

■ Mensuel
Juin 2018
Cahier 2

réalités

n° 273

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



Dermatologie Esthétique N° 15

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr C. Beylot, Dr A. Cohen-Letessier,
Dr V. Gassia, Pr Ph. Humbert,
Dr J.-M. Mazer, Dr T. Michaud, Dr M. Naouri
Dr C. Raimbault – Présidente du gDEC

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr O. Cogrel

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, J. Laurain

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14
Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0122 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 2^e trimestre 2018

Sommaire

Juin 2018

Cahier 2

n° 273



Éditorial : “Merci Claire!”

T. Michaud

3

Y a-t-il un intérêt à pratiquer une injection test avec de l'acide hyaluronique ?

C. Raimbault

7

La hyaluronidase

P. Coutant-Foulc

17

Lasers en dermatologie génitale masculine

J.-N. Dauendorffer, J.-M. Mazer

23

Lifting médical

I. Rousseaux

29

Revue de la littérature : traitements adjuvants topiques au laser à colorant pulsé pour traiter les angiomes plans

O. Cogrel

36

Éditorial

Merci Claire !

~ “Le savoir est la seule matière qui s’accroît quand on le partage.”

Socrate



T. MICHAUD
Cabinet de Dermatologie esthétique,
MULHOUSE.

Depuis sa création en 2013, la professeure Claire Beylot a occupé le poste de rédactrice en chef de *Dermatologie Esthétique*, supplément de *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, devenu en 2016 l’organe d’expression du Groupe de Dermatologie Esthétique de la Société Française de Dermatologie (gDEC). Grace à son implication constante et sans faille, à son exigence scientifique, à sa grande rigueur intellectuelle et à sa connaissance encyclopédique du domaine de l’esthétique médicale, elle a permis de créer un journal d’excellente tenue, très attendu par ses lecteurs. Elle transmet aujourd’hui le flambeau à Olivier Cogrel, connu et apprécié de tous, qui saura sans nul doute poursuivre et pérenniser l’œuvre entreprise.

Au-delà des remerciements et des félicitations qui lui reviennent pour son travail et son engagement majeurs dans son poste de rédactrice en chef de cette revue, je voudrais profiter de l’occasion qui m’est donnée pour rappeler son immense apport et son rôle essentiel dans l’organisation et l’enseignement de la dermatologie esthétique.

Bien que l’ensemble de sa carrière professionnelle ait été orienté vers la dermatologie générale, et en particulier vers les liens entre peau et médecine interne, Claire Beylot s’est intéressée dès les années 1990 à la dermatologie interventionnelle (chirurgie, lasers et esthétique), dans le sillage de précurseurs comme Jean Arouete et Robert Aron-Brunetiere, confortée également dans ses idées par les séances consacrées à la dermatologie esthétique lors des congrès de l’*American Academy of Dermatology* auxquelles elle assistait assidûment.

Dès cette époque, elle a été convaincue de l’intérêt pour les dermatologues de s’impliquer dans le domaine de l’esthétique médicale qui, *de facto*, concerne au premier chef l’organe de notre spécialité. À cette période, la démarche n’allait pas de soi : il lui a fallu vaincre nombre de réticences et bénéficier de la collaboration active de collègues tels Jean-Paul Ortonne – qui l’a chargée en 1996 d’organiser le diplôme interuniversitaire (DIU) de dermatologie esthétique, lasers, cosmétologie – et Brigitte Dréno – qui, alors qu’elle était présidente de la Société Française de Dermatologie (SFD), a fait progresser la situation de manière décisive en faisant reconnaître, après une large réflexion commune, la dermatologie esthétique comme partie intégrante de la spécialité.

Les dermatologues libéraux savent peut-être moins que Claire Beylot a défendu avec constance le versant esthétique de la dermatologie auprès de nos instances : ministère de la Santé avec Jacques Martel, Conseil national de l’Ordre des médecins avec

Philippe Lauret, Académie de médecine avec Jacques Bazex, Assurance Maladie également lorsqu'elle y a été désignée comme représentante de la spécialité au moment de la mise en place de la nouvelle nomenclature, université enfin pour les deux DIU (esthétique et chirurgie) qu'elle a lancés comme coordinatrice nationale.

Ses réalisations dans le domaine de la dermatologie esthétique et interventionnelle sont fort nombreuses :

- création du DU, puis du DIU de dermatologie chirurgicale dont elle a été la première coordinatrice nationale ;
- création et coordination nationale pendant 8 ans du DIU de dermatologie esthétique, lasers dermatologiques et cosmétologie qui a formé depuis son origine 40 à 60 dermatologues français et étrangers par an ;
- mise en place à Bordeaux, dès la fin des années 1990, dans son service de l'hôpital du Haut-Lévêque, d'un plateau technique dédié à la dermatologie chirurgicale, aux lasers et à la dermatologie esthétique et dans lequel elle a formé de nombreux dermatologues, hospitaliers et libéraux.

Tout le monde connaît également son implication dans le comité scientifique de l'*Encyclopédie médico-chirurgicale de cosmétologie et dermatologie esthétique*, ainsi que la grande qualité des chapitres qu'elle a rédigés pour ce périodique. Nos lecteurs sont également nombreux à avoir assisté aux forums des Journées Dermatologiques de Paris ("*Que feriez vous pour améliorer l'esthétique de ces patients ? Présentation de cas cliniques*") qu'elle coordonnait avec sa rigueur coutumière et qui faisaient toujours salle comble. Son "*Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?*", publié chaque année depuis 2014 dans le numéro de l'*Année thérapeutique de Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, est toujours très attendu. Enfin, Claire Beylot est l'auteure de nombreux ouvrages, articles et communications qu'il m'est impossible de tous

citer ici et dont la grande qualité scientifique et pédagogique est constamment et unanimement reconnue.

