Silhouette

Où en sommes-nous avec la lipolyse médicale cervicale ?

RÉSUMÉ : L'excès graisseux cervical est une affection fréquente, gênante pour le patient qui est insuffisamment prise en charge de façon isolée et dont les traitements actuels sont d'efficacité relative. Un nouveau traitement cytolytique, le Belkyra® du laboratoire Allergan, sera bientôt à notre disposition et permettra de traiter de façon efficace, reproductible et sans danger cette affection.
Ce traitement s'effectue au cabinet par injection sous-cutanée dans le compartiment graisseux sous-mentonnier selon un protocole établi et codifié. 4 séances espacées de 1 mois sont nécessaires pour un résultat optimal.

N. GEORGIEU
Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique, BAYONNE.

L'excès graisseux sous-mentonnier, que l'on qualifie parfois de "double menton", est une affection esthétique faciale souvent évoquée, mais insuffisamment traitée. Ce double menton donne souvent au visage un aspect plus âgé, plus lourd et peu dynamique et il est souvent associé à un impact psychologique négatif.

Les causes les plus fréquentes sont le vieillissement, la génétique ou la prise de poids.

Cette graisse peut être résistante à un régime alimentaire ou à l'exercice physique [1].

Selon une enquête de l'ASDS [2], 68 % des patients qui sont gênés par une partie de leur visage, le sont au niveau de la graisse sous-mentonnière. La gêne causée par un double menton est sous-estimée et insuffisamment prise en charge, elle ne représente que 4,1 % des lipoaspirations réalisées chaque mois par les chirurgiens plasticiens [2]. Il existe donc une gêne chez les patients qui n'est peut-être pas suffisamment prise en compte.

Historique des traitements adipolytiques

Les deux principales molécules utilisées étaient la phosphatidylcholine (PC) et le désoxycholate (DC) [2, 3]. Le premier médicament utilisé à visée cytolytique est le Lipostabil® qui contient de la phosphatidylcholine (PC). La PC est un glycérolphospholipide d'origine naturelle qui émulsifie les graisses alimentaires pour faciliter la digestion. C'est un constituant naturel de la membrane cellulaire [4].

Le Lipostabil® doit être solubilisé avant injection ; cette procédure est souvent réalisée en ajoutant du DC, un sel biliaire [4]. Ces traitements ont donc été utilisés sans vrai protocole ni études et surtout sans AMM pour diminuer les lipoméries sous cutanées par injection *in situ*. Les résultats existaient mais avec de nombreuses complications telles que fonte graisseuse non contrôlée, irrégularités cutanées, résultats non reproductibles, atteintes nerveuses sensitives…

De récentes analyses *in vivo* corroborent la conclusion selon laquelle la PC/DC

Silhouette

semble faire double emploi en matière de lipolyse [2].

Rotunda *et al.* [2] ont découvert que l'association PC/DC affectait négativement le métabolisme des adipocytes par :
– perte de la viabilité cellulaire ;
– rupture de la membrane cellulaire ;
– désorganisation de l'architecture du tissu adipeux.

Il y a donc eu des mises en gardes internationales contre l'association PC/DC.

En 2003, le Lipostabil® a été interdit par l'Agence Nationale de la Santé brésilienne pour manque de preuves scientifiques [6]. En 2005, la *Medical Protection Society*, organisation proposant aux médecins britanniques des conseils et une protection juridiques prenant en charge les frais de justice et les préjudices, a cessé de proposer une assurance couvrant les mauvaises pratiques d'utilisation du Lipostabil®, de la lipodissolution, de la lipolyse par injection ("Flabjab" ou "Fat-Away") ou d'autres produits similaires contenant de la phosphatidylcholine comme principe actif en raison de problèmes de sécurité [7]. En 2007, l'*American Society of Plastic Surgeons* a publié une mise en garde contre l'utilisation des injections de PC préparées en pharmacie spécialisée dans les médicaments de médication officinale [8]. L'EMA (*European Medicines Agency*) déclare que l'utilisation non conforme au mode d'emploi est souvent associée aux médicaments de médication officinale préparés par les médecins et les pharmaciens dans le but d'adapter les doses de produit à une indication spécifique pour laquelle il a été prescrit. La promotion d'une utilisation non conforme au mode d'emploi par les organismes de santé contourne, et par là même compromet, le processus d'homologation réglementaire strict mis en place pour garantir la sécurité du patient et limiter les erreurs médicales [9].

