés par le turn-over naturel, la demi-vie est donc courte :

- Dans la circulation, elle est de deux à cinq minutes.
- Dans la peau, elle est de un à deux jours.

- Dans les tissus inertes (cartilage), elle est de une à deux semaines.⁷⁵

La sécrétion d'AH se fait par les fibroblastes et les kératinocytes de l'épiderme.⁷⁴ La production naturelle se fait alors grâce à l'enzyme HAS (Hyaluronic Acid Synthase). L'HAS est une protéine transmembranaire. Il en existe trois (HAS1, HAS2 et HAS3) dont les activités diffèrent malgré des structures moléculaires et des séquences ADN très proches.

HAS va produire dans le cytoplasme alternativement les oses (acide N-acétyl-glucosamine et acide D-glucuronique) associés à un groupe UDP qui sera libéré au moment de la liaison entre ces deux oses. Puis la chaîne se forme progressivement à la face interne de la membrane plasmique par apposition des oses pour être soit exportée hors de la cellule soit y rester.^{7; 37}

Une étude réalisée en 1999 par *Itano et al.* montre que ces enzymes produisent des chaînes d'AH de longueur et de stabilité différentes en plus d'avoir une activité différente.³³

- HAS1 sera moins active alors que HAS3 aura une activité plus importante pour produire des chaînes plus courtes.
- HAS1 est plus mobile et plus fragile, elle sera plus impliquée dans les phénomènes de courte durée et nécessitant un recrutement (inflammation).
- HAS 2 aura une activité plus importante qu'HAS1.
- HAS1 et 2 produiront des chaînes deux fois plus longues qu'HAS3.
- HAS2 est la plus représentée dans le cartilage et jouera un rôle important dans la cicatrisation.
- HAS2 et HAS3 sont retrouvées dans les tissus osseux.

L'absence congénitale de production d'HAS2 est létale alors que l'absence des autres enzymes est viable, ce qui implique un rôle important lors du développement embryonnaire.⁷

1.1.4 Dégradation naturelle

1.1.4.1 Les hyaluronidases

Les hyaluronidases sont des enzymes produites par les fibroblastes⁶¹ responsables de la dissolution des liaisons peptidiques $\beta(1-4)$ qui lient les chaînes d'AH. La mobilité des chaînes va alors augmenter et la viscosité du matériau va diminuer. L'AH va alors se disperser plus librement dans les tissus car les molécules sont plus petites, améliorant donc sa répartition et modifiant les rôles. En effet, une longue chaîne aura un rôle structurel alors qu'une chaîne courte aura un rôle dans la communication inter-cellulaire grâce à sa mobilité.

Il en existe cinq différentes (HYAL1, 2, 3, 4 et PH-20) qui clivent les molécules d'AH en gros fragments qui seront ensuite dépolymérisés en oligosaccharides²⁷ par un mécanisme d'hydrolyse.³⁴

HYAL1 et 2 sont les enzymes produites en majorité dans les tissus et les plus connues. HYAL1 va produire des substrats de tailles différentes mais il produira majoritairement de très petites molécules de type tétrasaccharides (quatre unités seulement) qui seront les plus mobiles. HYAL2 produira des molécules de petit poids moléculaire (environ 20 kDa soit 50 unités disaccharidiques) à partir de grosses molécules d'AH.³⁴ Les autres hyaluronidases ont encore été peu étudiées actuellement.

Le mécanisme de lyse des chaînes d'AH se produit en plusieurs étapes. Après liaison de l'AH avec un récepteur spécifique CD44, HYAL2, qui est ancré dans la membrane plasmique, va cliver les liaisons peptidiques et produire des chaînes de 20 kDa (taille moyenne). Les fragments internalisés seront livrés aux endosomes puis aux lysosomes (organites intracellulaires) puis HYAL1 va dégrader ces chaînes moyennes en tétrasaccharides ou en oses simples (monosaccharides).⁷⁵

1.1.4.2 *Autres mécanismes*

Les radicaux libres, les rayons ultraviolets, les rayons gamma, les ultrasons ont été cités dans divers articles de la littérature comme étant également de possibles responsables de la dégradation de l'AH dans son état naturel.⁴³

Les radicaux libres sont captés par les molécules d'AH qui se lient à eux en se dégradant. En effet, lors d'une étude de *Soltes*, l'adjonction d'acide ascorbique a provoqué un phénomène d'oxydoréduction similaire à l'action des radicaux libres, provoquant un clivage des chaînes. Cette réaction est catalysée par les métaux bivalents tels que le magnésium (Mg) et le manganèse (Mn).⁷³

La majeure partie de la dégradation naturelle d'AH serait localisée dans le système lymphatique, par dépolymérisation partielle et élimination des particules plus fines dans la circulation sanguine.⁶³

1.1.5 *Différents rôles de l'acide hyaluronique*

Les rôles de l'AH dans le corps humain sont multiples et très importants, ses fonctions sont modulables selon la concentration et le poids moléculaire. En effet plus la chaîne sera grande, plus le rôle structurel sera mis en avant, alors que les chaînes courtes plus mobiles auront davantage une fonction dans la communication intercellulaire.

1.1.5.1 *Rôle dans la réponse inflammatoire*

Les molécules de haut poids moléculaire auront un rôle anti-inflammatoire aux concentrations physiologiques. En effet, des chaînes trop longues ne pourront pas se fixer sur les récepteurs qui vont entraîner les phénomènes inflammatoires comme l'extravasation des cellules ou l'angiogenèse. Ces dernières auront un effet antiangiogénique en remplissant l'espace intercellulaire, ce qui bloquera la

construction de nouveaux vaisseaux sanguins. C'est le cas dans le cartilage ou l'humeur vitrée de l'œil.⁷⁵

Les petites chaînes (bas poids moléculaire) auront l'effet inverse, c'est-à-dire un effet proinflammatoire en augmentant la perméabilité vasculaire et le recrutement des phagocytes. Les chaînes de 20 kDa vont stimuler la synthèse des cytokines inflammatoires grâce à leur liaison avec les récepteurs CD44 à la surface des cellules qui les produisent. Les cytokines vont alors stimuler la transcription des MMP responsables de la dégradation de la matrice extracellulaire lors des phénomènes de réparation suite à une lésion tissulaire. Les oligomères de 6 à 20 kDa vont entraîner l'expression des gènes de la réponse inflammatoire dans les cellules dendritiques qui font partie du système immunitaire (entraînant angiogenèse, inflammation et immunostimulation). Les tétrasaccharides vont entraîner l'expression des protéines du choc thermique et seront anti-apoptotiques.⁷⁵

1.1.5.2 *Rôle dans la réponse immunitaire*

Les molécules de haut poids moléculaire de la matrice extracellulaire vont ouvrir des espaces afin de permettre le passage des cellules du système immunitaire vers le site infecté. Elles stimulent donc la migration en fournissant un environnement propice à la migration cellulaire.³⁷

Les molécules circulantes de bas poids moléculaire ont une affinité pour les récepteurs de surface CD44. Après activation par l'AH, ceux-ci vont jouer un rôle immunitaire important en permettant l'adhésion entre les cellules endothéliales et les leucocytes circulants (notamment les lymphocytes T CD8+). Ce phénomène va permettre l'extravasation des leucocytes par « roulage » ou adhésion à la paroi puis arrêt et enfin passage vers les tissus. Ce rôle est similaire à celui des sélectines.⁷¹

De plus, les molécules d'AH peuvent, grâce à leur liaison avec les récepteurs CD44 des cellules dendritiques, permettre le déplacement de celles-ci entre le lieu de captation de l'antigène et le ganglion de drainage via les vaisseaux lymphatiques.¹⁶

Enfin, la liaison entre les molécules d'AH et certains récepteurs CD44 de la surface des monocytes notamment, va entraîner la production de molécules co-stimulatrices permettant l'activation initiale des lymphocytes T cytotoxiques.¹⁶

Il a été démontré dans de nombreuses études une surexpression d'un isotope de CD44 à la surface des cellules cancéreuses, facilitant la croissance et l'expansion métastatique des cellules tumorales grâce à leur liaison avec les molécules d'AH.³¹

L'AH est un substrat capable de participer aux réactions inflammatoires et immunitaires mais seulement s'il se trouve sous sa forme compatible avec CD44. La réponse est donc régulée par le clivage, donc par les hyaluronidases. On a observé qu'une trop forte augmentation d'AH entraînait un choc septique et de la fièvre dus à des phénomènes inflammatoires exacerbés.⁷⁵

1.1.5.3 *Rôle dans la cicatrisation*

Au début du processus de cicatrisation, l'AH joue son rôle sous forme de chaînes longues en participant à la formation du caillot. Il va apporter le fibrinogène et en ouvrant les espaces intercellulaires, favoriser l'accès aux leucocytes qui vont éliminer les tissus nécrosés, les débris et les bactéries.

Puis HYAL2 va cliver les chaînes pour former les molécules de bas poids qui vont activer les cytokines proinflammatoires, stimuler l'angiogénèse, la migration de cellules endothéliales ainsi que la prolifération de fibroblastes pour la reconstruction tissulaire (production de collagène endogène). HYAL1 sera alors inhibée afin d'accumuler les molécules de 20 kDa.^{27; 75; 78}

1.1.5.4 *Rôle architectural*

Les molécules de haut poids moléculaire vont plutôt avoir un rôle structurel en créant une architecture en ruban sur laquelle d'autres protéines vont pouvoir se fixer.²⁷ Les hyalectines sont des protéoglycanes qui se lient aux chaînes longues par un lien disulfide afin d'assurer la pérennité de l'espace intercellulaire.³⁷

1.1.5.5 *Rôle cytologique*

La liaison des chaînes courtes d'AH va entraîner leur endocytose qui va avoir plusieurs conséquences possibles :

- migration cellulaire
- prolifération cellulaire
- réorganisation du cytoquelette

Ces phénomènes sont permis par l'interaction avec les molécules d'actine qui forment un réseau qui est soit ancré dans la membrane (mobilité cellulaire) soit dans le cytosol (augmentation de la prolifération cellulaire). Il a été observé une surexpression de HAS dans les tumeurs expliquant l'augmentation de la mobilité et la prolifération cellulaire.³⁷

La taille des particules va déterminer leur action et interactions avec les éléments environnants. Les molécules de taille inférieure à 20 μm vont entraîner l'activation de la phagocytose (plus mobiles) alors que les molécules supérieures à 20 μm auront moins tendance à migrer et joueront un rôle dans l'inflammation locale.⁵²

Ainsi, les molécules de haut poids moléculaire ne pouvant pas se lier aux récepteurs CD44 n'activent pas la phagocytose. Il y aura donc absence d'activation du phénomène par absence d'activité des hyaluronidases et donc de production de chaînes courtes.³⁷

1.1.5.6 *Rôle dans l'hydratation et la protection des tissus*

Lorsqu'il est sous sa forme longue, l'AH peut réguler l'hydratation des tissus en captant les molécules d'eau dans sa structure, en plus ou moins grande quantité selon la taille des pores. En effet, l'AH est capable de piéger 500 à 1000 fois son volume d'eau.⁶⁰ L'hydratation va alors améliorer la souplesse des tissus et donc leur élasticité (capacité à reprendre sa forme initiale) notamment au niveau de la peau.⁷⁵

Il va aussi protéger les tissus en captant les radicaux libres (par exemple ceux créés

par les rayons UV dans la peau) et en créant une barrière physiologique, il aura ainsi une fonction antigénique en limitant l'entrée de certains virus et bactéries (chaînes longues) et immuno-stimulante (chaînes courtes mobiles).^{27; 74}

1.1.5.7 Rôle osseux et cartilagineux

Les interactions entre le récepteur CD44 des chondrocytes et l'AH vont lier les chondrocytes à la matrice, permettant l'homéostasie du cartilage par formation régulière de chondroblastes responsables de la formation du cartilage. Dans le tissu osseux, il joue un rôle dans la communication, la différenciation et l'activation des cellules responsables du remodelage osseux (ostéoblastes, ostéoclastes et ostéocytes) également par le biais de sa liaison avec le récepteur CD44.

1.1.5.8 Rôle d'amortisseur mécanique

Les propriétés visco-élastiques de l'AH lui confèrent la possibilité de résister aux contraintes et de reprendre sa forme initiale, permettant d'absorber les chocs (articulations) et aussi de combler des espaces (tissus cutanés). Dans les articulations, son rôle amortisseur et lubrifiant diminue notamment en cas d'arthrose; apparaît alors un phénomène inflammatoire (diminution de la longueur des chaînes) qui sera traité par injection d'AH.

1.2 Présentations des produits

L'utilisation médicale de ces produits implique un conditionnement particulier nécessitant l'obtention d'un produit à la fois assez résistant, avec une durée de vie la plus longue possible, toujours biocompatible et non immunogène, tout en préservant ses fonctions naturelles.

1.2.1 Techniques de fabrication

La fabrication industrielle d'AH se fait par deux types de procédés :

- extraction tissulaire à partir de crêtes de coq puis purification
- fermentation bactérienne à l'aide de *Streptococcus equinus*, *Bacillus subtilis* ou *Streptococcus zooepidemicus* puis précipitation à l'alcool, filtration et déshydratation. Cette technique est préférée pour son coût moins élevé et d'une purification finale plus efficace.⁴³

Puis la substance va être traitée par un procédé de *cross-linking* ou réticulation ou pontage afin d'augmenter leur résistance *in situ*.

Le principe de *cross-linking* est de lier les molécules entre elles afin d'augmenter leur persistance dans les tissus, grâce à un produit réticulant. Les chaînes seront plus longues et plus entremêlées. Son action va différer selon les groupes chimiques cibles (chaque agent réticulant agit sur un groupe chimique particulier), la présence d'éventuelle amorce protéique ou les conditions expérimentales (pH) et produire ainsi différents types d'AH avec des propriétés plus ou moins proches de l'AH natif, le but étant de conserver au maximum sa biocompatibilité, sa biodégradation et ses propriétés. En effet, la viscosité, l'élasticité et donc l'injectabilité du produit obtenu seront modifiées. Sa tolérance sera bien sûr également modifiée ; plus le produit est réticulé, plus il sera dénaturé et donc moins bien toléré.⁶⁰

Les réticulants utilisés actuellement sont des résines époxy telles que le BDDE (1,4-butanediol diglycidylether), le divinylsulfone ou le diépoxyoctane (DEO).

Les protéines animales résiduelles retrouvées malgré la purification vont présenter un risque de réaction immunologique mais les adjuvants (produits réticulants) contenus dans ce type de produits peuvent également être reconnus par le système immunitaire. De même, les déchets issus de la production d'origine bactérienne sont reconnus comme des impuretés d'après plusieurs recherches.²⁶

Des recherches récentes s'orientent vers un AH non réticulé et hautement purifié avec un poids moléculaire élevé qui, en plus d'être aussi stable que les réticulés stimulerait les fibroblastes (dermo-induction).⁶⁰

1.2.2 Les différents produits

On différencie les produits selon leurs propriétés physiques (visco-élasticité, résistance à la déformation, capacité de migration, taille des particules) orientant ainsi leur utilisation pratique.¹³

Les AH sont des produits dégradables c'est-à-dire que sa résorption cutanée est complète à plus ou moins long terme. On distingue les AH réticulés, non réticulés et ceux plus lentement dégradables (associé au Dextran qui est un colloïde, gros polymère très difficilement dégradable par l'organisme capable de stimuler les fibroblastes).⁶⁰

Les produits associés au Dextran ou dextranomère auront une durée de vie plus longue en moyenne entre 12 et 18 mois alors que l'AH simple a une durée moyenne de 6 à 10 mois. Cependant les réactions inflammatoires rapportées sont plus importantes qu'avec un AH simple.⁶⁰

On différencie également les produits biphasiques (particules d'AH réticulées dans une solution d'AH non réticulés), monophasiques (particules d'AH réticulées homogènes) et monophasiques polydensifiés (molécules d'AH réticulées mais de masses moléculaires différentes).⁶⁰

Aux États-Unis, l'autorisation de mise sur le marché a été donnée à plusieurs marques d'AH pour l'indication suivante: pour les couches moyennes à profondes du derme afin de corriger les plis et rides modérés à sévères de la face ⁴⁷ :

- Restylane/ Restylane fine® (Medicis, Scottsdale, AZ) est issu de fermentation bactérienne, avec un cross-linking de 1 % initié par l'agent 1,4-butandiol diglycidylether. Sa concentration est de 20 mg/mL pour des particules de 400 µm. Il se présente sous forme de deux seringues de 10 et 4 mL, stériles,

nécessitant un protocole précis. Il entre dans la catégorie des gels à particules fines. Sa durée de vie est en moyenne de 6 à 12 mois. Ce produit ne contient pas d'anesthésique local de type xylocaïne.

- Captique® (INAMED, Santa Barbara, CA) est issu de fermentation bactérienne, avec un cross-linking de 20 % initié par l'agent divinyl sulfone. Sa concentration est de 4,5 à 6 mg/mL pour des particules de 500 µm. Sa durée de vie moyenne est de 3 à 6 mois.

- Hylaform gel® (INAMED, Santa Barbara, CA) est issu de crêtes de coq, avec un cross-linking de 20 % initié par l'agent divinyl sulfone. Sa concentration est de 4,5 à 6 mg/mL pour des particules de 500 µm. Sa durée de vie est de 3 à 4 mois.

- Hylaform plus® (INAMED, Santa Barbara, CA) est issu de crêtes de coq, avec un cross-linking de 20 % initié par l'agent divinyl sulfone. Sa concentration est de 4,5 à 6 mg/mL pour des particules de 750 µm. Sa durée de vie est de 3 à 4 mois.

- Perlane ® (Medicis, Montréal, Canada), issu de cultures bactériennes, il entre dans la catégorie des gels à particules larges. Sa durée de vie est de 6 à 12 mois. Tous ces produits sont approuvés par la FDA (US Food and Drug Administration) et ont la marque CE (Conformité Européenne).⁹

En France et en Europe le nombre de produits différents est bien plus important. L'ANSM a publié en 2013 une liste des produits autorisés sortis avant le 31 juillet 2012.

LENTEMENT RESORBABLE >6 mois				
CONJUNCTYL®	SEDIFA Laboratoires	Monométhyltrisilanol orthohydroxy benzoate de sodium	LR	24/05/2004
DERMAFILL Global	SBS-MED infinity cosmetics	acide hyaluronique	LR	06/07/2011
DERMAFILL VOLUME	SBS-MED infinity cosmetics	acide hyaluronique	LR	06/07/2011
EMERVEL classic	GALDERMA international	acide hyaluronique	LR	06/04/2010
EMERVEL classic lidocaïne	GALDERMA international	acide hyaluronique	LR	06/04/2010
EMERVEL Deep	GALDERMA international	acide hyaluronique	LR	06/04/2010
EMERVEL Deep lidocaïne	GALDERMA international	acide hyaluronique	LR	06/04/2010
FORTELIS EXTRA®	ANTEIS SA	acide hyaluronique	LR	28/02/2009
GLYTONE Professional 3® Rides moyennes I profondes	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique	acide hyaluronique	LR	15/05/2008
GLYTONE Professional 4® Volumes et dépressions profondes	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique	acide hyaluronique	LR	25/08/2009
JUVEDERM ULTRA 3®	Allergan	acide hyaluronique	LR	26/12/2007
JUVEDERM ULTRA 4®	Allergan	acide hyaluronique	LR	26/12/2007
JUVEDERM® ULTRA SMILE®	Allergan	acide hyaluronique	LR	07/04/2008
Perfectha Derm® - PD	OBVIELINE	acide hyaluronique	LR	05/10/2007
Perfectha Derm® Deep - PDD	OBVIELINE	acide hyaluronique	LR	05/10/2007
Perfectha Derm® Fine Lines - PDL	OBVIELINE	acide hyaluronique	LR	05/10/2007
RADIESSE®	MERZ Aesthetics Inc	hydroxyapatite de Calcium	LR	07/10/2010
REDEXIS®	Prolenium Medical Technologies Inc	Microbille de dextran+ Acide hyaluronique	LR	09/09/2009
Restylane Lidocaïne®	Q-MED AB	acide hyaluronique	LR	27/09/2009
Restylane Touch®	Q-MED AB	acide hyaluronique	LR	27/09/2005
Restylane®	Q-MED AB	acide hyaluronique	LR	27/09/2005
SCULPTRA®	SANOFI-AVENTIS S.p.A	acide polylactique	LR	06/12/2004
SKIN FILL carbonium	BOHUS Biotech	acide hyaluronique	LR	11/11/2011
STYLAGE S 0.4m®	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	LR	03/10/2008
STYLAGE XL®	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	LR	11/04/2008
STYLAGE® L	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	LR	11/04/2008
STYLAGE® M	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	LR	11/04/2008
Stylage® M Lidocaïne	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	LR	25/01/2010
STYLAGE® S	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	LR	11/04/2008
Stylage® S Lidocaïne	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	LR	25/01/2010
Stylage® Special Lips	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	LR	16/10/2008
Stylage® Spécial Lips Lidocaïne	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	LR	25/01/2010
SURGIDERM 24XP®	Allergan	acide hyaluronique	LR	03/07/2008
SURGIDERM 30®	Allergan	acide hyaluronique	LR	03/07/2008
SURGIDERM 30XP®	Allergan	acide hyaluronique	LR	03/07/2008
TEOSYAL 27G Deep Lines Single®	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	29/03/2007
TEOSYAL 27G Deep Lines®	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	18/05/2006
TEOSYAL 30G Global Action (2x1m)®	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	18/05/2006
TEOSYAL 30G Global Action Single (1m)®	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	29/03/2007
TEOSYAL 30G Touch Up®	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	18/05/2006
TEOSYAL First Lines®	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	18/05/2006
TEOSYAL Kiss Single®	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	29/03/2007
TEOSYAL Kiss®	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	18/05/2006
TEOSYAL Ultra Deep Single®	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	29/03/2007
TEOSYAL Ultra Deep® (1mL) (1,2mL)	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	18/05/2006