Dans un registre plus personnel, je souhaiterais témoigner, en tant que président du gDEC pendant 9 ans, de l'immense privilège d'avoir bénéficié du soutien sans faille d'un tel mentor. Le gDEC a permis de structurer l'enseignement universitaire et post-universitaire de la dermatologie esthétique. Lorsqu'en 2007 est née l'idée de la création de ce groupe thématique de la SFD, j'ai souhaité un comité scientifique composé de dermatologues universitaires (Claire Beylot, Brigitte Dréno, Philippe Humbert et Jean-Paul Ortonne) et libéraux (Véronique Gassia, Jean-Marie Dallara, Catherine Grogard, Sabine Béchaux, Anny Cohen-Letessier, Nadine Pomarède, Martine Vigan et moi-même, puis d'autres ensuite que je ne peux tous citer). Le nom de la professeure Claire Beylot s'imposait comme une évidence et j'ai été très heureux qu'elle en accepte la vice-présidence, poste qu'elle a occupé de 2007 à 2015. Avec l'ensemble du bureau du gDEC, nous avons beaucoup accompli.

Grâce au soutien de Brigitte Dréno et du Collège des Enseignants en Dermatologie de France (CEDEF), nous avons organisé un enseignement spécifique pour les internes du DES de dermatologie :

- l'Académie de Dermatologie Esthétique et Correctrice (ADEC), séminaire théorique et pratique de 2 jours destiné à l'initiation à la dermatologie esthétique et correctrice (DEC), à présent inscrit dans le livret de l'interne et devenu obligatoire dans le cursus universitaire de tout jeune dermatologue (près de 1 000 internes et jeunes dermatologues ont suivi ce séminaire à ce jour) ;
- un séminaire d'approfondissement de DEC d'une journée, avec la collaboration du Groupe Laser de la SFD ;
- un séminaire d'une journée d'anatomie appliquée à la DEC.

Cette formation universitaire spécifique, s'ajoutant à la connaissance parfaite de

l'organe peau, confère sa légitimité au dermatologue souhaitant pratiquer la dermatologie esthétique.

Dès 2008, nous avons organisé les Journées annuelles du gDEC, intégrées dans les Journées de Dermatologie Interventionnelle de Paris (JDIP) de 2013 à 2015 en collaboration avec le Groupe Laser et le Groupe Chirurgie de la SFD, avant que nous reprenions ensuite notre indépendance. Claire Beylot a été membre du comité scientifique de ces JDIP en 2013 et 2014, et coordinatrice du comité d'organisation en 2015. Le gDEC a également organisé tous les 2 ans, à 3 reprises, en collaboration avec Olivier Galatoire et l'Association pour le Développement de l'Oculoplastie Chirurgicale, le congrès Regards Croisés de Val d'Isère. Nous avons également noué des liens de collaboration avec nos collègues du Groupe de Dermatologie Esthétique tunisien en participant activement à plusieurs de leurs congrès. Nous avons organisé de nombreux forums et FMC lors des JDP ainsi qu'un séminaire annuel d'experts (cercle des experts du gDEC). Nous avons proposé également des ateliers pratiques (peelings, techniques de comblement, toxine botulinique) qui ont formé près de 250 participants en 2 ans.

Le gDEC a créé un système de vigilance confraternelle pour les actes esthétiques, VIGIDEC, sous la responsabilité de Martine Vigan, devenu ensuite Vigilance Esthétique sous l'impulsion de Catherine Raimbault et Isabelle Rousseaux. Le gDEC est par ailleurs à l'origine de nombreuses publications : plusieurs numéros spéciaux des *Annales de Dermatologie* et des *Nouvelles Dermatologiques*, une rubrique "Dermatologie esthétique et correctrice" dans les *Nouvelles Dermatologiques*.

Nous avons également œuvré en termes de communication en créant un site web et en organisant de multiples conférences de presse grand public destinées à positionner le dermatologue comme

un acteur incontournable de l'esthétique médicale. Enfin, j'ai le grand privilège de coordonner avec Claire Beylot la collection "Dermatologie Esthétique" chez Arnette qui a publié plusieurs ouvrages fort connus sur la toxine botulinique, la pratique en dermatologie esthétique, les techniques de comblement et de volumétrie ou encore le tatouage et maquillage correcteur.

Pour l'ensemble de ces projets, qui ont demandé un engagement fort de la part de tous, Claire Beylot a été un soutien inconditionnel, comme elle continue de l'être actuellement en tant que membre du comité scientifique du gDEC, présidé avec une grande efficacité par Catherine Rimbault depuis plus de 2 ans. Pendant toutes ces années, Claire et moi avons été en contact permanent. Claire Beylot a participé activement à la genèse de l'ensemble de nos actions, de la conception à l'organisation. Lors de nos réunions, elle savait toujours faire entendre sa voix et ses idées, pour mieux positionner le

groupe. Elle a été présente comme oratrice lors de toutes les réunions scientifiques du gDEC et ses communications structurées, exhaustives et pédagogiques étaient toujours très attendues, notamment son "*Quoi de neuf en dermatologie esthétique?*", fruit d'un énorme travail de lecture et de synthèse, point d'orgue incontournable de nos congrès.

J'ai trouvé auprès d'elle, non seulement un soutien sans faille, une grande rigueur intellectuelle, une exigence de tous les instants, mais aussi une capacité d'écoute et de conseils qui m'ont été extrêmement précieux, en raison de sa connaissance approfondie de l'univers esthétique et de l'ensemble des acteurs impliqués. Il y a eu des moments d'exaltation, parfois des difficultés à faire comprendre et passer nos idées et son apport et sa diplomatie ont souvent été cruciaux. Je la connaissais assez peu personnellement au début de notre collaboration mais j'ai appris en la côtoyant sa capacité à ne jamais lâcher prise lorsqu'elle est persuadée

du bien-fondé d'une idée et c'est là une attitude dont je me suis souvent inspiré ! J'ai aussi pu apprécier son intelligence brillante, sa grande générosité, son sens de la diplomatie, son humour et même son amour (partagé !) des bonnes tables ! Auprès d'elle, j'ai véritablement compris la signification du mot "mentor" : pour cet enseignement, elle a toute ma reconnaissance.