Rotunda *et al.* ont été les premiers à suggérer que l'acide désoxycholique (DC) était le composé et le principe actif. L'acide désoxycholique est un acide biliaire secondaire, sous-produit du métabolisme des bactéries du microbiote intestinal humain.

Dans l'organisme, il participe, comme les autres acides biliaires, à l'émulsification des graisses afin de faciliter leur absorption par les intestins. Il peut être utilisé pour dissoudre les calculs biliaires. Il est utilisé en laboratoire comme détergent doux pour isoler les protéines membranaires. Son sel de sodium, le désoxycholate de sodium, est utilisé comme détergent pour lyser les cellules et solubiliser leurs constituants membranaires.

Le DC pur s'est avéré aussi efficace que l'association PC/DC sous forme de médicament pour générer une adipocytolyse [3-6].

Par conséquent, le concept actuel de traitement n'est plus l'hypothétique émulsification des graisses mais la lésion membranaire directe avec effets destructeurs du DC sur les adipocytes = **effets adipocytolytiques** [2, 3].

Le Kybella® /Belkyra® (acide désoxycholique) des laboratoires Allergan (*fig. 1*)

C'est cette nouvelle molécule qui sera bientôt à notre disposition pour un traitement codifié de la graisse sous mentale. Ce traitement est autorisé par les autorités sanitaires depuis avril 2015 aux États-Unis, novembre 2015 au Canada, septembre 2016 en Australie, 12 Pays de l'Est : décembre 2016, 2017 en Espagne, en Italie et en Belgique. En France, nous sommes toujours en attente de l'AMM.

Fig. 1.

Pour la future AMM, le Belkyra® est indiqué chez l'adulte dans le traitement d'une convexité ou d'une rondeur modérée à sévère liée à la présence de graisse sous-mentonnière, lorsque la présence de graisse sous-mentonnière entraine un retentissement psychologique chez le patient.

Le mécanisme d'action

L'acide désoxycholique est un acide biliaire secondaire. Il agit essentiellement comme tensioactif dans l'intestin, facilitant l'absorption des lipides [10]. Dans l'organisme, le mécanisme de dissolution de la graisse fait par adipocytolyse, ce qui correspond à atteinte de l'intégrité de la membrane plasmatique, ce qui entraîne la mort cellulaire. Le Belkyra® agit donc comme un médicament cytolytique qui détruit physiquement la membrane cellulaire, qui entraîne de ce fait une dégradation ou lyse cellulaire définitive et une stimulation de la réponse tissulaire locale.

Le résultat est une réduction durable du nombre d'adipocytes (***fig. 2***) [11].

Les études cliniques [11-13]

Deux grandes études multicentriques menées en Europe, États-Unis et Canada sur environs 1 000 patients. Les principaux critères d'inclusion sont des hommes et femmes, 18 à 65 ans avec un poids corporel stable et un IMC ≤ 30 kg/m^2 (Europe) ou 40 kg/m^2 (Amérique du Nord). Aucune intervention préalable

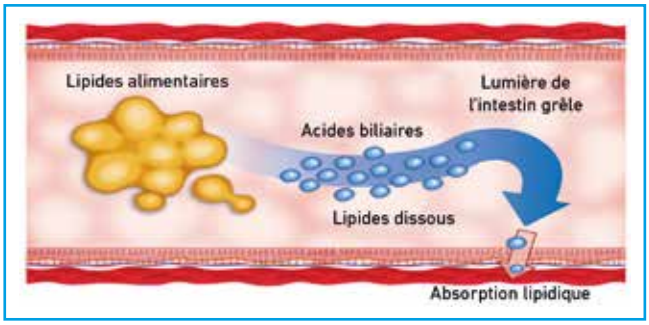

Fig. 2.