Teosyal PureSense First Lines	TEOXANE SA	acide hyaluronique+lidocaïne	LR	25/07/2011
Teosyal PureSense Global Action	TEOXANE SA	acide hyaluronique+lidocaïne	LR	25/07/2011
Teosyal PureSense Kiss	TEOXANE SA	acide hyaluronique+lidocaïne	LR	25/07/2011
Teosyal PureSense UltraDeep	TEOXANE SA	acide hyaluronique+lidocaïne	LR	25/07/2011
Teosyal PureSense DeepLines	TEOXANE SA	acide hyaluronique+lidocaïne	LR	25/07/2011
VARIODERM	ADODERM GmbH	acide hyaluronique	LR	19/05/2010
VARIODERM plus	ADODERM GmbH	acide hyaluronique	LR	19/05/2010
VARIODERM lips & medium	ADODERM GmbH	acide hyaluronique	LR	19/05/2010
VARIODERM Fine Line	ADODERM GmbH	acide hyaluronique	LR	19/05/2010
X-HA volume®	FILOGA	acide hyaluronique	LR	02/04/2010
NON RESORBABLE*, durée de présence définitive,				
* l'ANSM ne recommande pas leur utilisation (http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Produits-Injectables-de-comblement-des-rides/Principaux-risques-associes-aux-produits-injectables-de-comblement-des-rides/(offset)/5)				
AQUAMID®	COUNTURA Intie	polyacrylamide	NR	13/06/2005

Les produits suivants ne sont plus sur le marché français				
Dénomination commerciale	Fabricant	Composition	*R-LR-NR	Année d'arrêt de commercialisation
BIOSTYLE®	SUN COMMUNICATION	acide hyaluronique	LR	2011
HYALSKIN® MESOFACE REPARESTIM HA®	CHOC MEDICAL	acide hyaluronique	LR	2011
Zetaderm ®, Zetavisc ®, Philoderm Professional Mesoface ®	PHILODERM AESTHETICS	acide hyaluronique	LR	2011
AMALIAN®	S&V technologies AG	acide hyaluronique	R	2011
NOVABEL®	MERZ Pharmaceuticals GmbH	alginate	LR	2010
JOLIESSE®, JOLIESSE plus®	France LENS	acide hyaluronique	R	2010
EVOLENCE®	COLBAR Lifscience	collagène porcine	LR	2009
EVOLUTION®	PROCYTECH	Polymères acryliques (polyacrylamide)	NR	2008
NOVASOFT®	ADODERM GmbH	acide hyaluronique + Particules Polymères (poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle-co-méthacrylate d'éthyle) (PHEMA-co-EMA)	NR	2008
DERMALIVE/DERMADEEP ®	DERMATECH	acide hyaluronique + Particules Polymères (poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle-co-méthacrylate d'éthyle) (PHEMA-co-EMA)	NR	2007
OUTLINE Fine/OUTLINE Original/OUTLINE Ultra	PROCYTECH	polyacrylamide modifié	LR	2007

Figure 3 : Liste des produits de comblement à base d'AH autorisés par l'ANSM en 2013

L'AH doit être conservé entre 2°C et 25°C, dans le réfrigérateur ou à température ambiante.

1.2.3 Critères de choix

Les critères pris en compte dans le choix du produit sont :

- sa durée de vie : un effet esthétique satisfaisant sur le long terme, résistant à la dégradation naturelle
- sa sécurité : le plus biocompatible, le mieux purifié, le moins allergénique ou tératogène, non irritant, non cytotoxique, non pigmentogène,
- la zone d'intervention (lèvres, rides superficielles ou plus profondes, glabelle, sillons nasogéniens) et résultat naturel,
- sa concentration, le degré de *cross-linking*, l'élasticité et son niveau d'hydratation,
- un produit stable, sans migration,
- une facilité d'utilisation et d'injection,
- des douleurs minimales au moment de l'injection (présence de lidocaïne et format de l'aiguille),
- un produit approuvé par l'ANSM,
- le meilleur rapport coût/efficacité et une durée de conservation longue.^{1;}

8; 60

Une étude en 2006 aux États-Unis sur un panel de praticiens révèle que 69 % de ceux-ci regardent d'abord la durée de vie du produit comme critère de choix. 57 % estiment que la concentration influence le plus cette longévité.⁴⁷

La littérature semble lier un faible degré de *cross-linking* à une plus grande facilité d'injection, moins de reliefs disgracieux (bosses) et moins de réactions immunitaires entraînant la formation de granulomes et abcès.¹

De plus, il a été remarqué que les produits réalisés sans *cross-linking* sont plus simples à utiliser pour les débutants, limitant les risques d'erreur d'injection par une répartition plus fluide du matériau (produit moins dense).¹

L'AH est surtout indiqué pour le traitement des plis d'amertume (sillons et dépressions labio-mentonnières), des lèvres, des sillons naso-géniens ou des

cicatrices d'acné. Les autres zones devront être traitées par des produits plus adaptés.

1.2.4 Zones d'injection

Les marques du temps s'expriment sur le visage par une perte de l'élasticité de la peau, la perte de graisse sous cutanée et un remodelage de l'os et des tissus mous (muscles). L'AH, présent en grande quantité dans les peaux jeunes va progressivement disparaître de l'épiderme et perdre de sa qualité dans le derme (diminution de la longueur des chaînes, fixation plus forte aux structures tissulaires donc moins de mobilité). Ces facteurs sont aggravés par d'autres facteurs extrinsèques comme les rayons UV, la cigarette, l'alcool, le poids et l'état de santé général.

Au niveau de la partie inférieure de la face il existe:

- Les sillons naso-géniens ou rides nasolabiales (entre les joues, le nez et les lèvres),
- Les rides jugales,
- Les plis d'amertume ou « rides de la marionnette » au niveau du menton (plis labio-mentonniers),
- Au niveau des lèvres : les comblements des lignes verticales (lignes du sourire) et commissures ainsi que l'augmentation du volume labial peuvent être réalisés,

Le reste du visage est marqué par :

- Au niveau frontal: les rides frontales,
- Au niveau du regard : sourcils (asymétries, extrémité distale), pattes d'oie, cernes et intérieur de l'oeil (vallée des larmes)
- Au niveau de la glabella ou rides du lion (zone localisée entre les sourcils),
- Sur le nez (de légères corrections peuvent être effectuées),

Le cou peut aussi être traité au niveau des rides platysmales ou rides du collier ainsi qu'un remodelage du contour du visage et des joues et pommettes ainsi que le comblement des cicatrices d'acné.

Selon la profondeur des rides on peut distinguer :

- les ridules fines et discrètes qui se rejoignent avec le temps et partent dans plusieurs directions, elles répondent bien aux traitements par injections de comblement,
- les rides plus profondes qui sont associées à une contracture musculaire (rides d'expression) sont traitées par toxine botulique,
- les sillons (nasogéniens par exemple) qui sont bien traités par comblement
- les plis répondent mieux au lifting.⁶⁰



Figure 4 : Répartition des zones d'injection par AH

1.3 Techniques d'injection

1.3.1 Contre-indications au traitement

1.3.1.1 Contre-indications absolues

1. Contre indications absolues générales

- Les allergies vraies à l'AH : des tests sanguins chez des patients ayant présenté des réactions suite à une injection de Restylane® ou Hylaform® ont révélé la présence d'IgE spécifiques de l'AH ainsi que des anticorps anti AH⁶⁰
- Les allergies aux anesthésiques locaux (lidocaïne) présents dans les produits.
- Une grossesse ou allaitement impose également un report de séance. Un test de grossesse peut être prescrit en cas de doute.⁶⁰

2. Contre indications absolues locales ou locorégionales

- Les zones précédemment traitées par injection de produit non résorbable ne pourront pas être traitées, même plusieurs années auparavant. En effet, il existe un risque de déclenchement d'une réaction inflammatoire sur un granulome jusqu'ici quiescent et invisible et précédemment formé par le produit en place.⁶⁰
- Les poussées d'herpès évolutives à proximité (foyers actifs) imposent le report de la séance afin de ne pas disséminer le foyer.
- Les patients présentant des cicatrices chéloïdes ou hypertrophiques (surproduction de tissu conjonctif ou fibreux cicatriciel par les fibroblastes) ne pourront être traités dans cette zone. L'AH stimulant la production, l'effet serait inutile voire aggravant.
- Les micro-dermabrasions, peelings ou autres traitements dermatologiques de moins de 6 jours fragilisent trop la peau et gênent le massage après injection.⁶⁰
- Si le patient a déjà rapporté de graves réactions suite à des injections d'AH, aucune nouvelle injection ne devra être tentée.⁶³

1.3.1.2 Contre indications relatives

1. Contre indications relatives générales

- Toutes les maladies auto-immunes présentent un risque de mauvaise réaction à l'AH qui est un produit naturel et stimulant les réactions immunitaires (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, diabète insulino-dépendant auto-immun, polyarthrite rhumatoïde, thyroïdite d'Hashimoto, Maladie de Basedow, myxoedème primaire, maladie coeliaque, sclérodermie, lupus érythémateux, périartérite noueuse, spondylarthrite ankylosante). Des tests préalables doivent être réalisés.
- Les pathologies sanguines (hémophilie, anémie de Biermer) ou la prise de traitements anti-coagulants ou anti agrégants plaquettaires imposent la plus grande prudence quant au risque de saignement plus ou moins grave (hématome à hémorragie)
- Les pathologies granulomateuses de type Besnier Boeck Schaumann (BBS) augmentent le risque de formation de nouveaux granulomes sur le site d'injection.
- Les patients présentant un risque infectieux majeur (antécédents d'endocardite infectieuse, prothèse valvulaire ou cardiopathie congénitale cyanogène) ou immunodéprimés (pathologique ou médicamenteux) devront être protégés par un traitement antibiotique si le praticien estime malgré tout que l'utilité d'un traitements par injections dépasse le risque encouru chez de tels patients.
- Les maladies allergiques grave ou évolutives imposent des tests préalables afin d'éviter le déclenchement d'une nouvelle crise.
- Les antécédents esthétiques et psychologiques c'est à dire la peur et l'insatisfaction chroniques peuvent représenter des difficultés supplémentaires au traitement.

2. Contre indications relatives locales ou locorégionales

- La prise de corticoïdes topiques ou rétinoïdes anti-acné doit être interrompue pour le traitement.

- Des études ont montré que les patients susceptibles aux infections ou présentant des foyers infectieux chroniques dentaires ou sinusiens sont des patients à risque infectieux pour les interventions dans ces zones.¹⁹

1.3.1.3 Les contre-indications dues aux anesthésiques

L'anesthésie locale impose aussi des précautions dans le cadre de certaines pathologies ou traitements:⁶⁰

- chez un patient atteint de porphyrie, il ne faut pas utiliser d'amino-amides sauf l'aptocaïne, ou alors il faut utiliser des amino-esters en particulier la tétracaïne,
- les concentrations en vaso-constricteurs ne doivent pas dépasser 1/200 000 avec un maximum de trois carpules dans le cadre d'un traitement sous antidépresseurs tricycliques,
- dans le cadre d'un traitement par β -bloquants, les doses et concentrations en vaso-constricteurs doivent être les plus faibles possibles,
- la prise de cocaïne dans les 24 heures précédents l'anesthésie contre-indique formellement la prise de vaso-constricteurs.⁶⁸

1.3.2 La première consultation

Elle est primordiale, aucun acte en rapport avec l'injection ne doit être effectué au cours de cette séance. Elle a pour but d'analyser la demande du patient, d'expliquer le déroulement de l'opération, les retouches et délais entre injections ainsi que les risques encourus et les effets secondaires normaux et pathologiques.

La discussion est un élément fondamental du traitement, elle permet de rassurer et comprendre les attentes afin que tout malentendu soit évité. L'analyse psychologique est importante afin de cerner le patient et ses éventuelles réactions.

Après un questionnaire médical précis au cours duquel les contre-indications et les antécédents de traitements et de pathologies générales seront étudiés, il est indispensable de réaliser des photographies des zones à traiter. En effet, pour un traitement idéal et une bonne relation avec le patient, la comparaison entre les photographies avant/après permet d'apprécier le résultat et détecter d'éventuels

défauts, manques ou asymétries. Les clichés pris en cabinet seront plus objectifs que ceux pris à l'extérieur. Il est recommandé de prendre des clichés avant, juste après l'opération et plusieurs semaines post-opératoire.⁴⁷ Les photographies seront réalisées de face, de profil, $\frac{3}{4}$ droit et $\frac{3}{4}$ gauche.

Un examen clinique devra faire suite pour déterminer la localisation, la profondeur des sillons et l'épaisseur de la peau afin d'orienter à la fois le choix du produit et les doléances du patient.

Enfin, la signature d'un consentement éclairé est obligatoire pour des raisons évidentes.⁴⁷ Il faudra impérativement remettre au patient le consentement éclairé et le devis qui devront être signés pour la séance suivante après un délai obligatoire de réflexion de 15 jours. Un double sera conservé par chacun. Une maquette informative pourra être remise au patient pour appuyer l'échange verbal de cette consultation.

1.3.3 *La séance du double test*

Elle n'est pas obligatoire mais en cas de contre-indication relative il est préférable de s'assurer d'une bonne réaction.

Le *prick-test* consiste en une injection intradermique de 0,1 mL d'AH sur la face antérieure de l'avant-bras puis une nouvelle opération 15 jours plus tard est effectuée sur un autre site ; l'opérateur doit voir lui-même l'absence de réaction allergique à trois jours et un mois post-injection. Les deux tests négatifs sont les conditions indispensables au démarrage du traitement, qui pourra commencer six semaines après le début du test pour voir d'éventuelles réactions retardées.

Dans le cas d'un test positif (réaction cutanée inflammatoire), les injections d'AH seront définitivement contre-indiquées.

En 1999, la fabrication d'un AH avec une concentration de protéines très faible (13 à 17 µg/ml) a permis de rendre non obligatoire les tests dermiques avant son utilisation, cependant pour une plus grande sécurité elle est très fortement conseillée pour des patients à risque.²⁶



Figure 5 : Test intradermique de tolérance à l'AH positif, réaction inflammatoire après 8 semaines sur l'avant-bras⁴⁴

1.3.4 La séance d'injection

1.3.4.1 Choix du produit et du matériel

Les AH fortement réticulés ou lentement dégradables (associés au Dextran) sont peu indiqués pour les peaux minces ou au niveau des muqueuses et semi-muqueuses (lèvres). En effet, leur consistance moins fluide a plus de risque d'être visible et de former des nodules palpables ou visibles et des irrégularités (notamment autour de la bouche).⁶⁰

Ainsi, plus le matériau est visqueux et à grosses particules plus il sera indiqué pour les injections profondes (derme profond voire injection sus-périostée).⁷⁸

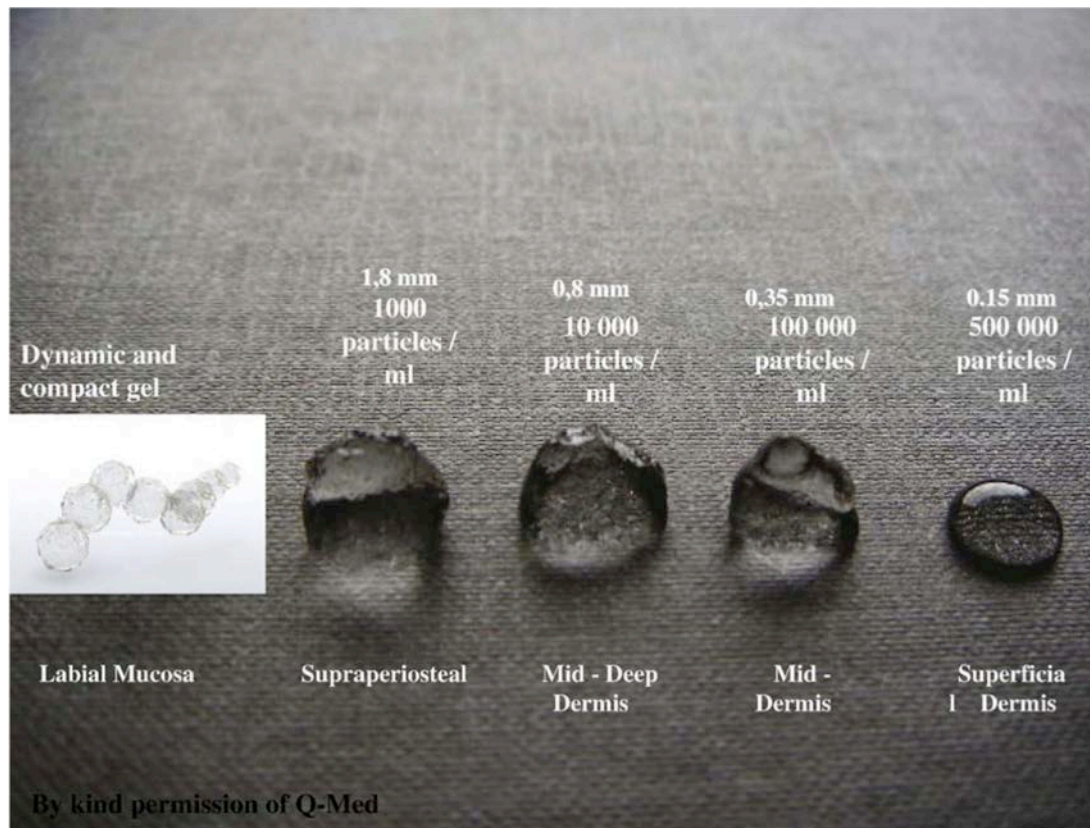


Figure 6 : Indications selon la profondeur d'injection⁶³

L'aiguille doit, de manière générale, être la plus fine possible pour limiter les douleurs pendant l'opération. Sa taille est fonction de la viscosité du matériau, plus le matériau a une viscosité élevée, plus l'aiguille devra être fine et de bonne résistance au flux. En général le calibre est de 27 à 30 Gauges. Souvent, l'utilisation d'une canule est préférée pour son effet moins traumatique.⁶⁰

La zone concernée ainsi que la profondeur du défaut vont conditionner le choix du produit :

- Hylaform gel® est préconisé lors du traitement des défauts moyens et pour l'augmentation du volume des lèvres,
- Hylaform plus® est préconisé pour les défauts moyens à plus importants et plis et rides de la face (sillons naso-géniens, lèvres, sillons d'amertume, commissure des lèvres),

- Restylane Fine® est utilisé pour les injections peu profondes, pour les rides superficielles,
- Restylane® est orienté vers les défauts moyens, rides plus profondes, au niveau des sillons nasogéniens, plis de la glabellle, augmentation du volume labial,
- Perlane® est indiqué pour les défauts plus profonds, lorsque l'on veut redessiner le contour de la face ou pour l'augmentation des lèvres,
- Captique® est plus utilisé pour les défauts superficiels, rides fines et minces,
- Juverderm 18 ® est indiqué pour les défauts superficiels (épiderme),
- Juvederm 24 ® est indiqué pour les défauts moyens (derme moyen),
- Juvederm 30 ® est indiqué pour les défauts profonds (derme profond et niveau suspériosté).

	AH non réticulé	AH peu réticulé	AH moyennement réticulé	AH fortement réticulé	AH volumateurs
Sillons naso-géniens			X	X	
Rides jugales (longues)			X		
Atrophie jugale				X	X
Rides et ridules labiales	X	X	X		
Rides et ridules jugales		X	X		
Contour des lèvres			X		
Volume des lèvres			X	X	
Commissures labiales			X	X	
Dépressions labiomentonnières			X	X	

*Tableau I : Choix du produit de comblement en fonction du site opératoire⁶⁰
(concernant les zones péri-buccales)*

1.3.4.2 Préparation

Le patient doit avoir une position optimale pour une meilleure ergonomie du praticien, un angle de 45° doit être préféré à une position en décubitus dorsal car la gravité peut modifier la zone et créer un risque d'erreur de correction. Un repose-tête permet de réduire les mouvements involontaires et stabiliser la tête.⁵¹

La première étape est un nettoyage soigneux du visage (démaquillage) et de la zone à traiter puis l'application d'une solution antibactérienne de type chlorhexidine.⁷⁸

Les lignes de correction devront être mises en valeur par un trait de marqueur ou crayon à maquillage.⁷⁸ Cette étape doit faire participer le patient en lui montrant à l'aide d'un miroir tout en lui précisant une dernière fois les limites et les attentes qu'il doit avoir ainsi que la différence entre le résultat immédiat et final.⁶⁰

1.3.4.3 Anesthésie

Dans la plupart des cas, la première étape est l'utilisation topique d'un anesthésique de surface en crème ou gel (EMLA® contenant de la lidocaïne à 2,5% et prilocaïne à 2,5%), application réalisée 1h avant l'opération.¹

Il est également possible d'ajouter directement au produit de comblement de la lidocaïne (Xylocaïne®) juste avant l'injection ou encore appliquer de la glace sur la zone à traiter (cryoanesthésie).⁷⁸

L'adrénaline retrouvée dans les anesthésiques aura pour inconvénient un risque de nécrose locale (injection trop rapide) et pour avantage l'effet de vasoconstriction qui réduira le saignement provoqué par l'injection et le risque d'ecchymoses.⁴⁷ Pour cette raison, la substance la plus utilisée est la xylocaïne® à 1% adrénalinée. Un produit moins froid à l'injection sera moins douloureux.⁶⁰

Dans les cas d'injections plus douloureuses (lèvres) il est plus approprié d'employer une technique plus profonde avec des anesthésies au niveau des troncs sous-orbitaire

et mentonnier éventuellement précédée d'une application d'anesthésique de surface aux points d'injection.