L'occasion m'est donnée ici d'exprimer mon ressenti et il est fort possible qu'après ces 10 années à travailler ensemble si étroitement, je me laisse aller à un peu de ce sentimentalisme propre aux *past presidents*. Mais comme Claire, j'assume ! À titre personnel mais aussi, j'en suis certain, au nom de toute la communauté du gDEC et sûrement bien au-delà, je voudrais témoigner ici de ma profonde reconnaissance pour tout ce qu'elle nous a et m'a apporté, pour son aide et son soutien si précieux, pour son enseignement, pour son amitié. Chère Claire, du fond du cœur : merci !

Y a-t-il un intérêt à pratiquer une injection test avec de l'acide hyaluronique ?

RÉSUMÉ : Les tests intradermiques avec les acides hyaluroniques (AH), qui ne sont pas des tests allergologiques à proprement parler, sont rarement pratiqués par les dermatologues. Le but de cet article est de rapporter l'expérience de l'auteure et de définir les situations dans lesquelles ces tests peuvent s'avérer utiles, notamment pour reproduire un aspect de granulome à corps étranger lorsqu'un effet secondaire de ce type est soupçonné et pour vérifier la possibilité de pratiquer des injections à but esthétique sur des terrains réputés à risque, ou lors de prescription de nouvelles molécules à effet immunomodulateur. Le risque d'hypersensibilité immédiate est exceptionnel.



C. RAIMBAULT

Cabinet de Dermatologie, METZ.
Présidente du gDEC, groupe de Dermatologie Esthétique et Correctrice de la Société Française de Dermatologie.

■ Immunologie

Lorsqu'un corps étranger est introduit dans l'organisme, le système immunitaire développe 2 types de réponse.

- La première réponse, innée, non spécifique aboutit à la phagocytose de l'antigène par la mise en jeu des *Toll-like receptors* à la surface des kératinocytes, des cellules de Langerhans, des mastocytes, des polynucléaires et des macrophages.

- La seconde réponse est adaptative ou spécifique avec transformation des antigènes par les cellules de Langerhans qui migrent ensuite vers les ganglions lymphatiques. Une stimulation des lymphocytes T (CD4+, CD8+, lymphocytes T mémoire et régulateurs), des lymphocytes B (immunité humorale, avec sécrétion d'igG, d'igM et de lymphocytes B mémoire) est alors obtenue. Dans certaines circonstances, les cellules de Langerhans restent immatures, aboutissant à une tolérance immunitaire vis-à-vis de l'antigène.

Ces systèmes sont complémentaires et régulés par de nombreux facteurs endogènes comme la qualité de la barrière cutanée, du microbiote, des cytokines

immunosuppressives, des facteurs génétiques, du vieillissement.

La réponse immunitaire peut aussi être modulée par bien d'autres causes, comme la répétition des injections, l'association de plusieurs antigènes, les UV, la vitamine D, certains médicaments, le stress. La mise en jeu de ces mécanismes entraîne habituellement l'élimination de l'antigène. Dans le cas contraire, une réaction d'hypersensibilité granulomateuse avec histologiquement un granulome à corps étranger composé de lymphocytes entourant des cellules épithélioïdes et géantes peut être observée.

Dans quelles circonstances ces tests peuvent-ils être utiles ?

1. Lors de maladies inflammatoires chroniques ou auto-immunes

Les acides hyaluroniques n'ont pas de spécificité tissulaire ou d'espèce et sont nettement moins réactogènes que les produits de comblement à base de collagène que l'on utilisait jusqu'aux années 2000 [1]. Avec ces produits, les risques d'allergie ou de



EXISTE
EN
FORMAT
STICK

Cicabio SPF 50+

SOIN RÉPARATEUR APAISANT
TRÈS HAUTE PROTECTION UV

- Répare (Centella asiatica)
- Apaise (Antalgicine™)
- Assainit (Cuivre-Zinc)

SANS TRACES NI MARQUES

- + Acide Hyaluronique
- + SPF 50+

Appliquer localement sur la zone agressée
jusqu'à **COMPLÈTE RÉPARATION**

LA BIOLOGIE AU SERVICE DE LA DERMATOLOGIE

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

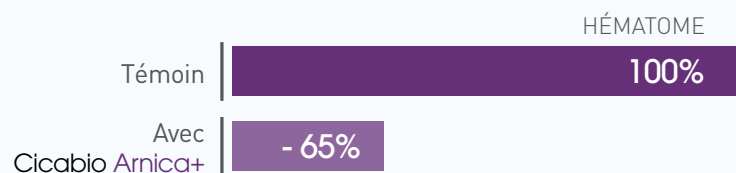


Cicabio Arnica+

SOIN SOS POUR RÉSORBER
ET DÉCONGESTIONNER

- ▶ Arnica Montana
- ▶ Apigénine

**TAILLE DES HÉMATOMES RÉDUITE DE 65%
EN 24H***



**Appliquer 48H avant et jusqu'à COMPLÈTE RÉPARATION
1 À 2 FOIS PAR JOUR**

* Étude de l'efficacité de Cicabio Arnica+ sur un modèle d'hématome ex vivo - Sur explants de peau, injections de 25µl de sang (Ecchymose). Le produit est appliqué par massage pendant 20 secondes avant et après l'hématome.

LA BIOLOGIE AU SERVICE DE LA DERMATOLOGIE

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

réaction inflammatoire de granulome étaient de 4 % environ et les injections n'étaient pratiquées qu'après réalisation de tests intra-épidermiques [2]. Leur utilisation a été progressivement stoppée devant la supériorité des AH liée à leur facilité d'utilisation, aux formulations s'adaptant à toutes les rides (superficielles ou profondes) et à la volumétrie.

Paradoxalement, les contre-indications des AH sont restées les mêmes que celles des produits à base de collagène. Lorsqu'on reprend la littérature, les effets secondaires avec la plupart des gammes d'AH sont rares actuellement depuis que leur purification a été obtenue. Ils sont estimés à environ 0,2 %. Ils sont encore plus rarement rapportés en association avec des maladies inflammatoires chroniques ou auto-immunes et ils surviennent souvent sur des terrains totalement indemnes de dysimmunité, sans que l'on puisse définir avec évidence leurs circonstances de survenue. Quelques cas ont néanmoins été décrits après des épisodes infectieux aigus [3-6].