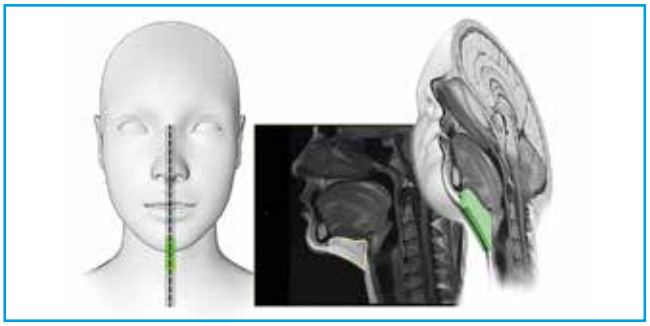

Fig. 4.

visant la graisse sous-mentonnière. Aucun relâchement excessif de la peau. Aucune autre cause d'hypertrophie ou de rondeur de la région sous le menton, en dehors de la GSM

3 échelles d'évaluation communes :

- **CR-SMFRS :** *Clinician-Reported Submental Fat Rating Scale* (échelle d'évaluation de la graisse sous-mentonnière par les médecins) ;
- **PR-SMFRS :** *Patient-Reported Submental Fat Rating Scale* (échelle d'évaluation de la graisse sous-mentonnière par les patients) ;
- **PR-SMFIS :** *Patient-Reported Submental Fat Impact Scale* (échelle d'évaluation de l'impact de la graisse sous-mentonnière par les patients).

Les critères d'inclusion des patients étaient les convexités sous mentonnières de stades 2 et 3 (***fig. 3***).

Une autre évaluation par mesure du compartiment graisseux par IRM a été effectué en Amérique du nord pour corroborer les résultats. L'IRM a été effectuée à l'inclusion et 12 semaines après le traitement, à l'aide d'une seule coupe de 10 mm dans le plan sagittal médian (***fig. 4***).

Les résultats

Les évaluations des médecins et des patients étaient significativement congruentes et différentes par rapport au placebo. Le taux de répondeur est situé entre 78 et 80 % 12 semaines après le premier traitement quels que soient les critères d'évaluation (***fig. 5 et 6***).

Exemples de résultats cliniques avec photos selon les études citées en référence (***fig. 7 à 10***). On peut donc apprécier sur les photos de très bons résultats aussi bien sur la diminution du compartiment graisseux (***fig. 11***) que sur la rétention cutanée.