L'anesthésie du tronc sous-orbitaire est possible par voie transcutanée ou par voie intra-orale (au fond du vestibule en regard de 13 ou 23). La voie transcutanée est moins utilisée car plus douloureuse avec un risque d'hématome ou de trace de cicatrisation. La zone anesthésiée s'étend de l'hémi-lèvre supérieure à la portion interne de la paupière inférieure en passant par le sillon naso-génien et l'aile du nez homolatéraux.

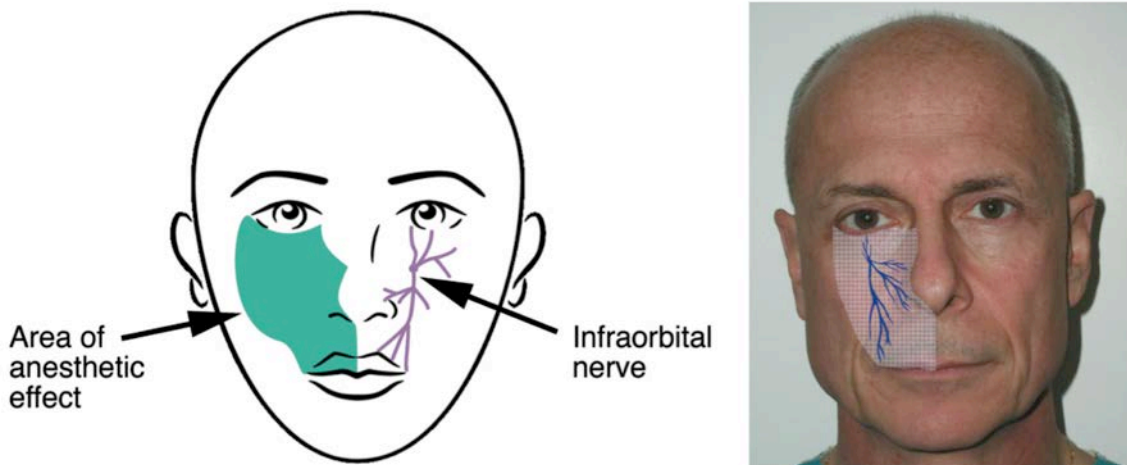


Figure 7 : Territoire d'innervation et anatomie du nerf infra-orbitaire⁴⁷

De la même façon l'anesthésie du tronc mentonnier peut être réalisée par voie transcutanée et intra orale (émergence du trou mentonnier en regard de 34 et 35 ou 44 et 45). L'hémi-lèvre inférieure et le menton seront alors anesthésiés.

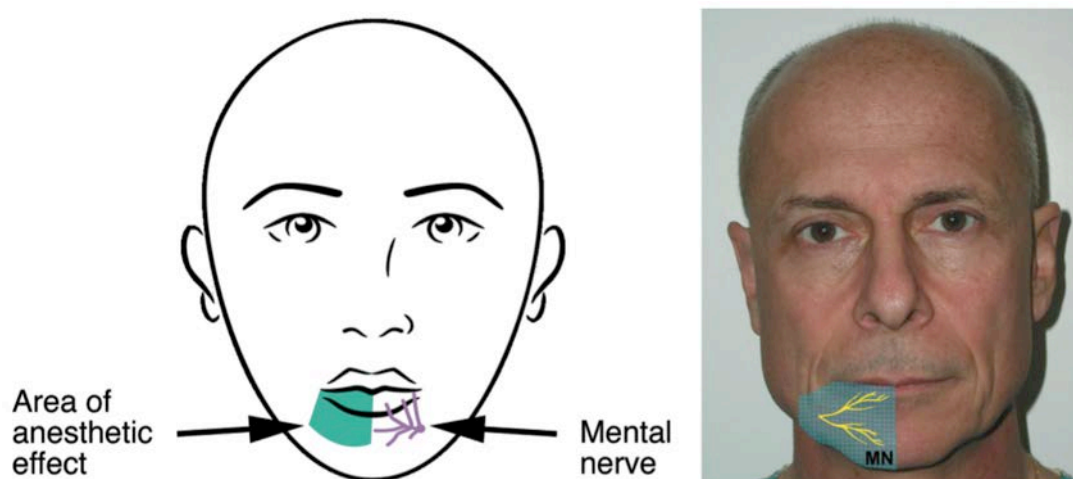


Figure 8 : Territoire d'innervation et anatomie du nerf mentonnier⁴⁷

1.3.4.4 Comblement

Chaque praticien, avec l'expérience va développer ses propres techniques et habitudes au fil des opérations de comblement. Des bases existent mais chaque acte doit avant tout être adapté à chaque type de patient, produit, défaut.

L'injection d'AH doit être réalisée dans le but de remplir le défaut de volume de façon complète mais sans excès. Toutes les injections doivent être réalisées en adaptant la quantité de produit injecté à la profondeur de la ride. En effet, les rides très superficielles nécessiteront une pénétration très superficielle (ridules, quelques millimètres), alors que d'autres nécessiteront des injections allant du derme moyen ou profond à la jonction derme-hypoderme (de 1,2 à 2,5 cm).

L'aiguille est introduite avec un angle allant de 30° à 90°. Dans tous les cas, la peau doit être maintenue tendue et l'aiguille insérée à la profondeur adaptée, l'injection se fera de façon très lente pour une répartition maximale du produit.⁶⁰

Il existe quatre techniques pour les injections :⁴⁷

- le passage linéaire rétrograde ou technique linéaire rétrotraçante: pénétration en un seul point, puis injection progressive en se retirant (lèvres, sillons naso-géniens). C'est la plus courante.
- la multipuncture: plusieurs points de pénétration suivant la ligne (rides légères, fines et superficielles). C'est la plus simple.
- l'injection en éventail (notamment pour les commissures et la région malaire).
- le quadrillage (hachures) pour les défauts plus importants (comme les plis d'amertume, commissures ou contour de la face).

1. Passage linéaire rétrograde

L'aiguille est insérée sur la longueur du sillon de manière à traverser le défaut (tunellisation) à la profondeur souhaitée, de manière assez angulée (30° à 45°) afin de remplir l'espace puis le produit est injecté lentement et graduellement, de façon continue jusqu'à remplissage de l'espace. Un massage énergique sera nécessaire pour bien répartir le matériau.⁷⁰

2. Multi poncture

L'aiguille est moins angulée (45° à 90°), une petite quantité de produit est injectée, le défaut se remplit peu à peu. Un blanchiment de la peau peut apparaître lorsque l'AH est injecté superficiellement. Puis la peau doit être massée vigoureusement afin de répartir le matériau. Une nouvelle injection pourra alors être réalisée en suivant le chemin choisi (le long de la ride).⁷⁰

3. L'injection en éventail

Elle est similaire à la technique du passage linéaire rétrograde, l'injection est tout aussi angulée mais la direction de l'aiguille va être modifiée de façon radiale, selon plusieurs axes, sans retirer l'aiguille. Cette technique est utilisée pour les défauts larges et mises en forme du contour du visage.⁷⁰

4. Le quadrillage

Il sera réalisé en série selon des lignes parallèles espacées de 5 à 10 mm puis d'autres lignes perpendiculaires à celles-ci, avec des injections du même type que le passage linéaire rétrograde.⁹ Cette technique est également utilisée pour les défauts larges et mises en forme du contour du visage.⁷⁰

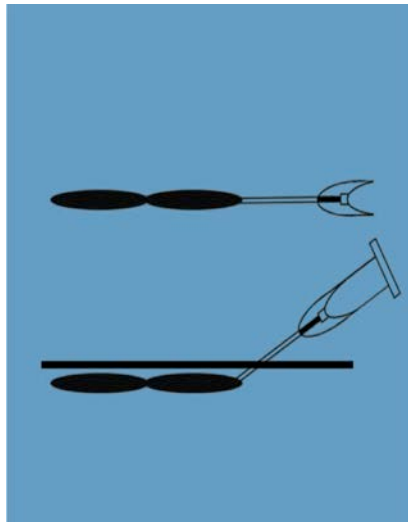


Figure 9 : Technique du passage linéaire rétrograde⁴⁷

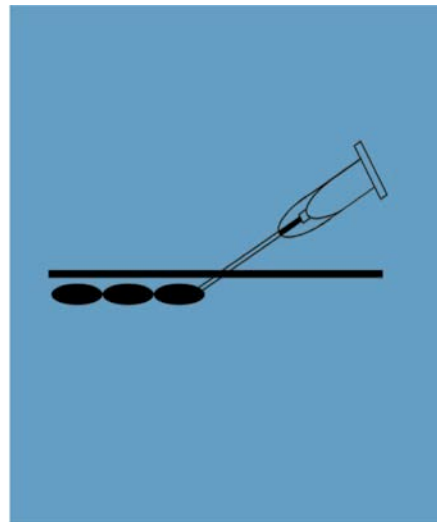


Figure 10 : Technique de la multiponcture⁴⁷

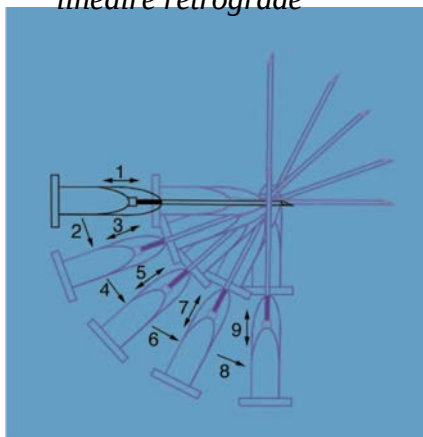


Figure 11 : Technique de l'éventail⁴⁷

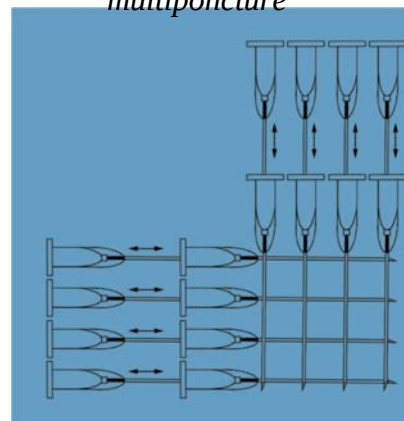


Figure 12 : Technique du quadrillage⁴⁷

1.3.4.5 *Fin de la séance*

La désinfection avec un antiseptique sur les zones injectées doit se faire immédiatement. L'opérateur devra appliquer une pression sur les points d'injection afin de stopper le saignement avec la compresse. Un massage de la zone permettra de bien répartir le matériau avec si nécessaire, l'application d'une crème hydratante. Un léger maquillage est autorisé et le patient doit repartir du cabinet avec un dépliant du produit injecté et son numéro de lot ainsi qu'un numéro pour joindre le praticien en cas d'urgence.⁶⁰

1.3.5 *La consultation de contrôle*

Elle est programmée trois à quatre semaines après la séance d'injection dans le but de vérifier le résultat et réaliser d'éventuelles retouches ou nouvelles injections en accord avec le patient.⁶⁰

2 Complications

Bien qu'une injection semble relativement simple et sécurisante lorsqu'elle est réalisée par un praticien expérimenté, des risques existent tant au niveau des propriétés du produit, du protocole que des réactions immunitaires et inflammatoires éventuelles.⁶⁵

En effet, la majeure partie des effets indésirables après l'injection d'un produit de comblement de type AH met en jeu des mécanismes inflammatoires. Même si aucune recherche n'a actuellement pu lier formellement une cause à chaque réaction, des facteurs ont été identifiés comme étant, seuls ou non, des déclencheurs possibles de la réaction :²¹

- des techniques d'injections traumatiques,
- des quantités trop importantes de produit reconnus comme des corps étrangers,
- la nature pro-inflammatoire et hygroscopique du produit,
- des interactions de l'AH avec les récepteurs CD44 des macrophages et cellules dendritiques locaux,
- la présence de résidus d'agents chimiques de réticulation reconnus par le système immunitaire,
- la présence de résidus bactériens ou des protéines aviaires reconnus par le système immunitaire.

2.1 Clinique

On peut diviser les réactions en trois catégories selon leur délai d'apparition : les réactions immédiates, semi-retardées et retardées.

2.1.1 Réactions observées selon les zones

Sillon naso-génien :

- saignements aux points d'injection
- érythème
- prurit
- gonflement
- induration
- oedème
- douleur
- ecchymoses

Commissures des lèvres, lèvres, sillons labiomentonnières, face inférieure :

- douleur
- gonflement
- ecchymoses
- possible réactivation du virus herpétique

Glabelle :

- érythème
- gonflement
- ecchymoses occasionnelles
- nécrose des tissus (embolisation d'un vaisseau)

Plis naso-jugaux, paupières supérieures et creux infra-orbitaires :

- érythème
- oedème
- accumulation de liquide
- bosses, irrégularités
- modification de la couleur de la peau
- ecchymoses
- gonflement malaire persistant (intervention au niveau des plis naso-jugaux)

- asymétrie
- cellulite

2.1.2 Réactions immédiates

Elles apparaissent dans les minutes qui suivent l'intervention et jusqu'à une semaine.⁶⁰

2.1.2.1 Surcorrections, sous-corrections et bosses

Des problèmes de reliefs ou bosses dus à une mauvaise répartition de matériau peuvent provoquer des défauts visibles et palpables en surface.

La cause est alors une surcorrection, ou une sous-correction ou encore une répartition inégale du matériau, qui va s'accumuler dans les couches superficielles. Plusieurs phénomènes peuvent alors être observés :

- des papules ou reliefs dus à l'accumulation d'AH concentré sur une zone, en superficie et mal réparti. Ils vont créer de petits boutons inesthétiques qui présentent le risque de persister s'ils ne se résorbent pas rapidement et former des granulomes à terme. On pourra observer une ou plusieurs papules,
- l'insuffisance de correction nécessitera une réintervention de 15 à 45 jours après la première injection,
- une asymétrie visible si les injections sont bilatérales ou éventuellement aggravées par l'effet de l'anesthésiant,
- une coloration bleuâtre à bleu-gris spécifique de l'AH va apparaître, il s'agit de l'effet Tyndall.⁶⁵

Il est important de savoir que les injections asymétriques au niveau du sillon nasogénien seront plus facilement atténuées grâce à l'importante mobilité des muscles de la région qui vont pousser et répartir le matériau naturellement.⁴⁷

L'effet Tyndall est caractérisé par un changement de couleur de la peau dans des

zones particulières comme le contour de l'oeil ou les zones à peau fine et fragile. Il est dû à une injection trop superficielle du produit dont les particules vont disperser la lumière bleue (longueur d'onde de 400 nm).³² La zone sera indolore.

Seul un cas de migration du produit a été rapporté par *Eversole* lors de l'injection d'AH au niveau de la lèvre inférieure. Des nodules asymptomatiques sont alors apparus dans le vestibule au niveau apical de 42 à 32. Un diagnostic différentiel avec une infection péri-apicale, un néoplasme mésenchymateux, un mucocèle ou une tumeur salivaire mineure a été établi.

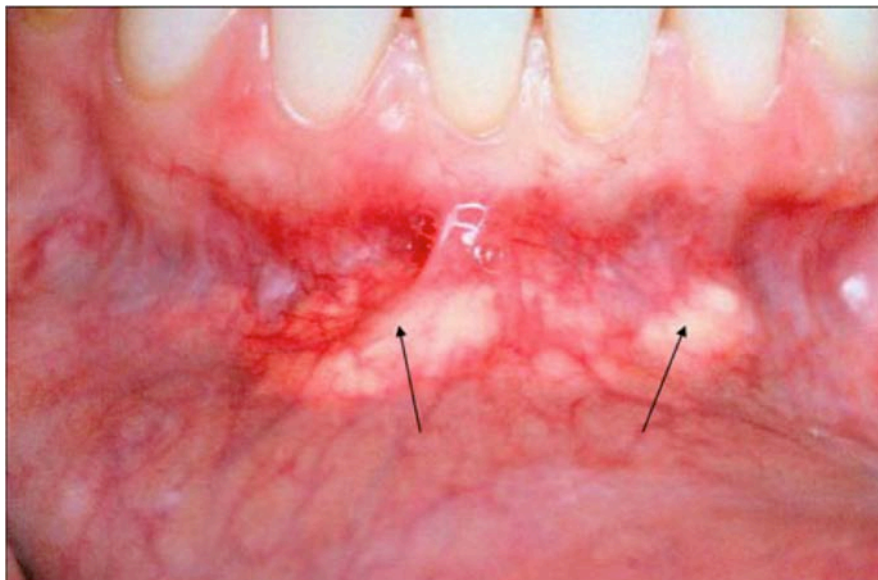


Figure 13 : Lésions nodulaires dans le vestibule labial après injection à l'AH²⁵

2.1.2.2 Douleur, sensibilité cutanée

Certains patients peuvent se plaindre d'une sensibilité accrue au niveau des zones d'injection ainsi que de légères démangeaisons (prurit). Cette réaction est évidemment normale notamment pour les peaux fines et sensibles, mais aussi selon la sensibilité personnelle. Le dialogue et la prévention tiennent une place essentielle pour que le patient ne soit pas surpris. Le praticien doit le rassurer en lui précisant que cette réaction est normale et de ne pas s'inquiéter sauf si elle persiste plus de dix

jours.⁶⁰

En 2008, une étude américaine de *Glogau et al.* A recensé une moyenne de 1 à 2 % de patients se plaignant de douleurs 72 heures après injection de solutions contenant des petites (400 µm) et grosses (1000 µm) particules.³⁰

2.1.2.3 Réactions inflammatoires : oedème, érythème, prurit

On observe des réactions de type rougeurs, oedèmes, prurits et douleurs le long du trajet d'injection, ces réactions s'atténuent en quelques jours.⁷⁸ Elles sont très fréquentes, dues aux propriétés hydrophiles et pro-inflammatoires de l'AH fragmenté de façon réactionnelle et sont transitoires.

En effet, l'AH sous forme de petites particules ayant un effet pro-inflammatoire, les réactions classiques de l'inflammation (*Rubor et Tumor cum Calore et Dolore*) vont apparaître localement dans les heures qui suivent dans la plupart des cas :

- un oedème dû à l'extravasation plasmatique au niveau des vaisseaux (fuite du plasma dans les tissus),
- de la chaleur due à l'oedème,
- des douleurs et démangeaisons (prurit) dues à la compression des tissus provoquée par l'oedème, elles sont rares.

L'effet va être proportionnel aux propriétés rhéologiques (hydrophiles) du produit ainsi qu'à l'importance du traumatisme engendré par l'acte qui entraîne également une réaction inflammatoire.^{3; 49} La littérature met en avant la possibilité d'une plus forte influence des techniques d'injection sur les réactions inflammatoires post-opératoires par rapport au choix même du produit. En effet, des techniques plus agressives comme l'injection en éventail, un débit d'injection rapide ou des volumes trop importants influenceraient négativement l'importance de ces réactions.^{23; 30}

Lors d'une étude américaine de 2008 réalisée par *Glogau et al.* il a été rapporté une moyenne de 4 % de réactions œdémateuses à 72 heures post-opératoires pour les AH à fines particules (400 µm) et de 6 % pour les AH à grosses particules (1000 µm).³⁰



Figure 14 : Érythèmes et réaction inflammatoire locale après injection d'AH au niveau nasogénien⁶



Figure 15 : Œdème et érythème immédiats après injections labiales d'AH²⁶

2.1.2.4 Hypersensibilité de type I

De rares cas d'angio-oedème ont été rapportés dans la littérature, phénomènes

apparus dans les heures suivant l'injection. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité aiguë ou de type I.⁵⁹

L'allergie est une réaction inflammatoire provoquée par le système immunitaire. Elle peut être reproduite et détectée lors des tests cutanés bien qu'il existe des réactions pseudo allergiques d'origine idiopathique. Il existerait des anticorps et des IgG anti AH comme des anticorps spécifiques des adjuvants (produits réticulants) ou encore des résidus protéiques retrouvés dans les produits de comblement à base d'AH.^{41; 49}

Le taux de réticulation de plus en plus important retrouvé dans les produits et les concentrations de plus en plus élevées sont corrélés aux réactions régulières d'hypersensibilité aux adjuvants.



Figure 16 : Œdème des lèvres et plis naso-géniens, 30 minutes après injection de JUVEDERM® Ultra 4, zone déjà traitée par AH 2 ans plus tôt sans effet indésirable⁷⁴

2.1.2.5 Lésion d'un vaisseau et risque de nécrose

Lors de l'intervention il est possible de léser un vaisseau à proximité par effraction directe avec l'aiguille, provoquant une fuite de sang dans les tissus environnants (hématome) ou extériorisée (hémorragie).

Il est possible d'observer des hématomes ponctiformes au niveau des points d'injection, notamment sur peau fine. Les patients sous traitement par anticoagulants et antiagrégants plaquettaires sont les plus sujets à ce phénomène.⁶⁰ De plus, la présence de lidocaïne dans certains produits aura un effet vasodilatateur, augmentant les saignements et donc le risque de propagation de l'hématome.³

Un risque hémorragique existe surtout dans les zones de passage de gros vaisseaux. Il est possible de léser un vaisseau avec l'aiguille, menant à l'apparition d'un hématome en nappe dans les heures qui suivent. Lorsqu'un vaisseau est touché une douleur aiguë est ressentie.