Doit-on alors refuser les injections d'AH à ces patients qui nous sollicitent pour bénéficier de traitements esthétiques avec des fillers réputés plus sûrs ? Comment déterminer précisément les véritables contre-indications ? Cette question est passionnante car elle met en lumière le comportement des dermatologues vis-à-vis de ces interdits. Cela a aussi conduit à réaliser une enquête de pratique en 2014 sur la base d'un questionnaire diffusé sur le site internet du gDEC. Ce questionnaire reprenait la liste des affections digestives, rhumatismales, thyroïdiennes, auto-immunes, inflammatoires ou granulomateuses chroniques et posait des questions simples : *acceptez-vous d'injecter un AH si un patient est porteur d'une de ces affections ? Pratiquez-vous des tests intradermiques ?*

Le taux de réponse a été de 25 % et l'enquête a pu montrer que la plupart d'entre nous acceptaient de traiter un patient por-

teur d'une thyroïdite stabilisée en dehors de la maladie de Basedow. De nombreux dermatologues injectent même en présence de maladies inflammatoires rhumatismales, notamment car certains de ces patients reçoivent des AH dans les articulations. Plus rarement, les dermatologues acceptent de faire des injections d'AH en présence de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Enfin, la plupart refusent en cas de pathologies auto-immunes telles que le lupus, la sclérodermie systémique ou de sarcoïdose. Très peu de dermatologues pratiquent des tests intradermiques avant les injections d'AH.

Dans la population générale, la prévalence des maladies inflammatoires et auto-immunes semble être de 5 à 10 % et elle est bien moindre pour les maladies granulomateuses (sarcoïdose, maladie de Crohn). Quelques publications font état de réactions secondaires granulomateuses sur les sites d'injection d'AH lors de traitements par interféron [7] ou par omalizumab [8]. Des cas de sarcoïdose [9] et de syndrome ASIA (*Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants*) [10] ont également été décrits. Des publications rhumatologiques montrent des réactions inflammatoires intra-articulaires après injection d'AH avec inversion du rapport CD4+/CD8+ [11]. Des réactions granulomateuses sur le site d'injection ont été rapportées au cours de maladies inflammatoires digestives surtout avec des produits permanents comme l'Aquamid qui n'est plus commercialisé.

Aucune publication ne mentionne la survenue d'effets secondaires en cas de thyroïdite. Cette pathologie est caractérisée par des anticorps souvent présents depuis une longue période avant que l'hypothyroïdie induite par l'action des anticorps antithyroïde ne soit détectée. Une publication récente de Ponzo *et al.* [12] a retenu notre attention en rapportant le cas de 6 patients traités par AH pour corriger des atrophies faciales sans effets secondaires avec un recul de 1,5 à 6 ans. L'hémiatrophie faciale était secondaire à un cas de panniculite lupique, un

cas de lupus érythémateux systémique avec atteinte cutanée, rénale et hématologique, un cas de sclérodermie et connectivite mixte. Un patient était traité par lévothyroxine.

Les **figures n° 1 à 4** montrent des cas personnels traités depuis de nombreuses années sans effet secondaire (lupus systémique, sclérodermie en coup de sabre, maladie de Crohn). Des zones tests avec injection intradermique d'AH sur l'avant-bras ont été pratiquées à chaque fois avec une lecture précoce à 48-72 heures et une



Fig. 1 : Lupus systémique (2007).



Fig. 2 : Lupus systémique (2016).



Fig. 3 : Sclérodermie en coup de sabre.



Fig. 4: Maladie de Crohn.

lecture à 6 semaines, voire plus tardive à 3 et 6 mois avant les premières injections de façon à vérifier l'absence de réaction d'intolérance. Elles peuvent également être pratiquées en cas de doute pour les patients aux antécédents allergiques sévères, lorsqu'on a connaissance d'une maladie granulomateuse ancienne guérie... Lors de la lecture des tests et en cas de doute sur leur positivité, une biopsie peut être pratiquée comme nous le verrons plus loin.

La standardisation des tests est indispensable pour une bonne interprétation

J1	Injection 0,1 mL AH avant-bras droit, 5 cm sous le pli du coude.
J3	Première lecture.
J15	Injection 0,1 mL AH avant-bras gauche, 5 cm sous le pli du coude.
J18	Deuxième lecture.
S6	Lecture des 2 tests à 6 semaines. Biopsie si nécessaire (si réaction positive).
M3	Lecture à 3 mois (facultatif).
M6	Lecture à 6 mois (facultatif).

Tableau I: Chronologie des tests.

et pour permettre une lecture tardive à 3 voire à 6 mois. Ce protocole s'inspire de celui recommandé avant les injections de collagène (**tableau I**):

- 1^{er} test sur l'avant-bras droit: injection intradermique de 0,1 mL prélevé dans une seringue d'AH issu d'une gamme que l'on prévoit d'utiliser pour pratiquer les injections futures;
- injection au centre de la face antérieure de l'avant-bras, à 5 cm sous le pli du coude;
- lecture à 48 heures pour détecter une réaction précoce;
- lecture à 15 jours et réalisation du 2^e test sur la face antérieure de l'avant-bras gauche, injection de 0,1 mL à 5 cm sous le pli du coude au centre de la face antérieure;
- lecture à 48 heures;
- lecture des 2 tests après 6 semaines et si nécessaire lecture à 3 mois, voire 6 mois, car on sait que certaines réactions d'intolérance aux produits de comblement peuvent survenir tardivement.

Selon la nature de l'AH utilisé, il est possible, même après 3 mois, de sentir à la palpation une légère tuméfaction sous-cutanée mais la peau reste de couleur normale non inflammatoire si le test est négatif.