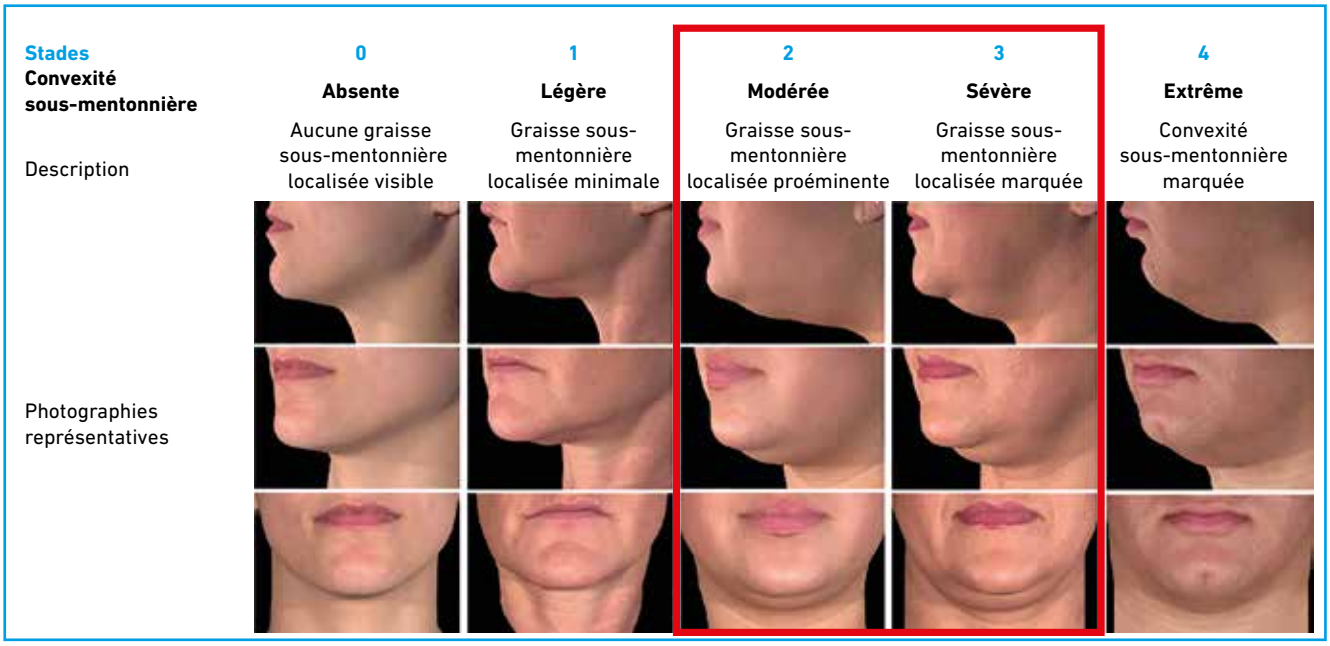

Fig. 3 : CR-SMFRS.