En 2008, une étude de *Glogau et al.* reporte l'ensemble des réactions post-opératoires ; les ecchymoses sont les réactions les plus couramment rencontrées avec une moyenne de 19 à 20 % dans le cadre de l'utilisation d'AH contenant des particules fines (400 µm) et 20 à 24 % pour les particules larges (1000 µm).³⁰

2.1.2.6 Nécrose par obstruction ou compression d'un vaisseau

Plus rarement, des cas de nécrose causés par une mauvaise injection ont été rapportés. Ils sont dus à une interruption mécanique de la vascularisation locale due:

- soit à l'injection du produit directement dans une veine ou une artère créant une embolie,
- soit à la compression de vaisseaux sanguins lors de l'injection d'une trop grande quantité de produit dans les tissus voisins qui aboutit à une occlusion et interrompt la circulation.

Cliniquement, une nécrose débute par une ecchymose avec douleur (si une veine est touchée) ou un blanchiment immédiat de la zone sans douleur ressentie (si l'artère est touchée). Dans les 2 à 3 jours qui suivent, la zone va devenir sombre puis noire. Une escarre de peau nécrotique dure et sèche se développe sur une zone inflammatoire sous-jacente, empêchant les phénomènes de granulation et de cicatrisation. C'est pour cette raison que la détersion de cette zone est indispensable à la reprise du processus de cicatrisation. La profondeur de la nécrose va augmenter le risque d'apparition de l'escarre et allonger le temps de guérison.²⁹

L'injection doit être fluide et la l'aiguille doit être retirée et réinsérée correctement en cas de retour de pression, signalant l'atteinte d'un vaisseau.

La glabelle est la zone la plus sensible face aux risques d'hématomes ou de nécrose due aux nombreux vaisseaux localisés dans la région. En effet, la vascularisation est très riche et composée de vaisseaux issus des artères supra trochléaire et supra orbitale. En dehors de ce système, la circulation collatérale est limitée. Ainsi, si l'artère est obstruée, l'irrigation deviendra très difficile et la nécrose s'installera.²⁹

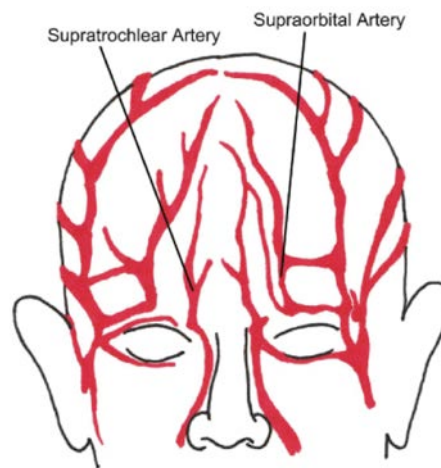


Figure 17 : Trajet des artères supra-trochléaires et supra-orbitales dans la région glabellaire²⁹

La joue est également une zone de passage de nombreux vaisseaux dont les artères faciale, faciale transverse, la branche buccale de l'artère maxillaire et les branches infra orbitales et zygomatiques de l'artère lacrymale. La veine faciale passe

également dans cette zone.³⁵

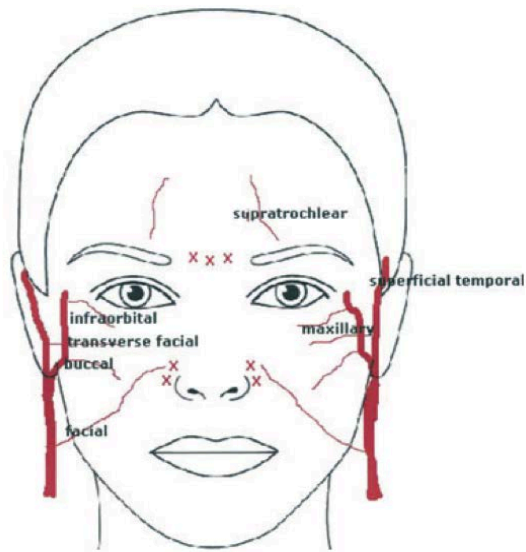


Figure 18 : Trajets artériels de la joue³²



Figure 19 : Nécrose de la joue droite 5 jours après injection de PERLANE® sur cicatrice d'acné (précédentes injections avec un autre produit de comblement)³⁵

L'examen clinique du patient montre sur un espace limité des escarres et un tissu nécrosé dans la portion centrale, l'espace s'étend jusqu'aux sillons naso-géniens et l'espace sous orbitaire.

2.1.2.7 Folliculite acnéiforme

Il est possible d'observer l'apparition de folliculites acnéiformes (inflammation des follicules pileux surtout à l'origine d'infection par *staphylococcus aureus* et *epidermitis* et ressemblant à l'acné vulgaire) à proximité du site d'injection. Ils sont surtout retrouvés dans le cas de peaux grasses (terrain sensible) et insuffisamment désinfectées avant l'opération.⁵⁹

2.1.2.8 Herpès

Des récurrences herpétiques dues à la réactivation du virus HSV1 ont été rapportées par effet de dissémination locorégionale du virus. Pour cette raison, aucune injection ne doit être pratiquée en cas de phase active et le questionnaire médical devra inclure cette question afin de mettre en place un éventuel traitement préventif.⁵⁹

2.1.3 Réactions semi retardées

Cette catégorie regroupe les effets apparus entre une et trois semaines post-opératoires.⁵⁹

2.1.3.1 Abscess infectieux

Un abcès peut apparaître dans le cas d'un défaut d'asepsie du matériel d'injection ou d'une mauvaise décontamination de la zone à injecter.⁶ Les infections notamment par *Staphylococcus aureus* (hôte commensal de la peau) apparaissent au départ comme une inflammation puis des signes cliniques établissent l'infection entre 8 et 12 jours après l'injection.⁷⁸

D'autres bactéries ont été mises en évidence lors d'injections de produits de comblement, comme *Propionibacterium acnes*, *Streptococcus oralis* ou *Staphylococci epidermitis* ainsi que des mycobactéries.¹⁰

Une autre hypothèse a été proposée par *Edwards* en 2006 quant à une infection bactérienne due à une infiltration de bactéries salivaires lors d'injections au niveau labial.²²



Figure 20 : Lésion kystique d'origine infectieuse, 2 semaines après injection²⁶



Figure 21 : Inflammation suite à une injection au niveau de la glabelle (A) 12 jours après, ulcérations de la surface de la zone avec réaction infectieuse (B)⁶⁶

2.1.3.2 *Abcès stérile*

Des abcès stériles ont été rapportés, dues à l'échec de la réponse inflammatoire aiguë. Il s'agit d'un début de réaction inflammatoire chronique de type granulomateuse, les abcès peuvent être drainés par légère incision ou se drainer seuls. La collection peut être de type purulent mais la culture se révèle négative.^{21; 69}

Les réactions inflammatoires classiques persistantes peuvent également être observées (érythèmes avec ou sans oedème, sensible et parfois important), elles apparaissent 12 à 24 heures après l'injection et persistent entre deux et sept jours.⁵⁹

2.1.3.3 *Pigmentation*

Des pigmentations bleues filiformes plus ou moins intenses le long de la ligne d'injection dues à l'AH sont également citées. Leur durée moyenne est de un à six mois. Leur localisation est préférentiellement au niveau de la région labio-

mentonnaire et du sillon naso-génien. Aucune ré-injection ne doit y être pratiquée avant disparition complète. ⁵⁹

2.1.3.4 Réaction chéloïdienne

Sur peau noire, on observe des cas de cicatrices chéloïdes qui correspondent à une cicatrisation trop importante formant un tissu fibreux en relief. Le diagnostic différentiel avec une lésion granulomateuse peut être établi à l'examen histologique sous réserve d'un accord du patient. ⁵⁹

2.1.4 Réactions retardées

Elles apparaissent de trois semaines à deux ans post-opératoires. ⁵⁹

2.1.4.1 Inflammation chronique

L'injection d'un produit au sein du derme qui se dégrade lentement peut entraîner une réponse inflammatoire de défense. De plus, un clivage réactionnel de l'AH en petites molécules va avoir un effet pro-inflammatoire supplémentaire.

Un érythème intense et induré peut être observé, dû à une inflammation non spécifique. Il peut être accompagné d'un oedème, de rougeurs ou d'un prurit. ¹⁹

Cette inflammation est dite non spécifique car elle est loco-régionale contrairement aux granulomes à corps étrangers qui sont des réactions localisées, formant des granulomes encapsulés. ⁵⁶

Ces phénomènes inflammatoires apparaissent tardivement et deviennent persistants ou intermittents. La prise d'alcool, l'exposition au soleil, l'exercice physique ou des épisodes de vasodilatation locale après l'injection sont des facteurs déclenchants possibles de ces phénomènes.



Figure 22 : Érythèmes persistants au niveau de la glabella et sillon naso-génien à 2 mois⁵

2.1.4.2 Granulomes à corps étrangers

Il s'agit d'une réaction locale inflammatoire. L'organisme met en place son système inflammatoire de défense suite à la reconnaissance d'un élément étranger.

Les nodules ou granulomes peuvent être froids, indurés et non fluctuants, au départ dus à la persistance de nodules de surcorrection (trop grosses quantités, trop superficiel, sites inadéquats). Dans d'autres cas ils sont profonds, invisibles mais détectables à la palpation, et peuvent subir des poussées oedémateuses inexplicables.⁷⁴ Ils peuvent être asymptomatiques ou associés à un érythème et des gonflements.¹⁹

Cliniquement, ces granulomes d'origine inflammatoire se distinguent des granulomes d'origine infectieuse par leur caractère non fluctuant à la palpation.⁴⁵

Il s'agit d'une réaction non immunologique, contrairement aux réactions d'hypersensibilité abordées plus tard, elle est déclenchée par l'activation des cellules inflammatoires à l'injection du produit, il n'y a pas d'antigène reconnu par le système immunitaire. C'est une réaction non spécifique.



Figure 23 : Apparition de nodules plusieurs semaines après injection d'AH⁵⁹

2.1.4.3 Hypersensibilité de type IV

Ces réactions sont l'expression du système de défense immunitaire engagé contre le produit. Cliniquement, elles sont sous la forme de pseudokystes ou de nodules, détectables à la palpation ou encore de lésions érythémato-nodulaires visibles à trois ou quatre semaines post-opératoire.⁷⁴ Un oedème facial apparaissant tardivement est également un des symptômes de cette réaction.³

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées plusieurs fois, souvent en réaction aux produits adjuvants à l'AH mais également dus à l'AH lui-même. En effet, il est avéré que cette hypersensibilité peut être dirigée contre un résidu protéique d'origine animale (AH extrait de crêtes de coq) ; or les mêmes réactions ont été observées contre des produits issus de fermentation bactérienne, il est donc possible qu'un risque équivalent existe pour ces deux types de produits.²⁸

Certains auteurs évoquent des effets indésirables après plusieurs séances d'injection sans aucune complication. Il est possible qu'un système de reconnaissance de

l'antigène se mette en place après les premiers contacts, constituant ainsi une réponse d'hypersensibilité déclenchée au injections suivantes.

La fréquence de ces réactions a été évaluée par *Matarasso* en 2006 à hauteur de 0,15 à 0,42 %. Cependant, cette valeur aurait diminué depuis 1999 avec une nette amélioration des procédés de purification.⁴⁸

2.1.5 Influences sur les effets indésirables

D'autres paramètres sont à prendre en compte dans l'apparition et la gestion de ces effets post opératoires, comme l'état psychologique et émotionnel du patient qui va différencier un ressenti d'un autre.

De plus, une relation patient-praticien saine va permettre un dialogue, une compréhension indispensables lors d'un traitement esthétique.

La « talkanesthesia » ou anesthésie par la parole permet de rassurer un patient angoissé en expliquant et en parlant calmement tout au long de l'intervention, un supplément d'anxiolytiques (ATARAX®) pourra être prescrit dans des cas extrêmes.

Un suivi à plusieurs semaines et plusieurs mois est bien évidemment indispensable pour le praticien mais également pour le patient qui se sentira suivi.⁵⁵

2.1.6 Complications dues à l'anesthésie

Des douleurs liées à un mauvais geste technique (infiltration trop rapide, solution trop froide, aiguille directement sur le tronc nerveux ou vasculaire) peuvent apparaître et un hématome peut apparaître en cas de lésion d'un vaisseau. Les échecs sont très rares pour les deux techniques employées et la réalisation est simple.

2.1.6.1 Anesthésie sous-orbitaire

Les anesthésies sous orbitaires peuvent provoquer un gonflement de la paupière inférieure, des ecchymoses et une asymétrie faciale ainsi qu'un gonflement de la

lèvre supérieure. Il faut bien prévenir le patient du risque et des sensations de montée de l'anesthésie jusque sous l'oeil.⁴⁷

2.1.6.2 Anesthésie du tronc mentonnier

Les anesthésies du tronc mentonnier peuvent provoquer une asymétrie et un gonflement transitoires de la lèvre inférieure. Ces réactions sont transitoires, il faut donc rassurer le patient sur ce fait.⁴⁷

2.2 Anatomo-pathologie

2.2.1 Réactions immédiates

2.2.1.1 Réactions inflammatoires

Deux hypothèses s'opposent lors de l'apparition de ces réactions : l'inflammation est provoquée par une interaction entre les récepteurs CD44 et les cellules responsables des défenses immunitaires (mastocytes et leucocytes sanguins) soit au contraire, c'est l'inflammation qui augmente l'expression des récepteurs CD44 qui vont entretenir à leur tour l'inflammation.⁷⁴

L'inflammation aiguë est caractérisée par trois phases d'évolution :

- la phase vasculaire qui comprend une vasoconstriction réflexe locale suivie d'une vasodilatation des petits et moyens vaisseaux, la viscosité du sang va augmenter et les leucocytes vont migrer hors des vaisseaux par un phénomène de diapédèse. C'est à ce moment que se produisent les effets d'augmentation locale de la perméabilité vasculaire avec transsudation plasmatique et œdème.⁴⁵

- la phase cellulaire commence alors hors des vaisseaux : les leucocytes (polynucléaires neutrophiles puis macrophages) vont éliminer l'allergène par phagocytose et libération d'enzymes hydrolytiques puis élimination des débris cellulaires et tissulaires par les macrophages. La

vasodilatation permettra une élimination plus rapide de ces débris par la voie sanguine.

- la phase de résolution où les cellules responsables de l'inflammation vont être détruites par phagocytose et ainsi faire disparaître tout signe inflammatoire. Le tissu conjonctif sera alors réparé et aucune séquelle n'apparaîtra.⁵

Lors de l'inflammation provoquée par l'injection et la mise en place d'un élément étranger, le processus initial d'augmentation locale des cytokines proinflammatoires entraîne la migration des cellules de l'inflammation (notamment les polynucléaires neutrophiles), des fibroblastes et des cellules endothéliales (pour la néo-angiogenèse). De plus, il a été observé une augmentation de la production locale des récepteurs CD44 et des enzymes HYAL ; ainsi l'obtention d'AH de bas poids moléculaire en grande quantité va activer les macrophages par CD44 qui secrèteront les facteurs de l'inflammation TNF- α , IGF-1, IL-8 et IL-1 β . L'ajout de chaînes longues d'AH par l'intermédiaire du produit injecté qui seront clivées ensuite pourrait alors augmenter cet effet et ainsi l'inflammation serait augmentée.⁷²

Enfin, les propriétés hygroscopiques du produit vont provoquer l'augmentation de la rétention locale d'eau, augmentant également l'oedème.⁷⁸

2.2.1.2 *Hypersensibilité de type I*

Cette réaction immédiate aiguë peut être dirigée contre l'AH en lui-même selon certains auteurs ou contre des produits protéiques retrouvés ou encore contre les produits réticulants résiduels. Ce sont les allergènes.⁴¹

Dans les minutes qui suivent l'injection, la présence du produit va activer des IgE reconnaissant l'AH ou ses adjuvants. Il va alors se former un complexe IgE-allergène qui va se fixer sur les récepteurs spécifiques des mastocytes (cellules résidentes tissulaires) et basophiles (cellules sanguines circulantes) par leur fragment Fc. Les mastocytes activés vont libérer les substances vaso-actives stockées dans leurs granules :

- l'histamine et la sérotonine auront une action immédiate (vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire)
- les cytokines ensuite vont être responsables de la différenciation et du recrutement cellulaire en produisant IL-3 (recrutement d'autres mastocytes et basophiles pour entretenir l'inflammation), IL-4 (synthèse d'autres IgE) et IL-5 (recrutement de polynucléaires éosinophiles qui vont dégrader l'épithélium).⁵⁸

Cette réaction d'hypersensibilité peut être innée ou acquise lors d'un précédent contact avec l'allergène, c'est pourquoi un *prick-test* négatif ne protège pas forcément d'une réaction indésirable lors des injections suivantes. De même, des cas ont été rapportés avec des solutions d'AH d'origine animale (hypothèse de résidus aviaires) mais aussi dans des produits issus de fermentation bactérienne (résidus bactériens ou adjuvants).⁵⁶

Leonhardt et al. évoque une autre hypothèse qui repose sur un effet direct de l'AH qui, clivé en petites molécules suite à l'inflammation locale, va se fixer sur les récepteurs CD44 des cellules mastocytaires résidentes, qui vont recruter d'autres mastocytes en masse, provoquant un oedème généralisé.⁴¹

2.2.1.3 Nécrose

La nécrose est due à une absence d'irrigation des tissus suite à la lésion d'un vaisseau ou à sa compression par le produit.³

La zone lésée va être formée en surface d'une couche d'épiderme nécrosé. Sous cette couche, un tissu inflammatoire (tissu de granulation) va ré-épithélialiser la zone et maturer la cicatrice.²⁹

2.2.2 Réactions semi-retardées

2.2.2.1 Abscesses infectieuses

Dans les premiers temps suivant l'injection, les signes sont ceux d'une inflammation, ils sont donc peu différenciables. Puis l'apparition d'un abcès permet d'orienter le diagnostic vers une étiologie infectieuse.

Lors de l'analyse des lésions dues à une infection, la découverte de la présence d'un biofilm a permis la compréhension de nombreux mécanismes. Le biofilm est une agrégation complexe de microorganismes qui sécrètent une matrice extra-cellulaire adhérente et protectrice, qui se développent et s'entraident et augmentent leur résistance aux antibiotiques. Ce dernier pourrait jouer un rôle sur les hyaluronidases en les activant. Celles-ci vont cliver les molécules d'AH en formant de petites chaînes qui se fixent aux récepteurs CD44 permettant la liaison et la communication entre les bactéries. Parmi les messages transmis le passage à l'état de quiescence va permettre d'augmenter la résistance aux traitements antibiotiques. Les longues chaînes d'AH sécrétées directement par les bactéries auront également un rôle structurel au niveau de la matrice extra-cellulaire. Ces particularités expliquent la difficulté d'isoler une bactérie particulière responsable de l'infection d'où la difficulté de réaliser des antibiogrammes rapidement. En effet, en cas d'apparition d'un nodule d'origine inconnue et dont l'analyse bactérienne par culture ne donne pas de résultat probant, des corticoïdes locaux sont employés en première intention ; dans le cas contraire les antibiotiques sont indiqués et à choisir selon l'antibiogramme. Un traumatisme sur un site injecté précédemment, une manipulation ou une nouvelle injection peuvent réactiver un biofilm en quiescence.^{52; 74}

Le cas d'une infection par *Staphylococcus aureus*, bactérie commensale de la peau, a permis d'observer au microscope après 8 à 12 jours la présence de macrophages ainsi que des cellules géantes multinucléées et granulocytes polynucléaires dus à la réaction inflammatoire accompagnant l'infection.⁷⁸

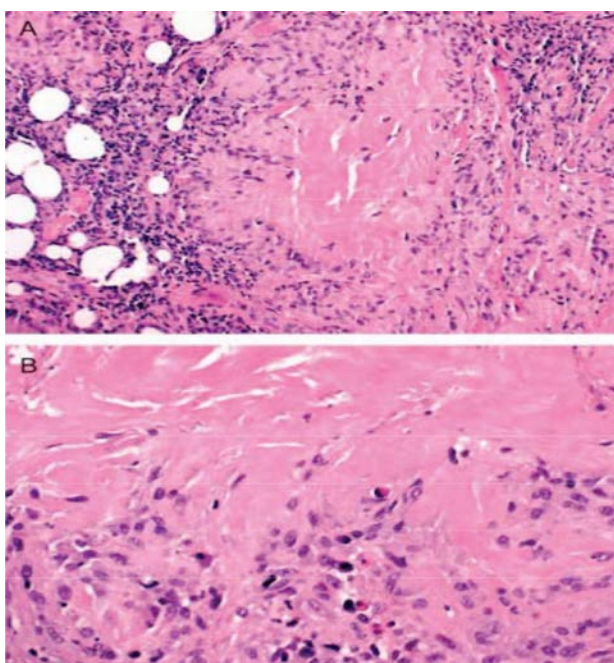


Figure 24 : Dépôt extracellulaire d'AH (RESTYLANE®) avec cellules géantes multi-nucléées en périphérie et granulocytes (coloration hématoxyline et éosine)⁷⁸

Il a également été mis en évidence que les patients présentant une sinusite chronique, des problèmes dentaires chroniques ou autre infection locale chronique ont plus tendance à développer une infection dans l'espace proche (espace péri-orbital ou centre face).⁵² La cause probable étant une dissémination des agents infectieux présents à proximité au moment des injections.

2.2.2.2 Abscès stérile

Les phénomènes inflammatoires perdurent par persistance du produit et par échec de l'inflammation aiguë. Le phénomène devient emmuré, suivi de la formation d'abcès stériles, définis par un processus d'inflammation aiguë caractérisé par une collection localisée de neutrophiles morts ou mourants entourant un corps étranger.²¹

2.2.2.3 Réaction chéloïdienne

Les réactions chéloïdiennes correspondent à une réaction de cicatrisation anormale avec suractivation des fibroblastes impliqués dans les phénomènes de cicatrisation, et surproduction de fibres de collagène dans le derme.