En cas de test positif, une rougeur et une inflammation violacée augmentent progressivement, témoignant d'une réaction granulomateuse (**voir plus loin**).

>>> Le cas clinique 1 avec étude histologique fait la preuve d'un test négatif sans réaction granulomateuse. Il s'agit d'une patiente âgée de 50 ans ayant présenté un syndrome de Löfgren 10 ans auparavant. Elle demande la correction de ses rides mentonnières profondes, des plis d'amertume, de l'ovale. Devant l'insistance de la patiente et malgré un premier refus en raison de ses antécédents, il est décidé de pratiquer des tests avant injection d'AH. Ils sont effectués selon la méthode décrite ci-dessus avec un AH de réticulation moyenne et une lecture tardive à 5 mois (**fig. 5**). Une biopsie a été réalisée au 5^e mois alors qu'il n'y avait localement aucun signe d'inflammation si ce n'est une légère induration à la palpation. L'histologie (**fig. 6 et 7**) notait la présence de plaques d'AH dans le derme mais sans cellules inflammatoires, sans macrophage ni granulome à corps étranger. L'induration était donc bien liée à la persistance de l'acide hya-

CAS CLINIQUE 1



Fig. 5: Palpation d'une légère induration à l'endroit du test après 5 mois. Biopsie pratiquée pour rechercher tout signe histologique de réaction granulomateuse.

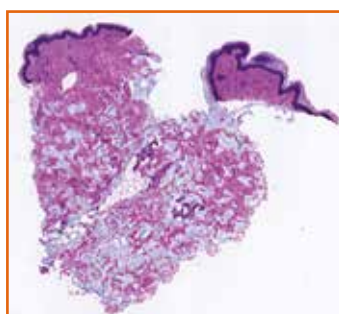


Fig. 6.

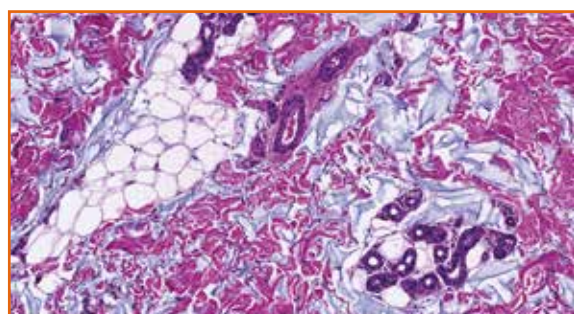


Fig. 7.

CAS CLINIQUE 2



Fig. 8 : Inflammation de survenue retardée. Tests réalisés avec 2 gammes différentes d'AH.



Fig. 9 : Test positif avec une 1^{re} gamme d'AH.



Fig. 10 : Test positif avec une 2^e gamme d'AH.

CAS CLINIQUE 3



Fig. 11.

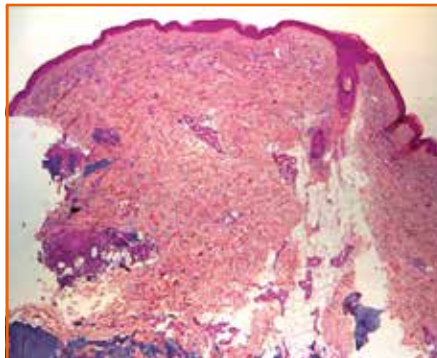


Fig. 12 : Biopsie du test sur l'avant-bras droit.

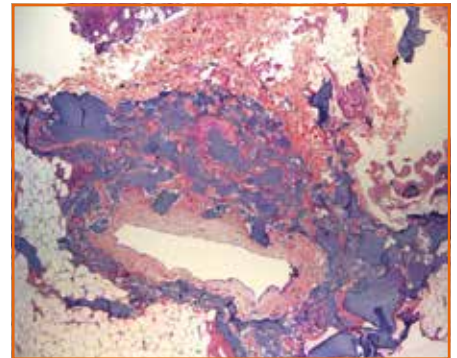


Fig. 13 : Biopsie du test sur l'avant-bras droit.

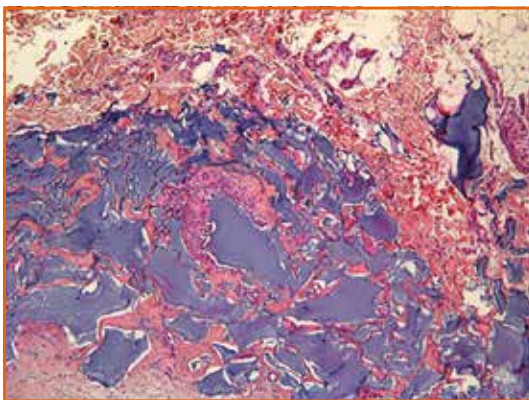


Fig. 14.

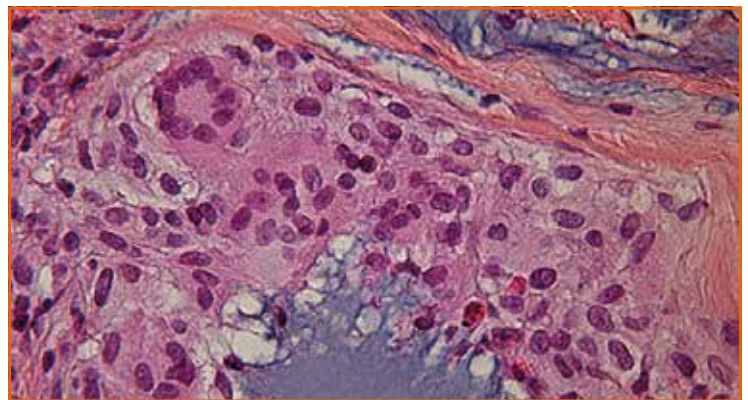


Fig. 15 : Réaction granulomateuse avec cellules épithélioïdes et géantocellulaires.

luronique injecté lors du test. En effet, la dégradation totale de l'AH ne survient qu'après plusieurs mois. La patiente a donc été traitée avec la même gamme d'AH et n'a pas présenté de réaction à distance. Une 2^e injection volumétrique a ensuite été réalisée avec une excellente tolérance après un recul de 9 mois.