Silhouette

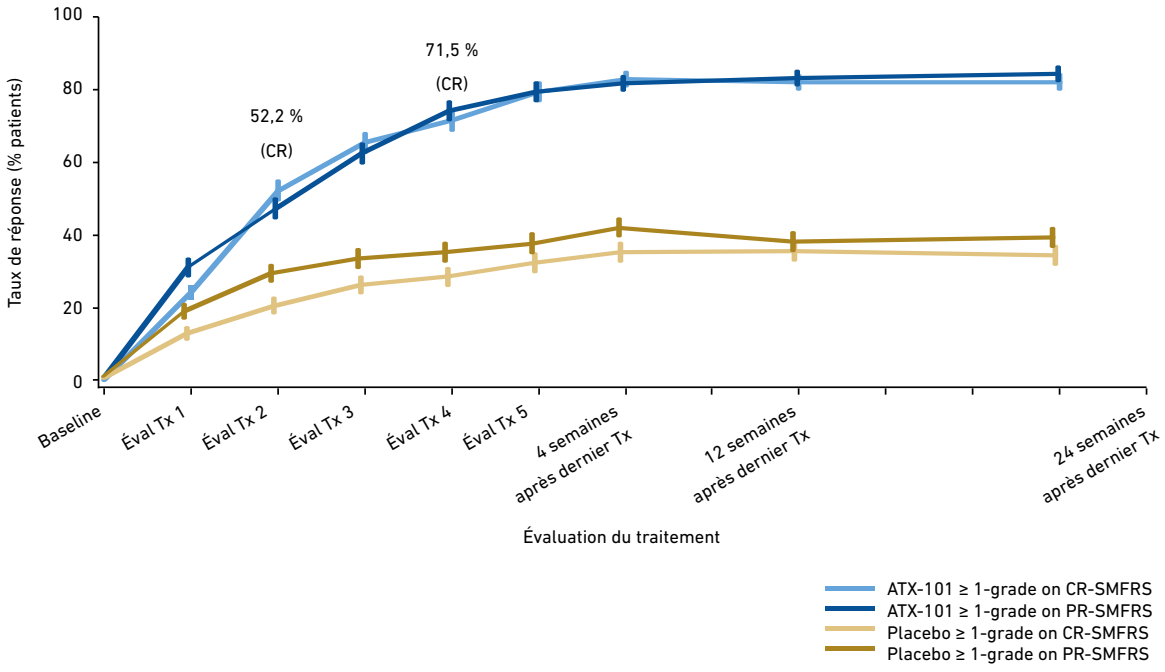

Fig. 5 : Taux de répondeurs aux échelles CR- et PR-SMFRS : la plupart des sujets sous ATX-101 ont présenté une amélioration ≥ 1 grade en 2 à 4 traitements.

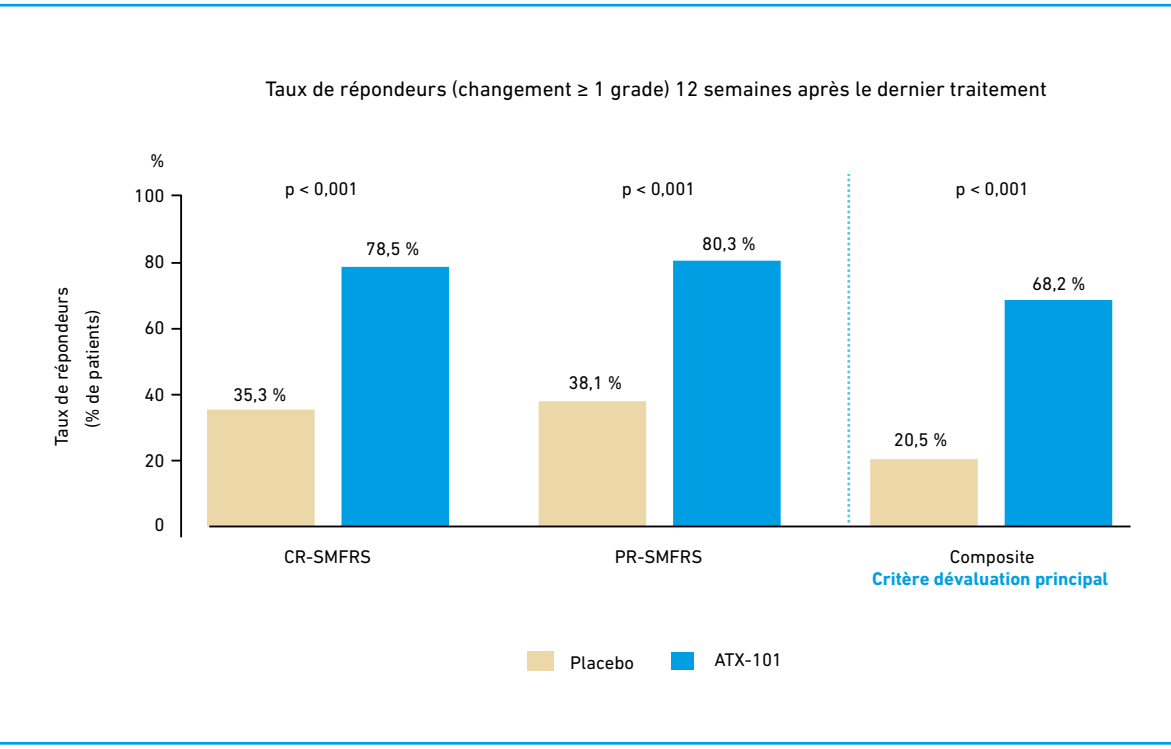

Fig. 6 : REFINE 1 et 2. Réponse statistiquement significative d'après les critères d'évaluation des médecins, des patients et composites.

Fig. 7 : Amélioration de 2 grades d'après l'évaluation du médecin et du patient (composite). 6 séances de traitement.