2.2.3 Réactions retardées

2.2.3.1 Inflammation chronique

La persistance de l'allergène provoque une réaction d'inflammation chronique. Il s'agit d'un échec de l'inflammation aiguë qui va avoir des conséquences tissulaires sur le site :

- les phases vasculaires et cellulaires coexistent en permanence,
- les macrophages ont un rôle plus important que les polynucléaires contrairement à l'inflammation aiguë,
- les lymphocytes T et cellules plasmatiques s'infiltrent dans les tissus,
- la phase de cicatrisation fait intervenir des fibroblastes car le tissu conjonctif détruit est remplacé par un tissu fibro-inflammatoire cicatriciel différent du tissu conjonctif initial (capsule de collagène ou tissu de granulation).^{21; 44}

De plus, il a été démontré que les petites chaînes d'AH pouvaient stimuler la production de chimiokines induisant le recrutement de cellules inflammatoires infiltrées localement. La réaction inflammatoire entraînerait donc le clivage des chaînes longues par les hyaluronidases, permettant une potentialisation du phénomène.⁵⁹

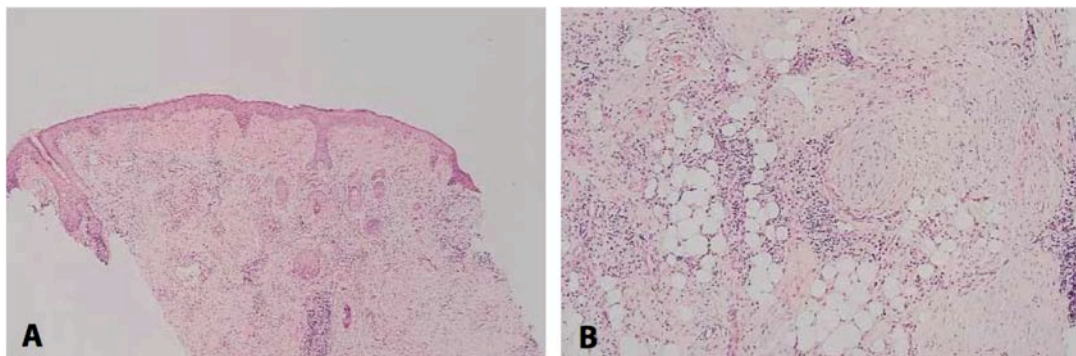


Figure 25 : Infiltrat lymphocytaire et cellules plasmatiques sur une biopsie de peau enflammée 6 semaines après injection d'HYLAFORM®⁴⁴

L'observation microscopique des tissus révèle dans ce cas un épiderme sain mais des modifications du derme et de la graisse sous cutanée sont mises en évidence :

- les couches supérieures du derme présentent des lésions dites actiniques généralement causées par l'agression des rayons du soleil qui se caractérisent par une dégénération des fibres élastiques (fonction anormale des fibroblastes)
- les couches moyennes et profondes sont infiltrées par des cellules plasmatiques, macrophages dispersés et lymphocytes T ainsi qu'une formation fibreuse réactionnelle surtout dans les couches profondes.⁴⁴

2.2.3.2 Granulome à corps étranger

Les granulomes sont classés histologiquement par Duranti selon quatre grades :

- Grade 1 : réaction inflammatoire légère avec peu de cellules inflammatoires (lymphocytes, macrophages et polynucléaires neutrophiles et éosinophiles)
- Grade 2 : réaction inflammatoire vraie avec quelques cellules géantes multinucléées
- Grade 3 : cellules géantes multinucléées plus nombreuses, lymphocytes et tissu fibreux avec cellules inflammatoires
- Grade 4 : kyste (granulome encapsulé) contenant le corps étranger.⁴⁵

Ces grades correspondent aux étapes d'évolution de la réaction normale des tissus à l'encontre d'un élément étranger qui sera encerclé afin de l'isoler pour faciliter son élimination.

Les cellules phagocytaires (histiocytes) sont alors mises en jeu en première ligne de défense.⁵⁹ Les histiocytes issus des monocytes locaux vont se différencier en macrophages ou en cellules épithélioïdes dont le type va devenir dominant. Les molécules de plus de 5 µm nécessiteront la présence de cellules géantes après fusion des macrophages et les particules de 15 à 20 µm ne pourront pas être phagocytées. Il est important de savoir que, selon certaines recherches, les particules hydrophiles comme l'AH ont moins tendance à être phagocytées par rapport à d'autres produits. De même, la réticulation et l'augmentation de la concentration auraient un effet inhibiteur sur la phagocytose, grâce à l'accès moins rapide des cellules phagocytaires.^{3; 17}

Ainsi, l'échec de la phagocytose des particules de plus de 20 µm va entraîner la formation d'un granulome à corps étranger avec une agrégation de macrophages actifs et de cellules géantes, entourés d'un infiltrat de lymphocytes T sécrétant des cytokines dont TNF- α , IFN- γ et IL-12, responsables de l'activation d'autres macrophages et des phénomènes inflammatoires. Éventuellement, un tissu fibreux peut se former en périphérie. Des polynucléaires éosinophiles ont également été retrouvés en périphérie et au centre du granulome.³

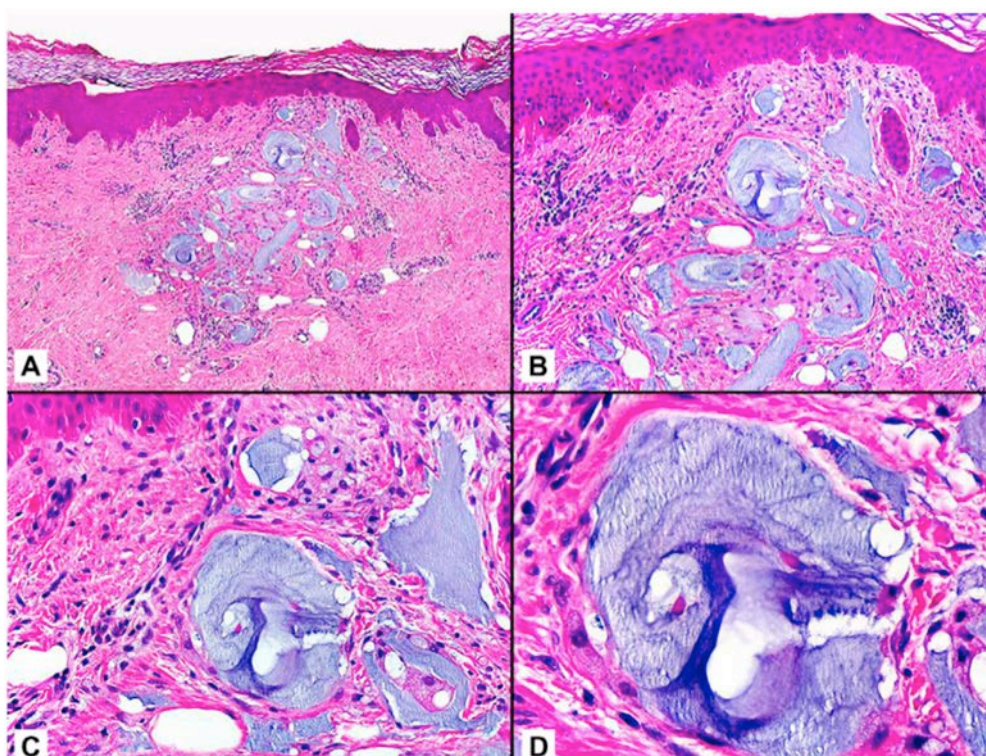


Figure 26 : Étude histologique d'un granulome à corps étranger après injection d'AH, présence de cellules géantes multinucléées et d'une matrice extracellulaire amorphe correspondant à l'AH⁶²

Une étude histologique de *Lemperle*® a également mis en évidence ce type de réaction avec *Restylane*®. Des macrophages et cellules géantes multinucléées ont été détectées à 3 mois post-opératoire, avec persistance de certaines à 6 mois. À 9 mois, aucune trace de ces cellules n'a été retrouvée.⁴⁰

2.2.3.3 Hypersensibilité de type IV

Il est possible dans les réactions retardées (poussées œdémateuses spontanées après plus d'un mois sur un nodule profond) qu'un fragment d'AH ou un résidu protéique bactérien non dégradé déclenche une réaction d'hypersensibilité.¹¹ Ces derniers seront alors reconnus lors d'un prochain contact comme un allergène; ainsi, il est probable que des injections répétées puissent à terme provoquer une réaction de défense de l'organisme qui gardera en mémoire ce contact pour déclencher une réaction d'hypersensibilité ensuite.^{56; 74}

- L'hypersensibilité retardée ou de type IV est basée sur une réponse à médiation cellulaire.
- Lors d'un premier contact, les cellules de Langerhans vont créer un complexe majeur d'histocompatibilité avec l'antigène. Ils vont prendre en charge l'agent sensibilisant ou haptène et migrer vers les organes lymphoïdes secondaires.
- Des lymphocytes T effecteurs spécifiques de l'antigène seront alors mis en place dans les tissus lymphoïdes, par prolifération et différenciation de lymphocytes T naïfs.
- Lors du contact suivant, les cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques, macrophages et lymphocytes B) vont présenter l'antigène aux lymphocytes T auxiliaires spécifiques. Ceux-ci vont sécréter l'IL-2, activant leur prolifération et leur différenciation en lymphocytes T effecteurs (phénotype Th1) dans les organes lymphoïdes secondaires.
- Puis les lymphocytes activés vont migrer vers le tissu cible où est localisé l'allergène, cette migration est favorisée par les facteurs chimiotactiques solubles sécrétés au niveau du site inflammatoire.
- Les lymphocytes activés vont alors sécréter des lymphokines, entraînant un premier afflux de polynucléaires neutrophiles, puis des cytokines chimiotactiques et activatrices de macrophages et cellules de Langerhans.
- Les macrophages vont fusionner et former des cellules géantes de Langhans. L'ensemble formera un granulome épithélioïde et gigantomacrophagocytique.⁷⁷

2.3 Conduite à tenir

2.3.1 Les hyaluronidases de synthèse

Les hyaluronidases sont très souvent utilisées dans la correction des défauts de répartition de l'HA, par injection locale. Elles vont alors dégrader le produit plus rapidement que la façon naturelle.⁵⁵

La solution de hyaluronidases va provoquer une dépolymérisation par clivage des chaînes d'AH (au niveau des liaisons glycosidiques) ce qui va diminuer considérablement le volume des nodules et papules ainsi que la viscosité et le produit sera plus facilement éliminé par un passage plus rapide à travers la paroi conjonctive.³⁶ Cependant des réactions allergiques existent (immédiates, semi-retardées et retardées), il est donc conseillé dans la littérature de reprendre le questionnaire à la recherche d'une hypersensibilité et de réaliser un test intradermique préalable.⁶⁰ Cependant, l'usage d'anti-histaminiques peut être exceptionnellement envisagé pour une utilisation sereine chez des patients présentant un terrain atopique.

Des préparations peuvent être obtenues en pharmacie, il existe deux types de présentation :

- VITRASE® (ISTA Pharmaceuticals, Irvine, California) se présente sous forme d'ampoule à usage unique contenant 75 unités de hyaluronidases avec lidocaïne et adrénaline. En général 20 à 30 unités sont suffisantes pour l'utilisation. VITRASE® est d'origine ovine (mouton). Un *prick-test* existe par injection intradermique de 3 unités, une réaction apparaît sous forme de papule et démangeaisons après 5 minutes si le test est positif.

- il est possible de trouver en pharmacie une solution de hyaluronidases sous une autre présentation avec une concentration plus importante à diluer soi-même selon les besoins (de 50 à 300 unités par ml)²⁹

- en France, DESINFILTRAL® est commercialisé hors autorisation de mise sur le marché officielle, aucun produit n'a pour le moment cette validation.³⁶

Des interactions médicamenteuses à éviter sont citées dans les précautions d'emploi avec le furosémide, les benzodiazépines et l'hydantoïne.³⁶

2.3.2 Réactions immédiates

Ces réactions sont très souvent transitoires et le temps est souvent la solution. Si le patient est anxieux, il est important de le préciser, plusieurs fois si nécessaire.

2.3.2.1 Surcorrections, sous-corrections et bosses

Lors d'une répartition irrégulière de matériau, une sur-correction ou une sous-correction menant à l'apparition de papules, un massage ferme de la zone et un écrasement du produit entre deux doigts permet de disperser le matériau en excès et aplatir ainsi les zones concernées.⁶⁵ La disparition se fera alors spontanément de façon plus ou moins lente.⁶⁰

Une tache bleue due à l'effet Tyndall doit être massée, avec éventuellement une ré-aspiration du gel s'il apparaît dans les premiers jours. Si l'apparition est plus tardive, seuls l'abstention ou une intervention par injection de hyaluronidases seront à choisir en fonction de l'aspect esthétique plus ou moins gênant.^{47; 63}

Parfois, le traitement d'une accumulation de produit au niveau de la lèvre supérieure peut être réalisé par incision et drainage direct du produit en excès.



Figure 27 : Incision et drainage d'un excès de produit sur la lèvre supérieure⁴⁷

La sous-correction est préférable notamment avec les produits les plus réticulés car ils auront tendance à former des paquets formant des bosses visibles à la surface. Il vaut mieux ré-intervenir pour compléter la sous-correction qu'attendre une résorption du produit en cas de surcorrection.⁵⁹

2.3.2.2 Douleurs, sensibilité cutanée

Cette réaction post-opératoire au niveau du site d'injection est tout à fait physiologique et peut être soulagée par des antalgiques de type ibuprofène 200 mg, un à deux comprimés toutes les six heures et l'application locale d'un glaçon.⁵⁹ Les sensibilités au niveau de la lèvre sont plus persistantes dues aux nombreuses terminaisons nerveuses locales.⁶³

2.3.2.3 Réactions inflammatoires : œdème, érythème, prurit

Dans les cas de complications mineures, l'abstention avec surveillance s'impose car dans la plupart des cas, un érythème se résorbe en quelques heures, un œdème en deux à trois jours et une contusion en cinq à dix jours.⁷⁸

Une prescription de corticoïdes locaux de type diprosone en pommade pourra être réalisée pour accélérer la disparition des symptômes. La durée moyenne sera de 8 jours.⁶⁰

Il peut être instauré un traitement anti-inflammatoire oral (prednisone posologie 1 mg/Kg/j pendant deux jours puis décroissance les trois jours suivants) et un traitement antihistaminique oral (desloratadine, 10 mg/j pendant 15 jours, traitement de l'urticaire).⁷⁴

Les réactions inflammatoires peuvent aussi être atténuées par application de glace après l'intervention.⁵⁵

Certains auteurs comme *Park* préconisent une intervention par injection de hyaluronidases au niveau du site afin de réduire la quantité d'AH après avoir écarté les risques d'allergie à ce produit.⁵⁵ Cependant, un nouveau geste invasif semble plus délétère pour les tissus, quelques jours suffisent le plus souvent et cette solution devrait être employée en dernier recours.

2.3.2.4 *Hypersensibilité de type I*

Les réactions plus importantes de type angio-œdème immédiat après injection seront traitées en urgence par injection d'adrénaline 1 mg/ml dans 10 ml de sérum physiologique et dexaméthasone 8 mg en intramusculaire. Un traitement par prednisone pendant six jours à commencer le lendemain matin est préconisé par certains auteurs afin de réduire l'œdème et les rougeurs résiduels. Il sera dégressif en débutant par 60 mg les deux premiers jours puis 40 mg les deux jours suivants et enfin 20 mg et 10 mg pour les deux derniers jours.⁴¹ Dans tous les cas un suivi hospitalier durant 48 heures est nécessaire afin de contrer tout effet de rebond.

Dans des cas encore plus graves où l'on peut observer des lésions urticaires et purpuriques avec lymphadénopathie et arthrite périphérique (réaction générale), un traitement prednisone plus long est conseillé, à hauteur de 1 mg/kg/jour pendant huit semaines.²

2.3.2.5 *Lésion d'un vaisseau et risque de nécrose*

Dans le cas de la lésion d'un vaisseau à proximité, toute injection doit être arrêtée. L'opérateur doit ensuite appliquer des compresses froides en comprimant la plaie. Le but est de provoquer une vasoconstriction afin d'arrêter le saignement et limiter l'étendue de l'hématome.

Les ecchymoses peuvent durer jusqu'à plusieurs semaines notamment si elles sont localisées sur une grande partie du visage.⁷⁸

Une prise d'arnica est conseillée par certains auteurs dans cette situation pour accélérer la disparition de l'hématome.⁶⁰ Or une étude de *Seely et al.* en 2006 a démontré que l'effet de l'arnica sous forme homéopathique était peu satisfaisant tant du point de vue de l'étendue qu'au niveau de la fréquence d'apparition.⁶⁷ Seule la forme en gel à 20 % semble avoir un effet positif sur la vitesse de résorption.⁴²

2.3.2.6 Nécrose par obstruction ou compression d'un vaisseau

Pour limiter les risques de nécrose, il est nécessaire de:

- aspirer avec la seringue juste avant d'injecter (l'absence de sang assure la position hors d'un vaisseau)
- injecter en superficie et de façon médiane au niveau de la glabella afin d'éviter les trajets artériels
- éviter d'injecter trop de produit pour ne pas comprimer les vaisseaux²⁹

Un protocole a été instauré par *Glaich et al.* en 2006 face à une forte probabilité d'apparition d'une nécrose au niveau de la glabella :

- arrêter l'injection immédiatement,
- masser la zone concernée,
- appliquer une gaze imbibée d'eau chaude afin de provoquer une vasodilatation,
- appliquer de la trinitrine en pommade (sur la zone et 3 cm autour) avec un applicateur (vasodilatation)
- recommencer l'application toutes les 12h jusqu'à amélioration clinique.

Les premiers gestes doivent être réalisés le plus rapidement possible afin de prévenir une évolution vers la nécrose locale.¹⁵ En France, l'utilisation de trinitrine dans ce cas semble relativement disproportionnée par rapport à son indication initiale. Souvent, la circulation revient et une trace bleuâtre avec une douleur sourde va persister quelque temps, à la manière d'une ecchymose.⁵⁵

Si aucune amélioration n'apparaît, il est indiqué :

- d'injecter 75 unités de hyaluronidases (préparation en pharmacie ou *Vitraxe*) avec 1,5cm³ de lidocaïne à 0,5% dans les zone en excès d'AH. Une amélioration doit être visible dans les 24 heures.
- Une autre solution est également possible :
- d'injecter de l'héparine de bas poids moléculaire, 5000 UI par jour ou Lovenox sous-cutané 30 mg toutes les 12 heures ou 40 mg toutes les

24 heures jusqu'à apparition de signes visibles de guérison (maximum 14 jours). Varier les points d'injection.

Pour entretenir les escarres au quotidien et limiter la cicatrice résiduelle le patient devra :

- rincer la plaie avec du sérum physiologique,
- maintenir la peau humide avec des pommades adaptées de type Biafine® (évite les « croutes »),
- recouvrir la zone avec un pansement simple (protection contre les infections),

Si une cicatrice persiste après 3 mois, il pourra être envisagé en dernier recours par dermabrasion, une révision chirurgicale ou une réinjection de produits de comblement pour corriger le relief. Le délai de 3 mois est le délai minimal de maturation de la cicatrice et de rétablissement d'une circulation sanguine.²⁹



Figure 28 : Persistance d'une cicatrice après nécrose à 5 mois et demi (traitement antibiotique par céphalosporine et clindamycine puis amoxicilline et acide clavulanique et antiviral par aciclovir)³⁵

2.3.2.7 *Follicule acnéiforme*

Les follicules acnéiformes ont une durée moyenne d'apparition de 5 à 7 jours et seront traités par application d'antiseptiques locaux de type erythromicine 2 % deux fois par jour en application locale jusqu'à disparition.⁶⁰

2.3.2.8 *Herpès*

En cas de signalement d'antécédents d'infection à l'HSV-1, la prise d'antiviral en prophylaxie permet de limiter le risque de réactivation du virus. Des praticiens américains interrogés préconisent la prise de valaciclovir 500 mg avant injection puis une éventuelle autre prise (500 mg) selon les praticiens dans tous les cas ou en cas d'apparition des premiers signes.⁴⁷ Le traitement pourra être poursuivi entre 5 et 7 jours post opératoire pour plus de sécurité.⁷⁰

Les recommandations actuelles en France pour la prévention des récurrences du virus HSV-1 consistent en la prise de 4 comprimés de 500 mg puis de 4 autres comprimés 12 heures après.

Les poussées réactionnelles d'herpès seront traitées par un traitement de routine par aciclovir 200 mg, cinq comprimés répartis dans la journée pendant 5 à 10 jours.