2. Lors de traitements à effet immunomodulateur

Il peut être conseillé de pratiquer des tests lorsqu'un traitement présentant un effet immunomodulateur est en cours ou lorsqu'il est susceptible d'être prescrit selon le terrain du patient puisque des effets secondaires ont été décrits notamment avec l'interféron alpha et l'omalizumab. Ce risque de réaction granulomateuse favorisé par ces nouvelles molécules est inconstant et imprédictible. Que penser, par exemple, du Tecfidera prescrit pour une sclérose en plaques (SEP)? Faut-il, en l'absence de données, refuser tout traitement ou est-il prudent de pratiquer des tests sur l'avant-bras avec une biopsie en cas de doute?

3. Lorsqu'un patient a déjà présenté une réaction d'hypersensibilité granulomateuse avec une gamme d'AH

L'objectif est de savoir s'il s'agit d'une réaction à tous les AH contre-indiquant tout nouveau traitement ou seulement à certains d'entre eux (liée aux impuretés, à la qualité des AH, au procédé de réticulation ou de fabrication...). Les 4 cas cliniques suivants rapportent la conduite à tenir qui a été adoptée après tests intradermiques effectués en raison d'effets indésirables.

>>> **Le cas clinique 2** décrit la survenue d'une réaction inflammatoire aux plis d'amertume 3 mois après un traitement par AH (**fig. 8**). Patiente indemne de toute maladie inflammatoire ou auto-immune. Explorations biologiques sans particularité. Régression spontanée de la réaction granulomateuse après une période d'inflammation de la zone traitée, palpable et visible, pendant 3 mois. Les tests pratiqués avec 2 AH issus de 2 gammes différentes (dont celle utilisée pour le comblement initial), un sur l'avant-bras

droit, l'autre sur l'avant-bras gauche, ont tous les 2 été positifs après un délai de 3 semaines (**fig. 9 et 10**). Une hypersensibilité à tous les AH est donc évoquée.

>>> **Le cas clinique 3** montre, chez une patiente, une inflammation sur tous les sites d'injection d'AH (**fig. 11**). Les tests avec la même gamme d'AH ont été systématiquement positifs avec une inflammation survenant après 4 semaines. La biopsie du test sur l'avant-bras a été acceptée par la patiente et a montré une réaction granulomateuse avec des cellules épithélioïdes et géantes associées à un grand nombre de polynucléaires éosinophiles (**fig. 12 à 15**). Des tests réalisés avec une autre gamme d'AH se sont révélés négatifs et ont permis de poursuivre les injections.

>>> **Le cas clinique 4** concerne une patiente novice de tout traitement esthétique. L'interrogatoire médical n'avait pas décelé de contre-indication à l'utilisation d'AH. Peau fine, rides superficielles. Injection dans le sillon nasogénien, les plis d'amertume et les

CAS CLINIQUE 4



Fig. 16.



Fig. 17.

rides jugales de 2 mL d'AH de nouvelle formulation. Apparition après 3 mois d'une inflammation débutant aux sillons puis s'étendant progressivement aux plis d'amertume. Apparition après quelques semaines, mais uniquement

sur la joue gauche, de nodules inflammatoires, froids, durs à la palpation, non fluctuants (**fig. 16**). Un biofilm aurait pu être évoqué devant ce tableau, mais plusieurs arguments ont fait réfuter ce diagnostic : l'existence de

l'inflammation préalable sur le sillon nasogénien, les plis d'amertume, l'inefficacité de l'antibiothérapie par amoxicilline et acide clavulanique pendant 10 jours, puis la régression progressive sans traitement en 3 mois, excepté une

CAS CLINIQUE 5



Fig. 18, 19 et 20 : Inflammation s'étendant progressivement à tous les sites injectés depuis 10 ans.



Fig. 21 : Avant l'apparition de la réaction inflammatoire.



Fig. 22 : Résorption complète de l'AH injecté depuis 10 ans, avec réapparition de toutes les rides. À noter que la patiente a eu 10 mL en 10 ans avec un effet cumulatif.



Fig. 23 : Test avant-bras droit rapidement positif en 15 jours avec la dernière gamme utilisée. Positivité retardée du test à gauche avec les anciennes gammes.

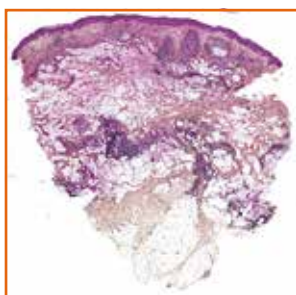


Fig. 24 : Réaction granulomateuse avec infiltrat lymphoplasmocytaire et éosinophile.

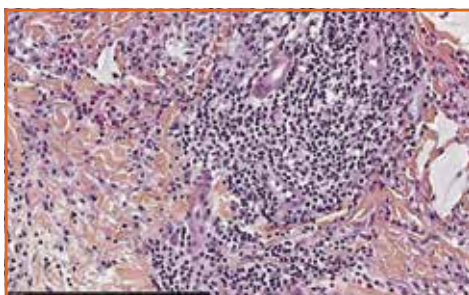


Fig. 25.

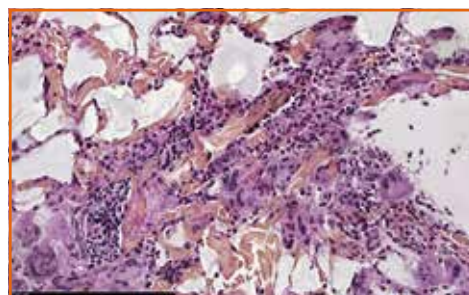


Fig. 26.

corticothérapie locale (**fig. 17**). La corticothérapie *per os* a été rapidement abandonnée par la patiente. Les tests pratiqués avec un AH plus ancien, présent sur le marché depuis plus de 15 ans, étaient négatifs lors de la lecture à 48 heures, 6 semaines et 3 mois. Les explorations biologiques effectuées chez cette patiente étaient toutes parfaitement normales, sans détection de maladie inflammatoire ou auto-immune. La conclusion a été celle d'une réaction granulomateuse en relation avec la qualité de l'AH utilisé, responsable d'une inflammation granulomateuse qui s'est spontanément atténuée avec la résorption complète de l'AH en 3 mois et la réapparition des rides.