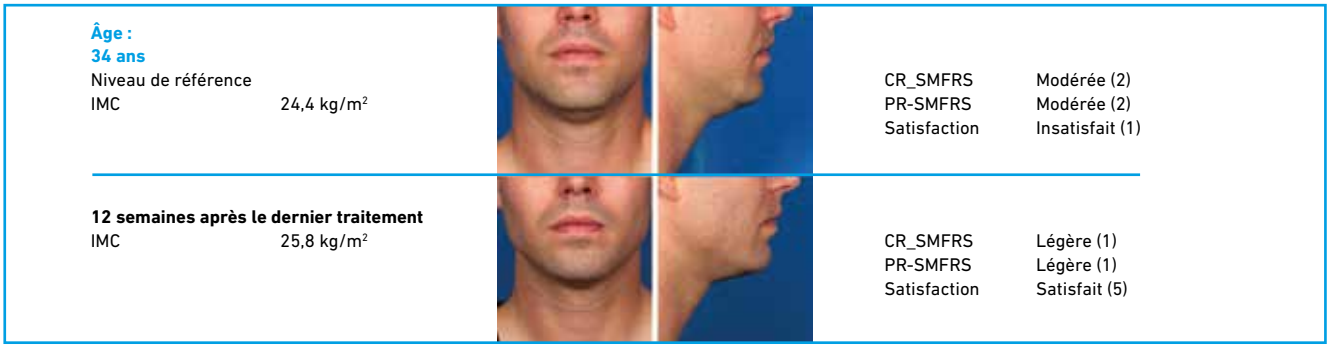

Fig. 8 : Amélioration de 1 grade d'après l'évaluation du médecin et du patient (composite). 5 séances de traitement.

Fig. 9 : Exemple de répondeur avec résultat composite ≥ 2 grades. 6 séances de traitement.

Fig. 10 : Exemple de répondeur avec résultat composite ≥ 1 grade. 5 séances de traitement.

Silhouette

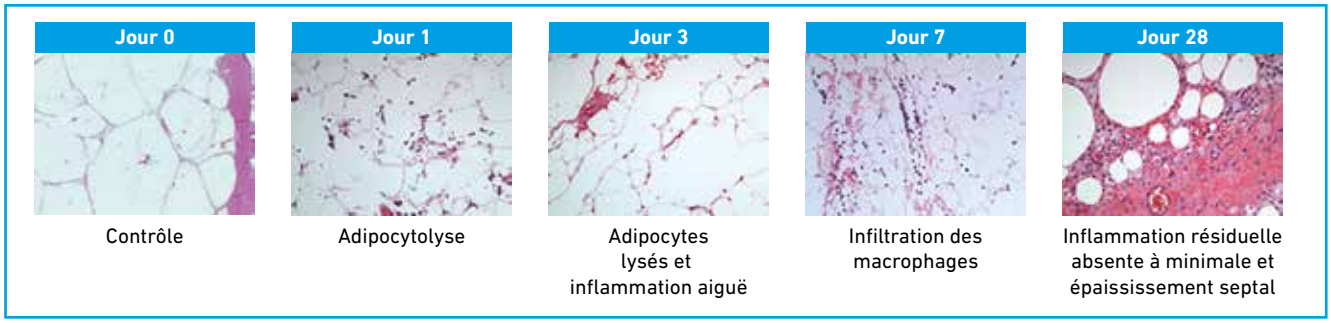

Fig. 11. D'après [11].

Effets secondaires

Ce sont essentiellement des douleurs, des ecchymoses, un engourdissement et un œdème de la zone injectée, ces effets secondaires diminuent lors des injections suivantes. L'engourdissement et l'induration sont les plus longues à disparaître et peuvent durer jusqu'à un mois (***tableau I***).

Anatomie cervicale et sous mentonnière

Il est important de bien connaître la région anatomique avec ses repères osseux, cartilagineux, les compartiments graisseux pré et rétroplatysmal ainsi que les trajets nerveux de la branche mandibulaire du nerf facial (***fig. 12, 13 et 14***).