2.3.3 *Réactions semi-retardées*

2.3.3.1 *Abscès infectieux*

L'évolution reste limitée et sans séquelle définitive, un drainage associé à un traitement antibiotique (amoxicilline associé à de l'acide clavulanique 1 g pendant 6 jours) et anti-inflammatoire (prednisone 25 mg par jour pendant cinq jours) serait le traitement le plus efficace selon *Romagnoli et al.*⁶³ Cependant, les recommandations de l'ANSM sont de 2 à 3 grammes d'amoxicilline et acide clavulanique par jour.⁷⁶

D'autres auteurs comme *Sclafani et al.* préconisent l'utilisation de macrolides (clarythromycine 500 mg deux fois par jour pendant six semaines au maximum) ou de tétracyclines (minocycline 250 mg deux fois par jour pendant une semaine dans un premier temps et six semaines au maximum) comme solution de première intention, grâce au spectre large et aux effets anti inflammatoires et immuno-modulateurs de ces molécules. La combinaison des deux élargirait d'autant plus le spectre et diminuerait le risque de résistance. La longueur du traitement dépendra de la vitesse de résorption du produit. En cas de persistance du nodule infectieux, une biopsie et une culture bactérienne devront alors être réalisées.^{10; 46; 53; 66}

Les fluoroquinolones (Ciprofloxacin 500 à 750 mg deux fois par jour pendant 14 jours) ont également été utilisées avec succès.¹⁸

Si la lésion apparaît dans les deux semaines post opératoires, l'étiologie s'oriente plus vers une infection atypique à type de mycobactérie. Des recherches ont mis en évidence *Mycobacterium chelonae* et *Mycobacterium fortuitum* présentes sur le sol et dans l'eau, certainement inoculées après une intervention avec un matériel mal stérilisé. Les symptômes observés ont montré une masse légèrement sensible, de la fièvre, une perte de poids et une fatigue générale. Dans ce cas, une biopsie et une culture doivent être réalisées afin de mettre en évidence le germe incriminé et cibler le traitement antibiotique ; dans le cas présent, les mycobactéries sont sensibles à un traitement par clarythromycine.⁴⁵

2.3.3.2 *Abcès stérile*

Les abcès stériles devront être drainés si le phénomène ne s'opère pas naturellement. Une lame de bistouri de type 11 peut être employée afin de laisser une cicatrice minimale. Le risque de laisser une cicatrice visible doit être envisagé. Une surinfection étant possible, certains auteurs préconisent la mise en place d'un traitement antibiotique prophylactique par fluoroquinolones (Levofloxacin 500 mg une à deux fois par jour pendant 7 à 14 jours) ainsi qu'un traitement par corticoïdes afin de réduire l'inflammation (prednisone, 1 mg/kg/jour).^{53; 76}

Les lésions inflammatoires chroniques sont traitées par des corticoïdes comme le deflazacort 30 mg par jour jusqu'à amélioration des symptômes. La durée moyenne du traitement est de 3 mois. Elle correspond à la disparition de la cause c'est-à-dire la résorption naturelle du produit.^{57; 59}

2.3.3.3 Pigmentation

Il n'y a aucun traitement préconisé pour les dépigmentations, la disparition sera progressive en 1 à 6 mois.⁵⁹ Cependant certains auteurs proposent d'accélérer ou d'améliorer le traitement de l'hyperpigmentation par l'usage d'une crème dépigmentante en libre achat en parapharmacies.⁴⁵

2.3.3.4 Réaction chéloïdienne

Le rapport bénéfice-risque devra être étudié entre l'abstention et une excision chirurgicale qui risquerait de laisser une cicatrice plus ou moins visible et potentiellement moins esthétique que la réaction chéloïdienne.

2.3.4 Réactions retardées

2.3.4.1 Inflammation chronique

Le traitement peut être basé sur l'application d'un dermocorticoïde classique de type hydrocortisone 1 % et, plus fort, le diprosone en crème ou en pommade associé à une corticothérapie orale pendant 15 jours (prednisone, 1mg/kg/jour).⁶ Cependant, la profondeur d'injection limite l'action des dermocorticoïdes ; d'autres traitements topiques ont été employés comme l'imiquimod 5 % en crème (immuno-modulateurs utilisé en traitement des dermatites atopiques) ou le tacrolimus 0,5 % en crème (immunosuppresseur utilisé en cas d'échec des dermocorticoïdes, effet anti-inflammatoire). L'efficacité a été considérée comme toute relative.^{3; 76}

Des traitements antibiotiques par macrolides (clarithromycine 250 à 500 mg matin et soir pendant cinq à dix jours) ou fluoroquinolones (ciprofloxacine 250 à 750 mg par

jour pendant cinq à 21 jours) sont conseillés par certains auteurs même si la preuve d'une étiologie bactérienne n'est pas clairement établie dans chaque cas. En effet, à l'heure actuelle, l'inconnue subsiste quant au lien entre leur efficacité et leurs propriétés antibactérienne, anti-inflammatoire et/ou immunomodulatrices.^{3; 76}

Pinheiro et al. complètent le traitement par un anti-histaminique, le fexofenadine 180 mg par jour, souvent utilisé en dermatologie dans des cas d'urticaire chronique idiopathique. En France, les recommandations sont de 120 mg par jour.^{57; 76}

L'association de traitements est considérée comme une solution secondaire après un traitement anti-inflammatoire systémique et local classique. La solution de dernier recours est basée sur les immunosuppresseurs topiques (tacrolimus) qui est un traitement très puissant et dont les effets indésirables sont nombreux.^{3; 76}

Si aucun traitement ne provoque d'amélioration visible, le traitement au laser ou par dermabrasion peut être envisagé dans de rares cas. Ces traitements ont pour but de remodeler la surface de la peau ou re-surfage en balayant la surface. Cette méthode n'agit que sur l'épiderme en stimulant la production de collagène et d'élastine dans les couches les plus profondes de celui-ci.⁷⁰

2.3.4.2 Granulome à corps étranger

La majorité des auteurs associent les traitements systémique (prednisone, 1 mg/kg/jour pendant quatre à six semaines) et local (injections intra-lésionnelle de triamcinolone 40 mg/mL et betaméthasone 5 à 6 mg/mL sur trois à quatre séances tous les six à dix jours). L'aspect encapsulé de la lésion diminuant l'efficacité d'un traitement anti-inflammatoire par voie cutanée (crème), une injection intra-lésionnelle de corticoïdes serait alors plus efficace (action locale).^{3; 64}

La vitesse de disparition du granulome est corrélée à la vitesse de résorption de l'AH, c'est pourquoi certains auteurs prévoient des injections intra-lésionnelles de hyaluronidases afin d'obtenir un résultat plus rapide.⁶⁴

2.3.4.3 *Hypersensibilité de type IV*

Le traitement de l'hypersensibilité passe par un traitement anti-inflammatoire systémique (prednisone 40 mg par jour pendant trois semaines voire plus si persistance) et local (triamcinolone intra-lésionnel 1 mL à concentration 40 mg/mL sur une séance ou plus selon la disparition des symptômes).⁵⁶ Le traitement doit être associé à l'élimination de l'antigène qui est souvent indéterminé, c'est pour cette raison que la littérature préconise parfois un complément antibiotique de fond (spectre large clarithromycine 250 à 500 mg matin et soir pendant cinq à dix jours) ou l'injection de hyaluronidases intra-lésionnelles. Il est difficile de déterminer l'allergène, s'il s'agit de l'AH en lui-même, les hyaluronidases suffiraient ; s'il s'agit de bactéries, l'antibiotique devient le traitement le plus adapté.

2.4 Prévention

2.4.1 *Recommandations*

2.4.1.1 *Aux praticiens*

L'ANSM a publié une liste de recommandations pour les praticiens,⁴

- Avant injection, le praticien se doit d'effectuer un questionnaire complet sur ses antécédents médicaux (allergies sévères, choc anaphylactique, allergie aux anesthésiques locaux, tolérances aux antibiotiques et corticoïdes, risque de saignement, état du site d'injection).
- La question de précédentes injections sur le site doit être posée car la ré-intervention est fortement déconseillée (produit résorbable sur une zone injectée par produit non résorbable).
- Le choix du produit doit correspondre à la réglementation en vigueur (obligation d'utiliser un produit portant la marque CE de conformité européenne) et adapté à la zone à traiter (notice).
- Une information du patient est indispensable sur les risques et effets secondaires du produit.
- Pendant l'injection, une traçabilité des actes, produits, zones du visage et

volumes utilisés doit être instaurée ainsi que la conservation des données pendant une durée obligatoire de 15 ans.

- Un carnet esthétique avec ces informations doit être fourni au patient.
- Les effets indésirables graves doivent être signalés à l'ANSM.

D'autres recommandations sont aussi à respecter au niveau de la technique:

- ne pas sur-corriger et ne pas injecter de produits trop réticulés sur les zones à épiderme mince ou muqueuses (risque de bosses et inflammation),
- ne pas réinjecter en cas de réaction de pigmentation et attendre que l'effet s'estompe,
- la technique d'injection en multipoints émousse plus rapidement l'aiguille, il est préférable de la changer pendant l'opération,⁴⁷
- lors de l'utilisation d'aiguilles de plus gros calibre, l'attention doit être redoublée quant au contrôle de la pression au moment de l'injection afin d'éviter les sur-corrrections.⁷⁸ Les aiguilles plus fines réduisent les risques de nécrose.⁶⁶
- les régions telles que les pattes d'oie, glabellle et l'intérieur de l'oeil sont à traiter par des praticiens plus expérimentés du fait de plus grands facteurs de risque, il est préférable de commencer au niveau des sillons nasogéniens.⁴⁷
- lors de traitement au niveau de la glabellle ou de l'aile du nez, une connaissance parfaite de l'anatomie de ces régions est indispensable et ainsi une expérience suffisante. D'autres précautions lors de l'intervention telles qu'une aspiration préalable à l'injection, l'utilisation de faibles quantités de produit ou une technique parfaitement maîtrisées diminueront le risque également.⁵⁵

Des précautions sont également à prendre au niveau du choix du produit et du matériel :

- le choix du produit le plus indiqué pour la zone concernée doit être fait avec rigueur car chaque produit a son indication,⁷⁸

- il faut s'informer du taux de réticulation qui doit être le plus bas possible car ce sont les résidus des produits réticulants qui augmentent la toxicité du produit en même temps que la demi-vie,⁷⁴
- il ne faut pas mélanger plusieurs types de produits injectables,
- il faut préférer l'EMLA à tout autre anesthésique local car les amides (lidocaïne, prilocaïne) sont mieux tolérés que les esters (tétracaïne),⁴⁷
- si les solutions d'AH ne contiennent pas d'anesthésique local, il conviendrait d'en ajouter au produit,⁴⁷
- pour des produits de moindre fluidité, une aiguille de diamètre supérieur sera nécessaire pour éviter les bouchons (préférer les aiguilles de 30G aux 27G, même si elles sont plus douloureuses),⁵²
- *Duranti* préconise d'augmenter légèrement la température du produit en tenant la seringue entre les mains avant intervention afin de fluidifier le produit pour qu'il se répartisse plus facilement,²⁰
- certains produits de type Hylaform® gel peuvent contenir des traces d'œuf, il faut donc se méfier des patients allergiques, d'autres produits comme Hylaform plus ® ont été testés et démontrés comme présentant plus de risques plus importants de décolorations de la peau lors d'injections superficielles,⁹
- une étude de Narins *et al.* en 2009 a comparé plusieurs produits de marques différentes du point de vue de leur viscosité qui est un des critères les plus importants, de leur composition avec des molécules plus ou moins agressives, de la résistance à la dégradation, de la souplesse des liaisons chimiques et du degré des réactions inflammatoires qui en résultaient. Si certains persistent plus longtemps ils sont plus délétères pour les tissus, c'est une évaluation bénéfice-risque consciencieuse que le praticien se doit d'effectuer.⁵²

Enfin, il faut prendre en compte d'autres précautions au niveau de la gestion des réactions post-opératoires :

- une prévention évidente du risque infectieux (démaquillage et désinfection de la surface de la peau, champ opératoire stérile, lavage

soigneux des mains, gants, champs, compresse, aiguilles et canules stériles) qui est valable pour chaque soin du quotidien,

- si une ré-intervention rapide est nécessaire pour une correction par exemple, il est préférable d'attendre 24 à 48 heures, afin que le gonflement diminue.⁹

- des contusions apparaissent systématiquement si le patient a pris de l'aspirine ou un AINS dans les 4 jours précédents l'intervention⁷⁸, la question sera à vérifier au jour de l'intervention. Il faudra donc arrêter les prises d'aspirine et AINS 7 à 10 jours avant l'intervention, car ces substances favorisent l'œdème et les saignements. D'autres auteurs préconisent un arrêt 24 à 48 heures avant et après intervention.⁹

Le risque hémorragique doit attirer toute l'attention du praticien. Les recommandations actuellement appliquées en dermatologie sont les suivantes : l'arrêt des AAP et des AVK n'est pas recommandé car le risque est facilement contrôlable par rapport au risque de thrombose. Les injections profondes nécessitent toutefois la plus grande prudence et l'utilisation de canules à la place d'aiguilles est fortement recommandable. En dermatologie esthétique, l'obligation de résultat est de mise. Il n'y a actuellement pas encore de recommandations officielles réalisées par des experts.¹²

Cependant, le risque hémorragique d'une extraction dentaire étant largement supérieur à celui d'une injection de produit de comblement, les règles suivantes peuvent également être appliquées :

- les patients sous anti vitamine K ne doivent pas arrêter leur traitement, l'INR doit être inférieur à 4 dans les 24 heures précédentes et les règles d'hémostase doivent être appliquées.

- les antiagrégants plaquettaires ne doivent pas être arrêtés.

Effectivement, si une extraction dentaire est plus invasive, l'arrêt de ces traitement ne peut être justifié dans le cas d'injections d'AH.

2.4.1.2 *Aux patients*

De même une liste de recommandations pour les patients a été publiée, et il est du devoir du praticien de fournir cette liste en mains propres au patient en lui expliquant de vive voix :⁴

- Avant injection, le patient est tenu de bien préciser ses antécédents médicaux et esthétiques (précédentes injections).
- Le patient doit s'informer des risques et effets secondaires du produit qui va être utilisé, sachant que les produits non résorbables sont nettement moins conseillés.
- Le carnet esthétique remis par le praticien doit être gardé 15 ans et remis à ses futurs praticiens si besoin.
- Les effets indésirables graves doivent être signalés au praticien afin qu'il puisse les signaler.

2.4.2 *Recommandations préopératoires*

Elles doivent être précisés plusieurs fois et remis par écrit au patient pour une compréhension parfaite et un respect scrupuleux sous peine d'effets indésirables plus marqués voire de conséquences graves :

- ne pas faire de *peeling* superficiel, traitement exfoliant ou traitement kératolytique ou laser dans les 6 jours précédents l'intervention.
- ne pas s'exposer au soleil ni boire de l'alcool avant l'intervention.⁶⁰
- les patients ayant des antécédents d'herpès oral peuvent éventuellement prendre un traitement antiviral de type valaciclovir en prophylaxie.⁹

2.4.3 *Recommandations post-opératoires*

- Éviter les efforts physiques intenses immédiatement après l'injection.
- Éviter les mouvements agressifs, manipulations ou massages du visage dans les heures suivant l'opération.
- Ne pas s'exposer au soleil excessivement ou au froid intense jusqu'à disparition des érythèmes et gonflements.
- Dans la littérature, certains praticiens préconisent 5 minutes de massages quotidiens sur la zone lors de la semaine suivant le traitement pour bien répartir le matériau.
- Appliquer de la glace pendant 15 minutes après l'injection ⁴⁷
- Dormir en surélevant la tête la nuit suivante ⁴⁷
- Ne pas faire de sauna ou hammam pendant deux jours.
- Reprendre les crèmes de soins pour la peau le lendemain de l'opération (notamment rétinoïdes et acide glycolique pour l'acné et *peeling*) et attendre 24 heures avant d'appliquer du maquillage.⁴⁷
- les soins dentaires sont à proscrire dans la semaine suivante notamment en cas d'injection au niveau du pourtour buccal (écartement des lèvres fragilisant le site et risque de migration du produit).⁵⁹

3 Aspect médico-légal

La judiciarisation ou augmentation régulière des contraintes administratives, juridiques et complémentaires impose une connaissance parfaite des droits et devoirs ainsi que de la rigueur dans la tenue des dossiers.

3.1 Contrôles

3.1.1 Définitions et classification

Les produits à base d'AH sont considérés comme appartenant à la classe des dispositifs médicaux selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et non comme des médicaments.

Selon la directive Européenne 93/42/CEE, est considéré comme dispositif médical *tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci.*

Le dispositif médical est destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins de :

- *diagnostic, prévention, contrôle, traitement ou d'atténuation d'une maladie,*
- *diagnostic, contrôle, traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,*
- *d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,*
- *maîtrise de la conception,*

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. ⁴

Les solutions d'AH sont considérées comme des dispositifs invasifs chirurgicaux à long terme car destinés à rester en place au moins 30 jours et comme des dispositifs de comblement des volumes corporels car ils modifient l'anatomie initiale des tissus. Ils sont aussi considérés comme des produits résorbables car ils ont une durée de vie dans l'organisme de plus de trois mois.

La montée rapide du nombre d'utilisations et de fabricants a poussé l'ANSM à mener une enquête en 2012 sur l'ensemble des produits de comblement notamment ceux à base d'AH. On compte actuellement une centaine de produits autorisés en France et 35 fabricants.⁴

La classification des dispositifs médicaux comprend 4 grades :¹⁴

- Dispositifs médicaux de classe I (faible degré de risque) comprennent les instruments chirurgicaux réutilisables, dispositifs non invasifs, instruments chirurgicaux réutilisables ou protections des plaies et dispositifs médicaux invasifs à usage temporaire.
- Dispositifs médicaux de classe IIa (degré moyen de risque) comprennent les dispositifs médicaux invasifs à court terme et dispositifs invasifs de type chirurgical à usage unique.
- Dispositifs médicaux de classe IIb (potentiel élevé de risque) comprennent les dispositifs médicaux implantables à long terme.
- Dispositifs médicaux de classe III (potentiel très sérieux de risque) comprennent les dispositifs médicaux implantables long terme en contact avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, les dispositifs médicaux implantables résorbables, les implants mammaires et les implants articulaires de hanche, de genou et d'épaule.

Les produits injectables résorbables sont situés dans la classe III, la plus dangereuse potentiellement. C'est pour cette raison qu'ils doivent être manipulés dans une entière maîtrise car un défaut d'utilisation pourrait aboutir à des conséquences non négligeables.⁶³

3.1.2 Produits en Europe

La directive européenne 2007/47/CE impose aux fabricants un cahier des charges qui assure la sécurité sanitaire du produit. La marque CE garantit le respect de ces charges et autorise sa vente et son usage par l'ANSM qui contrôle régulièrement.

Parmi les normes imposées, des tests précliniques de biocompatibilité ainsi qu'un suivi après mise sur le marché sont imposées. Cependant des failles dues au manque de recul (réactions retardées) nous imposent une grande prudence et penchent vers le choix de produits moins récents avec un recul clinique plus important. L'ANSM met à disposition une liste exhaustive des produits à base d'AH autorisés et soumis à leur contrôle ainsi que leur date d'autorisation, informant sur le recul clinique.

Le praticien se doit de vérifier la présence du produit dans cette liste ainsi que la présence d'une notice d'utilisation et le pictogramme XXXX suivi de 4 chiffres correspondant à l'organisme responsable de la délivrance de la marque CE.

Une attention particulière doit être portée d'après l'ANSM aux contrefaçons sur internet ainsi qu'aux échantillons retrouvés lors de congrès qui ne sont pas encore autorisés.

Le rôle alors de l'ANSM est de procéder au contrôle des dispositifs médicaux utilisés sur le territoire Français, recevoir les rapports de matériovigilance et évaluer les risques d'apparition d'incidents liés à ces dispositifs ainsi que l'information au public.

La matériovigilance s'exerce sur les dispositifs médicaux après leur mise sur le marché, qu'ils soient marqués CE ou non, en dehors de ceux faisant l'objet d'investigations cliniques. Elle a pour objectif d'éviter que ne se (re)produisent des incidents et risques d'incidents graves (définis à l'article L.5212-2) mettant en cause des dispositifs médicaux, en prenant les mesures préventives et /ou correctives appropriées.⁴

Ainsi, il est du devoir de l'utilisateur d'un dispositif médical comme l'acide hyaluronique de déclarer le ou les incidents qui ont pu survenir dans le cadre de leur utilisation. L'imprimé Cerfa numéro 10246*05 devra être dûment rempli.



ANSM
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

143/147, bd Anatole France
93285 Saint-Denis Cedex
Fax : 01 55 87 37 02

ENVOI PAR FAX :
Si un accusé de réception ne vous est pas parvenu dans les 10 j, prière de confirmer le signalement par ENVOI POSTAL AVEC A.R.



Liberté • Égalité • Fraternité
Ministère Français

N° 10246*01

Cadre réservé à l'ANSM

Numéro
Attributaire
Sous-commission
Date d'attribution

Date d'envoi du signalement

**SIGNALEMENT
D'UN
INCIDENT ou
RISQUE D'INCIDENT**

Code de la Santé publique : articles L. 5212-2,
R. 5212-14 à 16

L'émetteur du signalement		Le dispositif médical impliqué (DM)	
Nom, prénom		Dénomination commune du DM	
Qualité		Dénomination commerciale: modèle/ type/ référence	
Adresse professionnelle		N° de série ou de lot	Version logicielle
code postal / commune		Nom et adresse du fournisseur	
E-mail		code postal / commune	
Téléphone		Nom et adresse du fabricant	
Fax		code postal / commune	
☒ Etablissement de santé : N° FINESS ☐ Association distribuant DM à domicile		☐ Fabricant / Fournisseur ☐ Autre	
L'émetteur du signalement est-il le correspondant matériovigilance ?			
☐ Oui ☐ Non			
L'incident ou le risque d'incident			
Date de survenue	Lieu de survenue	Conséquences cliniques constatées	
Si nécessaire : nom, qualité, téléphone, fax de l'utilisateur à contacter			
Circonstances de survenue / Description des faits		Mesures conservatoires et actions entreprises	
Le cas échéant joindre une description plus complète sur papier libre. Préciser alors le nombre de pages jointes, et rappeler le nom de l'émetteur sur chaque page.			
Situation de signalement (de A à N) ☐ voir nomenclature page 2/2		Le fabricant ou fournisseur est-il informé de l'incident ou risque d'incident ?	
		☐ Oui ☐ Non	

La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative aux fichiers nominatifs garantit un droit d'accès et de rectification des données auprès de l'organisme destinataire du formulaire (l'ANSM).