>>> **Le cas clinique 5** montre une patiente traitée par injection d'acide hyaluronique depuis 10 ans sans problèmes, 1 à 2 mL par session. Aucun antécédent de comblement par un filler non résorbable, pas d'antécédents médicaux en dehors du développement récent d'une gammapathie monoclonale non connue par le praticien lors de la dernière injection. Après la dernière injection avec un AH issu d'une gamme plus récente, apparition d'une inflammation débutant aux contours des lèvres, sur le dernier site injecté (**fig. 18**). Extension progressive de l'inflammation palpable visible à tous les sites traités depuis 10 ans (**fig. 19 et 20**). Résorption complète et spontanée de la totalité de l'AH injecté depuis 10 ans en 3 mois : **fig. 21** avant la réaction inflammatoire et **fig. 22** après résorption complète de l'AH en 3 mois. Traitement initial par corticothérapie orale rapidement abandonnée par la patiente en raison d'une intolérance avec retentissement psychique. Pas d'antibiothérapie proposée. Les tests pratiqués avec le dernier AH utilisé ont été rapidement positifs en 15 jours, ils se sont positivés plus lentement en 6 semaines avec l'AH utilisé auparavant (**fig. 23**). La biopsie a mis en évidence un important infiltrat réactionnel lymphoplasmocytaire mais aussi de nombreux éosinophiles (**fig. 24 à 26**).

POINTS FORTS

- Les tests aux AH sont faciles à réaliser et s'avèrent parfois très utiles avant de traiter un patient.
- Leur standardisation est nécessaire pour une lecture tardive à 3 voire 6 mois.
- La biopsie sur un test pratiqué sur l'avant-bras est facile à proposer et permet une étude histologique de la réaction d'intolérance.
- Les indications principales sont les suivantes :
 - pour les patients présentant une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ;
 - en cas de traitement médical concomitant présentant un effet immunomodulateur ;
 - pour savoir s'il est possible de poursuivre les injections d'AH lorsqu'une réaction secondaire s'est produite ;
 - pour différencier une réaction granulomateuse d'un biofilm ;
 - pour identifier la responsabilité de l'AH lors de l'association de multiples produits de comblement.

4. Pour différencier une réaction granulomateuse d'un biofilm [13-15]

L'existence de biofilms autour des mottes d'AH est sujette à de nombreuses discussions avec des partisans et des sceptiques concernant leur existence réelle. Le consensus récent pour le traitement des effets secondaires retardés [16] recommande l'utilisation d'antibiotiques, voire d'association d'antibiotiques, pendant plusieurs semaines. Les cultures sont souvent négatives et des techniques d'hybridation *in situ* sont difficiles à mettre en œuvre [17] puisqu'il faut réaliser des prélèvements tissulaires qui sont difficiles à obtenir sur un visage ou si les nodules sont profonds.

Dans les cas cliniques présentés précédemment, toutes les réactions inflammatoires se sont progressivement atténuées grâce à une courte corticothérapie orale associée parfois à une antibiothérapie simple pendant 1 semaine mais stoppée bien avant la fin de l'effet secondaire. Cela laisse plutôt à penser que la disparition pro-

gressive de l'inflammation s'effectue de manière contemporaine à la résorption progressive de l'AH (qui est accélérée) le plus souvent en 3 à 6 mois. Si des tests étaient pratiqués de façon plus systématique, la mise en évidence d'une hypersensibilité granulomateuse par la biopsie, mieux acceptée par les patients sur l'avant-bras, permettrait de trancher plus aisément entre une réaction granulomateuse et un biofilm, d'autant plus que la positivité du test ne survient qu'en 2 à 4 semaines, ce qui est une durée inférieure à l'antibiothérapie habituellement recommandée.

Il paraît utile de préciser qu'aucune des réactions secondaires retardées des 5 cas cliniques présentés n'a été traitée par hyaluronidase puisque son utilisation était hors AMM en France jusqu'en 2018. On rappelle que la hyaluronidase n'est autorisée que pour les réactions immédiates avec risque de nécrose tissulaire liée à un embolie vasculaire (directive de l'ANSM) même si les recommandations européennes la préconisent pour les réactions retardées aux AH.

5. Lors de réactions inflammatoires itératives prolongées corticodépendantes chez des patientes ayant reçu de multiples traitements esthétiques avec divers produits, certains non résorbables, et des AH

La mise en évidence d'une réaction granulomateuse à l'aide d'un test pourrait être un argument pour évoquer la responsabilité de l'AH qui est souvent injecté après les produits non résorbables.

■ Conclusion

La réalisation de tests standardisés, dont la lecture peut être faite après 3, voire 6 mois, peut s'avérer utile dans certaines circonstances pour prévenir ou analyser les effets secondaires observés après injection d'AH. La biopsie cutanée pour examen histologique n'est pas toujours utile mais elle peut s'avérer rentable et elle est mieux acceptée sur l'avant-bras par le patient. Le coût des tests n'est pas très élevé : c'est celui d'une seringue d'AH. Les patients acceptent volontiers d'attendre la période nécessaire et sont reconnaissants de ces précautions afin d'être rassurés en cas de doute sur la possibilité d'effectuer un comblement esthétique par AH.

BIBLIOGRAPHIE

1. LUPTON JR, ALSTER TS. Cutaneous hypersensitivity reaction to injectable

hyaluronic acid gel. *Dermatol Surg*, 2000;26:135-137.

2. ALIJOTAS-REIG J, FERNANDEZ-FIGUERAS MT, PUIG L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue derma fillers. *Sem Arthr Rheum*, 2013;43:241-258.