Technique d'injection

L'injection se fait dans le compartiment graisseux sous mentonnier pré-platysmal, donc entre le derme et le muscle platysma (***fig. 12***). Faire attention à ne pas léser la branche mandibulaire du nerf facial par effet cytolytique, donc bien rester en superficie pour l'injec-

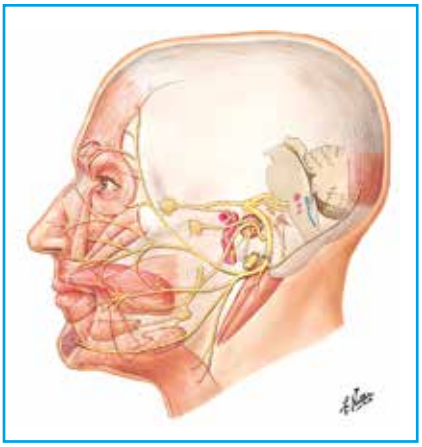

Fig. 14.

	Études en Europe (16/17)			Études aux États-Unis (22/23)	
Événement indésirable	Placebo (n = 236)	ATX-101 1 mg/cm^2 (n = 237)	ATX-101 2 mg/cm^2 (n = 243)	Placebo (n = 504)	ATX-101 2 mg/cm^2 (n = 515)
Douleur	27,5 %	82,7 %	84,0 %	31,3 %	69,5 %
Ecchymose	42,4 %	55,3 %	50,2 %	70,0 %	71,5 %
Engourdissement	19,5 %	49,8 %	48,6 %	15,7 %	33,2 %
Œdème	7,2 %	14,3 %	15,6 %	29,2 %	60,4 %

Tableau I: Effets secondaires.

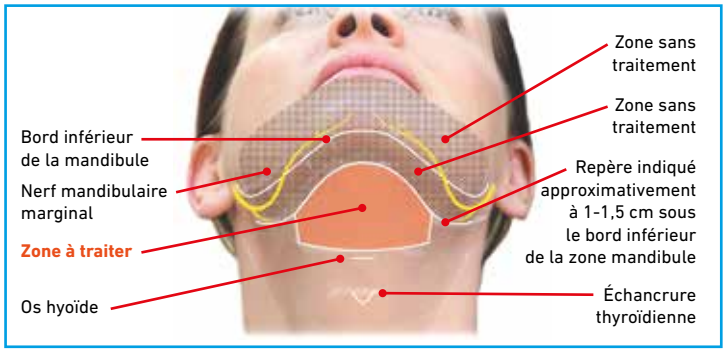

Fig. 12.

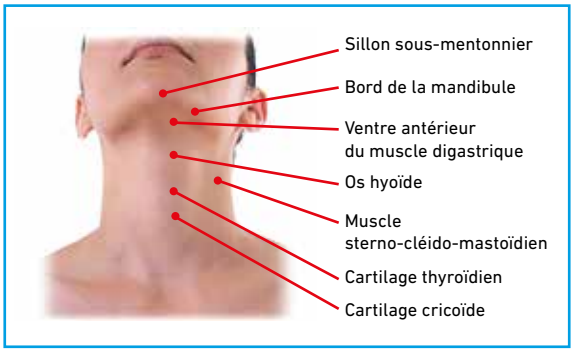

Fig. 13.

Fig. 15.

tion et ne pas injecter en rétropatysmal ni trop latéral.

Le repérage de la zone à traiter s'effectue à l'aide d'un calque fourni par le laboratoire, ce calque est apposé sur la zone à traiter avec les points à injecter [14] (***fig. 15***).