Effacer tout
Valider

1/2

Figure 29 : Imprimé Cerfa n°10246*05

Une campagne d'inspection sur les produits de comblement a été organisée par l'ANSM entre 2009 et 2011 dans l'ensemble des entreprises productrices (de la plus petite à la plus importante) dans le but de mettre à jour les normes de fabrication, conditionnement, stérilisation, étiquetages et contrôles.

3.2 Textes de loi

3.2.1 En France

La directive Européenne 78/687/CEE du 25 Juillet 1978 autorise la pratique de l'art dentaire dans l'ensemble des Etats membres de l'Union Européenne sous les conditions de possession d'un diplôme garantissant *une connaissance adéquate des disciplines et méthodes cliniques qui fournissent un tableau cohérent des anomalies, lésions et maladies des dents, de la bouche, des mâchoires et des tissus attenants* (...). La zone péri-buccale (sillons naso-géniens, plis d'amertume, lèvres) est donc comprise dans l'espace dans lequel le praticien est autorisé à intervenir sous l'appellation de tissus attenants, donc pour une injection de produits de comblement.

Cependant, en France, ce n'est que le 9 août 2004 que le ministre alors en charge de la Santé, Philippe Douste-Blazy, modifie l'article L.4141-1 du Code de la Santé Publique qui ne mentionnait pas les tissus attenants. Il devient alors *La pratique de l'art dentaire comporte la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies congénitales ou acquises, réelles ou supposée, de la bouche, des dents, des maxillaires et des tissus attenants* (...) dans le but de faire correspondre les articles de loi français et européens.³⁸

Notre capacité est donc reconnue comme un droit d'intervenir au niveau des tissus attenants. Il faut faire la différence entre la capacité qui définit le champ d'application c'est-à-dire qui limite les activités du chirurgien dentiste du point de vue légal, et la compétence professionnelle qui traduit la maîtrise d'une combinaison de savoirs (connaissance, savoir-faire, comportement et expérience en situation) impliquant alors une formation continue indispensable.⁵⁴

La compétence est définie dans l'article R-4127-204 du Code de la Santé Publique :
*Le chirurgien-dentiste ne doit en aucun cas exercer sa profession dans des conditions susceptibles de compromettre la qualité des soins et des actes dispensés ainsi que la sécurité des patients.*³⁹

La capacité nous autorise à pratiquer mais la compétence est indispensable.

Enfin, le Parlement Européen établit le 7 septembre 2005 dans la directive 2005/36/CE sur la reconnaissance des qualifications professionnelles la capacité du chirurgien-dentiste à pratiquer son art sur les dents, la bouche, les mâchoires et tissus attenants, et ce dans l'ensemble des pays membres de l'Union Européenne donc en France.²⁴

Ainsi, il est inscrit dans trois textes officiels qu'un chirurgien-dentiste possède la capacité d'intervenir dans la zone attenante à la bouche. L'interprétation de termes reste peu précise cependant, l'injection de produits de comblement n'étant pas proprement citée, la controverse reste présente.

3.2.2 En Europe

Les états européens, sous couvert de cette dernière directive 2005/36/CE, autorisent la pratique d'injection d'HA par les chirurgiens-dentistes. La différence repose sur l'obligation ou non de formation et d'assurance professionnelle spécifique. Le Luxembourg et le Royaume-Uni par exemple l'imposent au contraire de l'Espagne.

3.3 Responsabilité médicale

L'absence de nécessité thérapeutique des soins esthétiques, jugés « de confort » impose une réglementation rigoureuse afin de ne pas voir d'abus.

Il existe sept fondements de la responsabilité médicale en médecine esthétique:⁶⁰

- obligation de moyen renforcée: tous les moyens doivent être mis en œuvre pour assurer des soins consciencieux, attentifs et conformes aux données

acquises de la science. Le caractère aléatoire des réactions du corps humain implique de ne pas imposer d'obligation de résultat, de la même façon que dans les autres domaines de soins. Cependant, le jugement des magistrats étant plus sévère dans le domaine esthétique, les termes d'obligation de moyen renforcée, d'obligation de non-aggravation et d'obligation négative de résultat sont plus appropriés.

- *Primum non nocere*: c'est la base de la médecine, un soignant ne doit pas faire courir de risque à son patient.
- Obligation rigoureuse de prudence et de conseil: le rapport bénéfice/risque doit toujours être envisagé.
- Obligation de compétence, de qualification, de formation correcte et de mise à jour constante des informations: mentionnée dans le code de déontologie.
- Obligation de constitution d'un dossier: il doit être complet avec fiches de consultations, photographies, courriers et références des produits pour la traçabilité.
- Obligation d'assurance: la responsabilité civile est obligatoire pour chaque praticien.
- Obligation d'information et obtention d'un consentement libre et éclairé: le patient doit être libre de ses choix en toute connaissance de cause (déroulement et risques post-opératoires).

3.4 Droit pénal

Selon le droit pénal, un chirurgien-dentiste qui exécute un acte dépassant sa compétence telle que définie par les textes légaux et réglementaires se rend coupable de l'infraction d'exercice illégal de la médecine, définie dans l'article L.4111-1 du Code de la Santé Publique et punie d'un an d'emprisonnement et 15 000 euros d'amende selon l'article L.4161-5.⁵⁰

En France, les assurances telles que la Médicale de France et la MACSF couvrent les actes d'injection d'AH par les chirurgiens-dentistes sous la condition de ne pas

dépasser notre capacité professionnelle et avec une justification de formation qui garantisse la compétence du praticien.

Le patient doit rapporter la triple preuve de la faute:⁶⁰

- La preuve d'une faute qui est définie par un manquement à une obligation préexistante, comprenant non seulement la faute technique mais aussi un non respect d'une des obligations précédemment décrites ici. On trouve entre autre une négligence ou imprudence, défaut de compétence ou de maîtrise technique, la précipitation ou encore l'absence d'information.
- La preuve d'un préjudice ou dommage corporel patrimonial (coût de soins) ou extrapatrimonial (invalidité) ou encore préjudice psychologique (regard des autres).
- La preuve du lien de causalité entre les deux: pour obtenir condamnation et réparation.

3.5 Le devis et le consentement éclairé

Ils font partie des obligations du praticien et leur absence peut représenter un recours au moment de saisir la justice.

3.5.1 *Consentement éclairé*

Les risques banals mais aussi exceptionnels doivent être mentionnés de façon totale, comprise, réitérée et à distance du traitement pour respecter le délai légal de 15 jours. Depuis la loi du 25 février 1997, la charge de la preuve d'information est passée au praticien. C'est donc à lui de prouver que l'information a bien été donnée (fiche signée, liste de rendez-vous préopératoires, dossier médical complet).⁶⁰

3.5.2 *Devis*

En médecine esthétique, un décret d'application de la loi du 4 mars 2002 publié le 11 juillet 2005 instaure un délai minimal de 15 jours de réflexion entre la remise du devis et l'opération.

Le devis doit comprendre un certain nombre de mentions obligatoires:⁶⁰

- Date de la rédaction,
- Nom, adresse, numéro d'inscription à l'Ordre du praticien,
- Nom, prénom, date de naissance et adresse complète du patient,
- Lieu d'exécution des actes,
- La nature de l'acte et de l'anesthésie ainsi que la date prévue de l'opération,
- Le décompte détaillé de chaque prestation avec le détail du matériel utilisé,
- Le nombre de jours d'arrêt de travail éventuellement préconisé et les examens pré-opératoires nécessaires,
- Les phrases suivantes doivent être mentionnées en médecine esthétique:

Lorsque les dispositifs médicaux ou produits injectables à visée esthétique sont utilisés, ils doivent être autorisés officiellement. Les références en seront détaillées sur la facture (marque, fabricant, numéro de lot...)

et

s'il s'agit d'un acte uniquement à visée esthétique, les examens, l'intervention, les prescriptions et l'arrêt de travail éventuel ne pourront être pris en charge par l'Assurance maladie.

- Enfin, un double exemplaire du devis signé du praticien et daté, signé du patient avec la mention manuscrite *devis reçu avant l'exécution de la prestation de service.*

3.6 Discussion

Le 24 Janvier 2012 la Direction Générale de la Santé et la Direction Générale de l'offre de soins s'opposait par un courrier au Conseil de l'Ordre des Chirurgiens-dentistes à l'autorisation de la pratique d'injection de produits de comblement par les chirurgiens-dentistes sous couvert d'une intervention extra-buccale qui serait hors de notre capacité.

Un courrier du 16 Février 2012 de Norra BERRA alors secrétaire d'État à la Santé appuiera officiellement la pratique en précisant « *dans certains cas, le traitement d'une pathologie bucco-dentaire peut conduire le chirurgien-dentiste à utiliser ce*

produit, dans un cadre thérapeutique, au niveau des lèvres et du sillon naso-génien. »

La question est alors de savoir si l'injection pratiquée est justifiée par la prise en charge d'un patient édenté partiel ou total dont la lèvre s'affaisse de façon si importante qu'un traitement prothétique est insuffisant. C'est ce que précise la Secrétaire d'État et qui prête à débat.

Ce dernier courrier posera une limite quant à l'indication de ce type de traitement, limite qui exclut l'esthétique pure pour remettre l'acte dans un plan de traitement de réhabilitation prothétique. Tout praticien dépassant cette limite se rendrait coupable d'exercice illégal de la médecine, comme défini en 3.1.1 .

Les opposants (DGS et DGOS) ont évoqué le fait que les tissus attenants comprenaient uniquement les tissus contigus à l'organe dentaire soit les gencives et les os maxillaires seuls. Les autres tissus comme les tissus cutanés et muqueux de la face relèveraient de la médecine spécialisée en toute connaissance des structures et d'apparitions d'éventuelles réactions symptomatiques. Actuellement, aucun problème n'a été rapporté par la Médicale de France d'après M. COUZINOU, président du Conseil de l'Ordre des Chirurgiens-Dentistes, en janvier 2012. Ce dernier a affirmé qu'il s'opposerait fermement à un décret nous interdisant la pratique, celle-ci se limitant actuellement au péri Buccal et sillon naso-génien car ce dernier est attenant à l'os maxillaire. Le problème serait une reconnaissance de nos capacités face à un corps de médecins qui voit une part de marché qui passe de l'autre côté. Le problème serait-il alors financier plus de déontologique ? La dérive est-elle possible vers des demandes abusives sous couvert de demandes esthétiques de plus en plus importantes ? Le rôle du chirurgien-dentiste serait alors de modérer ces demandes et ainsi éviter tout abus.

Le débat semble actuellement clos, reste à savoir si l'autorisation de cette pratique n'ouvrira pas les portes d'une médecine dentaire qui met l'accent sur l'esthétique plus que sur le soin et la fonctionnalité et où les intérêts financiers dépassent le respect de la déontologie et de la loi.

CONCLUSION

L'acide hyaluronique est très représenté dans le corps humain notamment dans l'épiderme d'où il disparaît progressivement avec l'âge. Il participe à l'élasticité et à l'hydratation sous sa forme de chaînes longues et stables *in situ* alors que sous sa forme de chaînes courtes il devient médiateur des réactions inflammatoires et immunitaires. C'est pour cette facilité de conversion entre les différentes formes que l'acide hyaluronique peut devenir aussi bien allié qu'ennemi.

Il peut être très bien toléré, cependant les réactions post-opératoires peuvent aller de la simple réaction inflammatoire locale à l'œdème généralisé en passant par le développement de granulomes inflammatoires profonds ou la nécrose locale. Les réactions peuvent être immédiates, semi-retardées et retardées. Malgré tout, la littérature reste relativement pauvre sur ces complications et leur gestion, avec des protocoles décrits qui relèvent souvent de la « cuisine personnelle » du praticien que du protocole étayé par des preuves scientifiques. Il est donc important de prendre avec circonspection ces éléments.

Par ailleurs, si le questionnaire médical n'est pas réalisé de façon consciencieuse et si des tests ne sont pas pratiqués dans les cas de patients les plus exposés au risque inflammatoire, comme dans certaines maladies impliquant le système immunitaire, le praticien s'expose pour le moins à une visite rapide et mécontente de son patient.

L'hygiène et un choix scrupuleux du produit adapté, associés à une maîtrise parfaite des techniques d'injection garantissent une diminution de l'occurrence de ces réactions. Il est toutefois indispensable de reconnaître tous les types de réactions afin de cibler la thérapeutique et obtenir un rapide rétablissement.

Il est aujourd'hui dans la capacité du chirurgien-dentiste de réaliser des injections de comblement à l'acide hyaluronique dans la limite des tissus attenants à la cavité buccale et dans le cadre d'un plan de traitement global. Or la capacité n'implique pas forcément la compétence et il est de son devoir de réaliser les formations indispensables à la maîtrise de la technique. De plus, l'injection ne doit pas se limiter à la disparition d'une ride ou l'augmentation du volume labial, elle doit être part entière d'un plan de traitement. Il est du devoir du chirurgien-dentiste de

pratiquer son art en équilibre entre soin et esthétique. Se pose alors une question éthique quant au risque d'abus guidés par l'attrait financier du *lobbying* esthétique.

Liste des figures

Figure 1 : structure chimique de l'AH ²⁷	4
Figure 2 : organisation en rubans de l'AH et liaison des molécules entre elles et avec les molécules du milieu ²⁷	6
Figure 3 : Liste des produits de comblement à base d'AH autorisés par l'ANSM en 2013	18
Figure 4 : Répartition des zones d'injection par AH.....	21
Figure 5 : Test intradermique de tolérance à l'AH positif, réaction inflammatoire après 8 semaines sur l'avant-bras ⁴⁴	26
Figure 6 : Indications selon la profondeur d'injection ⁶³	27
Figure 7 : Territoire d'innervation et anatomie du nerf infra-orbitaire ⁴⁷	30
Figure 8 : Territoire d'innervation et anatomie du nerf mentonnier ⁴⁷	31
Figure 12 : Technique du quadrillage ⁴⁷	33
Figure 9 : Technique du passage linéaire rétrograde ⁴⁷	33
Figure 10 : Technique de la multiponctuté ⁴⁷	33
Figure 11 : Technique de l'éventail ⁴⁷	33
Figure 13 : Lésions nodulaires dans le vestibule labial après injection à l'AH ²⁵	38
Figure 14 : Érythèmes et réaction inflammatoire locale après injection d'AH au niveau nasogénien ⁶	40
Figure 15 : Œdème et érythème immédiats après injections labiales d'AH ²⁶	40
Figure 16 : Œdème des lèvres et plis naso-géniens, 30 minutes après injection de JUVEDERM® Ultra 4, zone déjà traitée par AH 2 ans plus tôt sans effet indésirable ⁷⁴	41
Figure 17 : Trajet des artères supra-trochléaires et supra-orbitales dans la région glabellaire ²⁹ ..	43
Figure 18 : Trajets artériels de la joue ³²	44
Figure 19 : Nécrose de la joue droite 5 jours après injection de PERLANE® sur cicatrice d'acné (précédentes injections avec un autre produit de comblement) ³⁵	44
Figure 20 : Lésion kystique d'origine infectieuse, 2 semaines après injection ²⁶	46
Figure 21 : Inflammation suite à une injection au niveau de la glabelle (A) 12 jours après, ulcérations de la surface de la zone avec réaction infectieuse (B) ⁶⁶	47
Figure 22 : Érythèmes persistants au niveau de la glabelle et sillon naso-génien à 2 mois ⁵	49
Figure 23 : Apparition de nodules plusieurs semaines après injection d'AH ⁵⁹	50
Figure 24 : Dépôt extracellulaire d'AH (RESTYLANE®) avec cellules géantes multi-nucléées en périphérie et granulocytes (coloration hématoxyline et éosine) ⁷⁸	56
Figure 25 : Infiltrat lymphocytaire et cellules plasmiques sur une biopsie de peau enflammée 6 semaines après injection d'HYLAFORM® ⁴⁴	58
Figure 26 : Étude histologique d'un granulome à corps étranger après injection d'AH, présence de cellules géantes multinucléées et d'une matrice extracellulaire amorphe correspondant à l'AH ⁶² ..	60
Figure 27 : Incision et drainage d'un excès de produit sur la lèvre supérieure ⁴⁷	63
Figure 28 : Persistance d'une cicatrice après nécrose à 5 mois et demi (traitement antibiotique par céphalosporine et clindamycine puis amoxicilline et acide clavulanique et antiviral par aciclovir) ³⁵	67
Figure 29 : Imprimé Cerfa n°10246*05	81

Liste des tableaux

<i>Tableau I : Choix du produit de comblement en fonction du site opératoire⁶⁰ (concernant les zones péri-buccales)</i>	<i>28</i>
--	-----------

BIBLIOGRAPHIE

- 1 AHN J. Y., LEE S. H., PARK K. Y. *et al.*
Clinical comparison of two hyaluronic acid-derived fillers in the treatment of nasolabial folds: Mesoglow(R) and IAL System(R)
Int J Dermatol, 2012, 51, 5, pp. 601-8
- 2 ALIJOTAS-REIG J.
Recurrent urticarial vasculitis related to nonanimal hyaluronic acid skin filler injection
Dermatol Surg, 2009, 35, Suppl 1, pp. 395-7; discussion 397-8
- 3 ALIJOTAS-REIG J., FERNANDEZ-FIGUERAS M. T., PUIG L.
Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers
Semin Arthritis Rheum, 2013, 43, 2, pp. 241-58
- 4 ANSM
Produits injectables et de comblement des rides [en ligne]
2011 [Consulté le 10 octobre 2014]. Disponible depuis l'adresse:
[http://ansm.sante.fr/Dossiers/Produits-injectables-de-comblement-des-rides/Elements-de-contexte/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Produits-injectables-de-comblement-des-rides/Elements-de-contexte/(offset)/0)
- 5 ARRON S. T., NEUHAUS I. M.
Persistent delayed-type hypersensitivity reaction to injectable non-animal-stabilized hyaluronic acid
J Cosmet Dermatol, 2007, 6, 3, pp. 167-71
- 6 ASCHER B., CERCEAU M., BASPEYRAS M. *et al.*
Les comblements par l'acide hyaluronique.
Ann Chir Plast Esthet, 2004, 49, 5, pp. 465-85
- 7 BASTOW E. R., BYERS S., GOLUB S. B. *et al.*
Hyaluronan synthesis and degradation in cartilage and bone
Cell Mol Life Sci, 2008, 65, 3, pp. 395-413
- 8 BOGDAN ALLEMANN I., BAUMANN L.
Hyaluronic acid gel (Juvederm) preparations in the treatment of facial wrinkles and folds
Clin Interv Aging, 2008, 3, 4, pp. 629-34
- 9 BUCK D. W., 2ND, ALAM M., KIM J. Y.
Injectable fillers for facial rejuvenation: a review
J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2009, 62, 1, pp. 11-8
- 10 CHRISTENSEN L.
Normal and pathologic tissue reactions to soft tissue gel fillers
Dermatol Surg, 2007, 33, Suppl 2, pp. S168-75

- 11 CHRISTENSEN L. H.
Host tissue interaction, fate, and risks of degradable and nondegradable gel fillers
Dermatol Surg, 2009, 35 Suppl 2, pp. 1612-9
- 12 COGREL O.
Injection d'acide hyaluronique et anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires : enquête de pratique en France en 2013
Ann Dermatol Venerol, 2013, 140, 6-7 Suppl, pp. S200-S201
- 13 COHEN J. L., DAYAN S. H., BRANDT F. S. et al.
Systematic review of clinical trials of small- and large-gel-particle hyaluronic acid injectable fillers for aesthetic soft tissue augmentation
Dermatol Surg, 2013, 39, 2, pp. 205-31
- 14 CRICKX B., ARRAULT X.
Dispositifs médicaux implantables.
Ann Dermatol Venereol, 2008, 135, 1, Part 3, pp. 66-9
- 15 DAINES S. M., WILLIAMS E. F.
Complications associated with injectable soft-tissue fillers: a 5-year retrospective review
JAMA Facial Plast Surg, 2013, 15, 3, pp. 226-31
- 16 DEREURE O.
Acide hyaluronique et immunité
Ann Dermatol Venereol, 2010, 137, Suppl 1, pp. S26-9
- 17 DOSHI N., MITRAGOTRI S.
Macrophages recognize size and shape of their targets
PLoS One, 2010, 5, 4, pp. e10051
- 18 DOVER J. S., RUBIN M. G., BHATIA A. C.
Review of the efficacy, durability, and safety data of two nonanimal stabilized hyaluronic acid fillers from a prospective, randomized, comparative, multicenter study
Dermatol Surg, 2009, 35, Suppl 1, pp. 322-30; discussion 330-1
- 19 DUFFY D. M.
Complications of fillers: overview
Dermatol Surg, 2005, 31, 11, Part 2, pp. 1626-33
- 20 DURANTI F., SALTI G., BOVANI B. et al.
Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. A clinical and histological study
Dermatol Surg, 1998, 24, 12, pp. 1317-25
- 21 EDWARDS P. C., FANTASIA J. E.