L'injection est faite en sous cutanée, la quantité de produit injecté est de 0,2 mL par point d'injection séparé de 1 cm avec d'une aiguille de 30G. La dose moyenne est de 4 à 6 mL de produit injecté par traitement (l'équivalent de 2 à 3 flacons). Il faut en moyenne 2 à 4 traitements à 1 mois d'intervalle en allant jusqu'à 6 traitements maximum. La durée du traitement est de 15 à 20 minutes au cabinet. Le prix moyen de la séance est de 400 € à 500 €.

Conclusion

Il s'agit d'une solution thérapeutique supplémentaire qui va permettre de traiter efficacement, de façon reproductible et sans danger, les excès graisseux cervicaux et sous mentonniers. Cette technique pourra éventuellement être utilisée en association à d'autres techniques non invasives telles que les ultrasons ou la radiofréquence pour potentialiser le résultat. Des études futures seront menées sur l'efficacité du produit par rapport à la rétention cutanée qui est observée dans les études.

POINTS **FORTS**

- Excès graisseux sous mental et cervical.
- Gêne importante et fréquente dans la population.
- Nouveau traitement adipocytolytique : Belkyra®.
- Injection dans la graisse sous mentonnière dans le compartiment préplatysmal.
- Se pratique au cabinet en 15 à 20 minutes en 4 injections à intervalle de 4 semaines.
- Technique sécurisée.

Prochainement, nous espérons de futures AMM sur d'autres localisations pour étendre des indications.

BIBLIOGRAPHIE

1. Enquête 2014 de l'ASDS 2. Huettner F *et al.* Neck rejuvenation--anatomy and clinical correlation. *Facial Plast Surg*, 2012;28:40-51.
2. Rotunda AM. Injectable treatments for adipose tissue: terminology, mechanism, and tissue interaction. *Lasers Surg Med*, 2009;41:714-720.
3. Rotunda A *et al.* Detergent effects of sodium deoxycholate are a major feature of an injectable phosphatidylcholine formulation used for localized fat dissolution. *Dermatol Surg*, 2004;30:1001-1008.
4. Matarasso A *et al.* Mesotherapy and injection lipolysis. *Clin Plastic Surg*, 2009;36:181-192.
5. Yagima O *et al.* Action of sodium deoxycholate on subcutaneous human tissue: local and systemic effects. *Dermatol Surg*, 2007;33:178-88l .
6. Al Faresi F *et al. Expert Rev Dermatol*, 2011;6:157-162.
7. http://www.medicalprotection.org/docs/default-source/pdfs/practice-xtra-pdfs/1229a-uk- information-for-applicants-2015_web.pdf?sfvrsn=2 [Consulté en avril 2016]
8. Surgery.org. http://www.surgery.org/media/news-releases/american-society-for-aesthetic-plasticsurgery-warns-patients-to-steer-clear-of-injection-fat-loss-treatment
9. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Overview_of_comments/2015/11/ WC500196988.
10. Chiang JY. Bile acids: regulation of synthesis. *J Lipid Res*, 2009;50:1955-1966.
11. Walker P *et al.* présenté au congrès de l'ASDS 2013.
12. McDiarmid J *et al.* Results from a pooled analysis of two European, randomized, placebo-controlled, phase 3 studies of ATX-101 for the pharmacologic reduction of excess submental fat. *Aesth Plast Surg*, 2014;38:849-860.
13. Aschera B, Fellmannb J, Monheitc G. ATX-101 (deoxycholic acid injection) for reduction of submental fat. *Expert review of clinical pharmacology*, 2016;9:1131-1143.
14. Rzany B *et al.* Reduction of unwanted submental fat with ATX-101 (deoxycholic acid), an adipocytolytic injectable treatment: results from a phase III, randomized, placebo-controlled study. *British Journal of Dermatology*, 2014;170:445-453.
15. Belkyra™ Product Monograph Including Patient Medication Information. Kythera Biopharmaceuticals, Inc. 2015. BELKYRA™ is a trademark of Kythera Biopharmaceuticals, Inc., an Allergan affiliate, used under license by Actavis Specialty Pharmaceuticals Co.

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.