Review of long-term adverse effects associated with the use of chemically-modified animal and nonanimal source hyaluronic acid dermal fillers
Clin Interv Aging, 2007, 2, 4, pp. 509-19

- 22 EDWARDS P. C., FANTASIA J. E., IOVINO R.
Foreign body reaction to hyaluronic acid (Restylane): an adverse outcome of lip augmentation
J Oral Maxillofac Surg, 2006, 64, 8, pp. 1296-9; discussion 1299
- 23 EL-KHALAWANY M., FAWZY S., SAIED A. *et al.*
Dermal filler complications: a clinicopathologic study with a spectrum of histologic reaction patterns
Ann Diagn Pathol, 2014, pp.
- 24 Journal officiel de l'Union européenne
Directive 2005/36/CE du Parlement Européen et du Conseil du 7 septembre 2005 relative à la reconnaissance des qualifications professionnelles [en ligne] 2005 [Consulté le 20 novembre 2014]. Disponible depuis l'adresse: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32005L0036>
- 25 EVERSOLE R., TRAN K., HANSEN D. *et al.*
Lip augmentation dermal filler reactions, histopathologic features
Head Neck Pathol, 2013, 7, 3, pp. 241-9
- 26 FRIEDMAN P. M., MAFONG E. A., KAUVAR A. N. *et al.*
Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation
Dermatol Surg, 2002, 28, 6, pp. 491-4
- 27 GALL Y.
Acide hyaluronique : structure, métabolisme et implication dans la cicatrisation.
Ann Dermatol Venereol, 2010, 137, Suppl 1, pp. S30-9
- 28 GHISLANZONI M., BIANCHI F., BARBARESCHI M. *et al.*
Cutaneous granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid gel
Br J Dermatol, 2006, 154, 4, pp. 755-8
- 29 GLAICH A. S., COHEN J. L., GOLDBERG L. H.
Injection necrosis of the glabella: protocol for prevention and treatment after use of dermal fillers
Dermatol Surg, 2006, 32, 2, pp. 276-81

- 30 GLOGAU R. G., KANE M. A.
Effect of injection techniques on the rate of local adverse events in patients implanted with nonanimal hyaluronic acid gel dermal fillers
Dermatol Surg, 2008, 34, Suppl 1, pp. S105-9
- 31 GOUT S., TREMBLAY P. L., HUOT J.
Selectins and selectin ligands in extravasation of cancer cells and organ selectivity of metastasis
Clin Exp Metastasis, 2008, 25, 4, pp. 335-44
- 32 HIRSCH R. J., COHEN J. L., CARRUTHERS J. D.
Successful management of an unusual presentation of impending necrosis following a hyaluronic acid injection embolus and a proposed algorithm for management with hyaluronidase
Dermatol Surg, 2007, 33, 3, pp. 357-60
- 33 ITANO N., SAWAI T., YOSHIDA M. *et al.*
Three isoforms of mammalian hyaluronan synthases have distinct enzymatic properties
J Biol Chem, 1999, 274, 35, pp. 25085-92
- 34 JEDRZEJAS M. J., STERN R.
Structures of vertebrate hyaluronidases and their unique enzymatic mechanism of hydrolysis
Proteins, 2005, 61, 2, pp. 227-38
- 35 KASSIR R., KOLLURU A., KASSIR M.
Extensive necrosis after injection of hyaluronic acid filler: case report and review of the literature
J Cosmet Dermatol, 2011, 10, 3, pp. 224-31
- 36 LACOSTE C.
Utilisation de la lyaluronidase pour la correction des injections d'acide hyaluronique en esthétique : du concept à la pratique [Diplôme Universitaire de Techniques d'Injection et de Comblement en chirurgie plastique]
Créteil: Diplôme Universitaire de Techniques d'Injection et de Comblement en chirurgie plastique, Université de Créteil - Paris XII, 2011, 2 p.
- 37 LEE J. Y., SPICER A. P.
Hyaluronan: a multifunctional, megaDalton, stealth molecule
Curr Opin Cell Biol, 2000, 12, 5, pp. 581-6

- 38 LÉGIFRANCE
Article L.4141-1 du code de la Santé Publique de la République française [en ligne]
2008 [Consulté le 20 novembre 2014]. Disponible depuis l'adresse:
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000018899595&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20080601>
- 39 LÉGIFRANCE
Article R.4127-204 du code de la Santé Publique de la République française [en ligne]
2004 [Consulté le 20 novembre 2014]. Disponible depuis l'adresse:
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006913002&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20050505>
- 40 LEMPERLE G., MORHENN V., CHARRIER U.
Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation
Aesthetic Plast Surg, 2003, 27, 5, pp. 354-66; discussion 367
- 41 LEONHARDT J. M., LAWRENCE N., NARINS R. S.
Angioedema acute hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid
Dermatol Surg, 2005, 31, 5, pp. 577-9
- 42 LEU S., HAVEY J., WHITE L. E. *et al.*
Accelerated resolution of laser-induced bruising with topical 20% arnica: a rater-blinded randomized controlled trial
Br J Dermatol, 2010, 163, 3, pp. 557-63
- 43 LIU L., DU G., CHEN J. *et al.*
Microbial production of low molecular weight hyaluronic acid by adding hydrogen peroxide and ascorbate in batch culture of Streptococcus zooepidemicus
Bioresour Technol, 2009, 100, 1, pp. 362-7
- 44 LOWE N. J., MAXWELL C. A., LOWE P. *et al.*
Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing
J Am Acad Dermatol, 2001, 45, 6, pp. 930-3
- 45 LOWE N. J., MAXWELL C. A., PATNAIK R.
Adverse reactions to dermal fillers: review
Dermatol Surg, 2005, 31, 11 Part 2, pp. 1616-25
- 46 LUPTON J. R., ALSTER T. S.
Cutaneous hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid gel
Dermatol Surg, 2000, 26, 2, pp. 135-7

- 47 MATARASSO S. L., CARRUTHERS J. D., JEWELL M. L.
Consensus recommendations for soft-tissue augmentation with nonanimal stabilized hyaluronic acid (Restylane)
Plast Reconstr Surg, 2006, 117, 3 Suppl, pp. 3S-34S; discussion 35S-43S
- 48 MATARASSO S. L., HERWICK R.
Hypersensitivity reaction to nonanimal stabilized hyaluronic acid
J Am Acad Dermatol, 2006, 55, 1, pp. 128-31
- 49 MICHEELS P.
Human anti-hyaluronic acid antibodies: is it possible?
Dermatol Surg, 2001, 27, 2, pp. 185-91
- 50 MISSIKA P., RAHAL B.
Droit et chirurgie dentaire : prévention, expertise et litiges
Rueil-Malmaison: Éd. CDP, 2006. 91 p.
- 51 MONHEIT G. D., COLEMAN K. M.
Hyaluronic acid fillers
Dermatol Ther, 2006, 19, 3, pp. 141-50
- 52 NARINS R. S., COLEMAN W. P., 3RD et GLOGAU R. G.
Recommendations and treatment options for nodules and other filler complications
Dermatol Surg, 2009, 35, Suppl 2, pp. 1667-71
- 53 NARINS R. S., JEWELL M., RUBIN M. *et al.*
Clinical conference: management of rare events following dermal fillers-- focal necrosis and angry red bumps
Dermatol Surg, 2006, 32, 3, pp. 426-34
- 54 NOSSINTCHOUK R.
Prévenir le risque conflictuel au cabinet dentaire
Paris: Éd. CDP, 1998.- 1 vol. 234 p.
- 55 PARK T. H., SEO S. W., KIM J. K. *et al.*
Clinical experience with hyaluronic acid-filler complications
J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2011, 64, 7, pp. 892-6
- 56 PATEL V. J., BRUCK M. C., KATZ B. E.
Hypersensitivity reaction to hyaluronic acid with negative skin testing
Plast Reconstr Surg, 2006, 117, 6, pp. 92e-94e
- 57 PINHEIRO M. V., BAGATIN E., HASSUN K. M. *et al.*
Adverse effect of soft tissue augmentation with hyaluronic acid
J Cosmet Dermatol, 2005, 4, 3, pp. 184-6

- 58 POLLARD T., EARNSHAW W.
Biologie cellulaire
Paris: Elsevier, 2004.- 1 vol. 853 p.
- 59 PONS-GUIRAUD A.
Complications des produits de comblement injectables.
Ann Dermatol Venereol, 2009, 136, Suppl 6, pp. S293-8
- 60 PONS-GUIRAUD A., BUI P.
L'art du comblement et de la volumétrie en esthétique
Rueil-Malmaison: Éd. Arnette, 2009.- 1 vol. 289 p.
- 61 PRICE R. D., BERRY M. G., NAVSARIA H. A.
Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence
J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2007, 60, 10, pp. 1110-9
- 62 REQUENA L., REQUENA C., CHRISTENSEN L. *et al.*
Adverse reactions to injectable soft tissue fillers
J Am Acad Dermatol, 2011, 64, 1, pp. 1-34; quiz 35-6
- 63 ROMAGNOLI M., BELMONTESI M.
Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice
Clin Dermatol, 2008, 26, 2, pp. 123-59
- 64 SANCHIS-BIELSA J. M., BAGAN J. V., POVEDA R. *et al.*
Foreign body granulomatous reactions to cosmetic fillers: a clinical study of 15 cases
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2009, 108, 2, pp. 237-41
- 65 SCHUTZ P., IBRAHIM H. H., HUSSAIN S. S. *et al.*
Infected facial tissue fillers: case series and review of the literature
J Oral Maxillofac Surg, 2012, 70, 10, pp. 2403-12
- 66 SCLAFANI A. P., FAGIEN S.
Treatment of injectable soft tissue filler complications
Dermatol Surg, 2009, 35, Suppl 2, pp. 1672-80
- 67 SEELEY B. M., DENTON A. B., AHN M. S. *et al.*
Effect of homeopathic Arnica montana on bruising in face-lifts: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial
Arch Facial Plast Surg, 2006, 8, 1, pp. 54-9
- 68 SEMUR F., SEIGNEURIC J.-B.
Complications des avulsions dentaires : prophylaxie et traitement
EMC Médecine buccale, 2008, pp. 1-26 [Article 28-755-V-10]

- 69 SHAFIR R., AMIR A., GUR E.
Long-term complications of facial injections with Restylane (injectable hyaluronic acid)
Plast Reconstr Surg, 2000, 106, 5, pp. 1215-6
- 70 SHERMAN R. N.
Avoiding dermal filler complications
Clin Dermatol, 2009, 27, 3 Suppl. 1, pp. S23-S32
- 71 SIEGELMAN M. H., DEGRENDELE H. C., ESTESS P.
Activation and interaction of CD44 and hyaluronan in immunological systems
J Leukoc Biol, 1999, 66, 2, pp. 315-21
- 72 SLEVIN M., KRUPINSKI J., GAFFNEY J. *et al.*
Hyaluronan-mediated angiogenesis in vascular disease: uncovering RHAMM and CD44 receptor signaling pathways
Matrix Biol, 2007, 26, 1, pp. 58-68
- 73 SOLTES L., VALACHOVA K., MENDICHI R. *et al.*
Solution properties of high-molar-mass hyaluronans: the biopolymer degradation by ascorbate
Carbohydr Res, 2007, 342, 8, pp. 1071-7
- 74 STEPHAN F., MAATOUK I., MOUTRAN R. *et al.*
Angioedeme du visage apres injection d'acide hyaluronique.
Ann Dermatol Venereol, 2012, 139, 1, pp. 63-4
- 75 STERN R.
Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway
Eur J Cell Biol, 2004, 83, 7, pp. 317-25
- 76 VIDAL
Dictionnaire VIDAL
Paris: Vidal, 2014. 2810 p.
- 77 WEILL B., BATTEUX F.
Immunopathologie et réactions inflammatoires
Bruxelles: De Boeck, 2003. 310 p.
- 78 ZAMPOU M.
Synthèse bibliographique : les effets indésirables des produits de comblement cutané. Revue des effets indésirables des produits de comblement cutané et de facteur de risque liés à leur utilisation[Master Biologie Gestion]
Rennes: Université de Rennes 1, 2012, 28 p. Disponible depuis l'adresse : https://etudes.univ-rennes1.fr/digitalAssets/38/38438_M-Zampou_comblemen-cutane.pdf

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	1
INTRODUCTION	2
1 L'ACIDE HYALURONIQUE	3
1.1 DEFINITION ET FONCTIONS NATURELLES.....	3
1.1.1 DEFINITION ET HISTOIRE	3
1.1.2 PHYSICOCHIMIE	4
1.1.2.1 Sur le plan chimique.....	4
1.1.2.2 Sur le plan physique.....	5
1.1.3 ORIGINE NATURELLE DE L'ACIDE HYALURONIQUE	6
1.1.4 DEGRADATION NATURELLE	8
1.1.4.1 Les hyaluronidases.....	8
1.1.4.2 Autres mécanismes.....	9
1.1.5 DIFFERENTS ROLES DE L'ACIDE HYALURONIQUE.....	9
1.1.5.1 Rôle dans la réponse inflammatoire	9
1.1.5.2 Rôle dans la réponse immunitaire	10
1.1.5.3 Rôle dans la cicatrisation	11
1.1.5.4 Rôle architectural.....	11
1.1.5.5 Rôle cytologique.....	12
1.1.5.6 Rôle dans l'hydratation et la protection des tissus.....	12
1.1.5.7 Rôle osseux et cartilagineux	13
1.1.5.8 Rôle d'amortisseur mécanique.....	13
1.2 PRESENTATIONS DES PRODUITS.....	13
1.2.1 TECHNIQUES DE FABRICATION	14
1.2.2 LES DIFFERENTS PRODUITS.....	15
1.2.3 CRITERES DE CHOIX	19
1.2.4 ZONES D'INJECTION	20
1.3 TECHNIQUES D'INJECTION.....	22
1.3.1 CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT.....	22
1.3.1.1 Contre-indications absolues.....	22
1.3.1.2 Contre indications relatives.....	23
1.3.1.3 Les contre-indications dues aux anesthésiques.....	24
1.3.2 LA PREMIERE CONSULTATION	24
1.3.3 LA SEANCE DU DOUBLE TEST	25
1.3.4 LA SEANCE D'INJECTION	26
1.3.4.1 Choix du produit et du matériel.....	26
1.3.4.2 Préparation	29
1.3.4.3 Anesthésie	29
1.3.4.4 Comblement.....	31
1.3.4.5 Fin de la séance	34
1.3.5 LA CONSULTATION DE CONTROLE.....	34
2 COMPLICATIONS.....	35
2.1 CLINIQUE.....	35
2.1.1 REACTIONS OBSERVEES SELON LES ZONES.....	36
2.1.2 REACTIONS IMMEDIATES.....	37
2.1.2.1 Surcorrections, sous-corrrections et bosses	37
2.1.2.2 Douleur, sensibilité cutanée	38
2.1.2.3 Réactions inflammatoires : oedème, érythème, prurit	39
2.1.2.4 Hypersensibilité de type I.....	40

2.1.2.5	Lésion d'un vaisseau et risque de nécrose	42
2.1.2.6	Nécrose par obstruction ou compression d'un vaisseau	42
2.1.2.7	Folliculite acnéiforme.....	45
2.1.2.8	Herpès	45
2.1.3	REACTIONS SEMI RETARDEES	45
2.1.3.1	Abcès infectieux	45
2.1.3.2	Abcès stérile.....	47
2.1.3.3	Pigmentation	47
2.1.3.4	Réaction chéloïdienne	48
2.1.4	REACTIONS RETARDEES.....	48
2.1.4.1	Inflammation chronique.....	48
2.1.4.2	Granulomes à corps étrangers.....	49
2.1.4.3	Hypersensibilité de type IV.....	50
2.1.5	INFLUENCES SUR LES EFFETS INDESIRABLES	51
2.1.6	COMPLICATIONS DUES A L'ANESTHESIE.....	51
2.1.6.1	Anesthésie sous-orbitaire.....	51
2.1.6.2	Anesthésie du tronc mentonnier	52
2.2	ANATOMO-PATHOLOGIE	52
2.2.1	REACTIONS IMMEDIATES.....	52
2.2.1.1	Réactions inflammatoires.....	52
2.2.1.2	Hypersensibilité de type I.....	53
2.2.1.3	Nécrose	54
2.2.2	REACTIONS SEMI-RETARDEES	55
2.2.2.1	Abcès infectieux	55
2.2.2.2	Abcès stérile.....	56
2.2.2.3	Réaction chéloïdienne	57
2.2.3	REACTIONS RETARDEES.....	57
2.2.3.1	Inflammation chronique.....	57
2.2.3.2	Granulome à corps étranger	58
2.2.3.3	Hypersensibilité de type IV.....	60
2.3	CONDUITE A TENIR	61
2.3.1	LES HYALURONIDASES DE SYNTHESE	61
2.3.2	REACTIONS IMMEDIATES.....	63
2.3.2.1	Surcorrections, sous-corrections et bosses	63
2.3.2.2	Douleurs, sensibilité cutanée	64
2.3.2.3	Réactions inflammatoires : œdème, érythème, prurit	64
2.3.2.4	Hypersensibilité de type I.....	65
2.3.2.5	Lésion d'un vaisseau et risque de nécrose	65
2.3.2.6	Nécrose par obstruction ou compression d'un vaisseau	66
2.3.2.7	Follicule acnéiforme.....	68
2.3.2.8	Herpès	68
2.3.3	REACTIONS SEMI-RETARDEES	68
2.3.3.1	Abcès infectieux	68
2.3.3.2	Abcès stérile.....	69
2.3.3.3	Pigmentation	70
2.3.3.4	Réaction chéloïdienne	70
2.3.4	REACTIONS RETARDEES.....	70
2.3.4.1	Inflammation chronique.....	70
2.3.4.2	Granulome à corps étranger	71
2.3.4.3	Hypersensibilité de type IV.....	72
2.4	PREVENTION	72
2.4.1	RECOMMANDATIONS.....	72

2.4.1.1	Aux praticiens	72
2.4.1.2	Aux patients	76
2.4.2	RECOMMANDATIONS PREOPERATOIRES.....	76
2.4.3	RECOMMANDATIONS POST-OPERATOIRES	77
3	ASPECT MEDICO-LEGAL.....	78
3.1	CONTROLES.....	78
3.1.1	DEFINITIONS ET CLASSIFICATION	78
3.1.2	PRODUITS EN EUROPE	80
3.2	TEXTES DE LOI	82
3.2.1	EN FRANCE.....	82
3.2.2	EN EUROPE	83
3.3	RESPONSABILITE MEDICALE	83
3.4	DROIT PENAL	84
3.5	LE DEVIS ET LE CONSENTEMENT ECLAIRE	85
3.5.1	CONSENTEMENT ECLAIRE	85
3.5.2	DEVIS.....	85
3.6	DISCUSSION.....	86
	CONCLUSION	88
	LISTE DES FIGURES.....	90
	LISTE DES TABLEAUX.....	91
	BIBLIOGRAPHIE	92
	TABLE DES MATIERES	101

Jury : Président : J.M MARTRETTE – Professeur des Universités
Juges : J.P. ARTIS –Professeur 1^{er} grade
C.CLEMENT – Maître de Conférences des Universités
F.MASCHINO – Assistant Hospitalier Universitaire

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

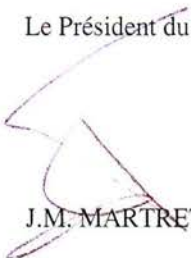
Présentée par: Mademoiselle LEMOINE Cynthia, Sandra

né(e) à: NANCY (Meurthe-et-Moselle)

le 22 février 1986

et ayant pour titre : « Injection péribucale d'acide hyaluronique : précautions d'emploi, complications potentielles et implications médico-légales ».

Le Président du jury


J.M. MARTRETTE

Le Doyen,
de la Faculté d'Odontologie


J.M. MARTRETTE

Autorise à soutenir et imprimer la thèse

NANCY, le

5 FEV. 2015

Le Président de l'Université de Lorraine


P. MUTZENHARDT

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président
Martial DELIGNON

LEMOINE Cynthia – Injection péribucale d'acide hyaluronique : précautions d'emploi, complications potentielles et implications médico-légales

Nancy 2015 : 115 f. : 29 ill. ; 78 réf.

Th : Chir.-Dent. : Nancy : 2015

Mots clés :

- Injections de produit de comblement
- Acide hyaluronique
- Complications
- Aspects médico-légaux

LEMOINE Cynthia – Injection péribucale d'acide hyaluronique: précautions d'emploi, complications potentielles et implications médico-légales

Th : Chir.-Dent. : Nancy 2015

L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane naturel de la matrice extracellulaire utilisé en médecine dans de nombreux domaines. Depuis 1996, il prend une place importante dans la chirurgie esthétique et son injection par les chirurgiens-dentistes est autorisée dans la limite de la sphère péribucale. Malgré leur réversibilité, les injections d'acide hyaluronique ne sont pas dénuées de complications. Celles-ci sont essentiellement dues aux réactions inflammatoires que déclenche l'acide hyaluronique dans certains cas et aux agents réticulants associés aux produits. Ce travail recense les différentes réactions, immédiates, semi-retardées et retardées décrites dans la littérature, décrit leurs mécanismes ainsi que la conduite à tenir face à de tels symptômes. Une discussion sur les implications médico-légales vient compléter ces premiers propos : cette dernière est basée sur les différents textes de loi français et européens ainsi que sur les obligations administratives qu'impliquent un acte esthétique présentant des risques avérés de complications.

Jury :

Pr. J.-M. MARTRETTE	Professeur des Universités	Président
Pr. J.-P. ARTIS	Professeur 1 ^{er} grade	Juge
Dr. C. CLÉMENT	Maître de Conférences	Juge
<u>Dr. F. MASCHINO</u>	Assistant Hospitalo-Universitaire	Directeur

Adresse de l'auteur : LEMOINE Cynthia
9 avenue du Charmois
54500 VANDŒUVRE-LÈS-NANCY