3. ALIJOTAS-REIG J, FERNANDEZ-FIGUERAS MT, PUIG L. Late-onset inflammatory adverse reactions related to soft tissue filler injections. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013;45:97-108.

4. FUNT D, PAVICIC T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2013;6:295-316.

5. SIGNORINI M, LIEW S, SUNDARAM H *et al*. Global Aesthetics Consensus: avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers- evidence- and opinion-based review and consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg*, 2016;137:961e-971e.

6. LEMPERLE G, GAUTHIER-HAZAN N, WOLTERS M *et al*. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 1. Possible causes. *Plast Reconstr Surg*, 2009;123:1842-1863.

7. DESCAMPS V, LANDRY J, FRANCÈS C *et al*. Facial cosmetic filler injections as possible target for systemic sarcoidosis in patients treated with interferon for chronic hepatitis C: two cases. *Dermatology*, 2008;217:81-84.

8. DAMMAK A, TAILLÉ C, MARINHO E *et al*. Granulomatous foreign-body reaction with facial dermal fillers after omalizumab treatment for severe persistent allergic asthma: a case report. *Br J Dermatol*, 2012;166:1375-1376.

9. DAL SACCO D, COZZANI E, PARODI A *et al*. Scar sarcoidosis after hyaluronic acid injection. *Int J Dermatol*, 2005;44: 411-412.

10. ALIJOTAS-REIG J, GARCIA-GIMENEZ V, LLURBA E *et al*. Autoimmune/inflammatory syndrome (ASIA) induced by biomaterials injection other than silicone medical grade. *Lupus*, 2012;21:1326-1334.

11. MARINO AA, WADDELL DD, KOLOMYTKIN OV *et al*. Assessment of immunologic mechanisms for flare reactions to Synvisc. *Clin Orthop Relat Res*, 2006;442:187-194.

12. PONZO MG, CARRUTHERS A, HUMPHREY S. Corrective Hyaluronic Acid Fillers and Combination Cosmetic Treatments for Facial Cutaneous Defects Due to Autoimmune Connective Tissue Diseases: A Retrospective Review. *Dermatol Surg*, 2017 43:1510-1513.

13. ALHEDE M, ER O, EICKHARDT S *et al*. Bacterial biofilm formation and treatment in soft tissue fillers. *Pathog Dis*, 2014;70:339-346.

14. ROHRICH RJ, MONHEIT G, NGUYEN AT *et al*. Soft-tissue filler complications: the important role of biofilms. *Plast Reconstr Surg*, 2010;125:1250-1256.

15. DAYAN SH, ARKINS JP, BRINDISE R. Soft tissue fillers and biofilms. *Facial Plast Surg*, 2011; 27: 23-28

16. PHILIPP-DORMSTON WG, BERGFELD D, SOMMER BM *et al*. Consensus statement on prevention and management of adverse effects following rejuvenation procedures with hyaluronic acid-based fillers. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:1088-1095.

17. BJARNSHOLT T, TOLKER-NIELSEN T, GIVSKOV M *et al*. Detection of bacteria by fluorescence in situ hybridization in culture-negative soft tissue filler lesions. *Dermatol Surg*, 2009;35(Suppl. 2):1620-1624.

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

La hyaluronidase

RÉSUMÉ : La hyaluronidase est une enzyme permettant la dégradation de l'acide hyaluronique et, à ce titre, elle est susceptible d'être utile voire nécessaire aux praticiens injecteurs pour traiter d'éventuelles surcorrections disgracieuses mais surtout pour traiter en urgence des accidents de nécrose tissulaire ou de cécité par embole d'acide hyaluronique.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) venant tout juste de donner l'autorisation d'utilisation dans ce dernier cadre, il nous a semblé utile de faire un rappel sur cette molécule : origine, mode d'action, commercialisation, cadre législatif.

Chaque médecin injecteur d'acide hyaluronique doit connaître les modalités d'utilisation en urgence de la hyaluronidase : injections répétées, sous-cutanées, de 300 U réparties dans tout le territoire de nécrose de Hyalase® 1500 U diluées avec 1 cc de sérum physiologique dans les 6 heures qui suivent l'accident en cas de nécrose et dans les 90 minutes en injection rétrobulbaire en cas de cécité.



P. COUTANT-FOULC
Centre de Dermatologie et d'Esthétique
de la femme, NANTES.

La hyaluronidase, contraction de *hyalurono* et *glucosaminidase*, est une enzyme de la famille des hydrolases qui dégrade l'acide hyaluronique. En catalysant l'hydrolyse des acides hyaluroniques, qui constituent la matrice extracellulaire, la hyaluronidase en abaisse la viscosité, permettant ainsi d'augmenter la perméabilité des tissus.

On distingue 6 sous-types de hyaluronidase [1]. Elles sont utilisées depuis plusieurs décennies en médecine, en association avec d'autres médicaments pour en améliorer la pénétration tissulaire.

■ Historique d'utilisation

La hyaluronidase fut découverte en 1929 par Duran-Reynals. Atkinson proposa la première utilisation comme agent dispersif en 1949.

En injection rétro-oculaire ou intra-orbitaire, en association avec des produits anesthésiants, elle en augmentait la diffusion, améliorant ainsi leur efficacité.

Son usage était quasi systématique pour l'anesthésie locale ophtalmologique [2].

La deuxième indication était la chirurgie intracapsulaire de la cataracte. La hyaluronidase permettait la destruction des fibres de la zonule, facilitant l'extraction du cristallin. Son utilisation en anesthésie ophtalmique a nettement diminué après les différentes publications rapportant des cas d'allergie de type hypersensibilité de type I à la hyaluronidase documentés par des *prick tests* positifs [3].

Des indications dermatologiques ont également été décrites : traitement des sclérodermies cutanées, des myxœdèmes pré-tibiaux, des cicatrices scléreuses et des chéloïdes, et prise en charge de la cellulite fibreuse [4].

Depuis 2001, en France, suite à la restriction d'utilisation, elle n'est plus utilisée dans ces indications.

Plus récemment, de nouvelles indications ont été décrites en cancérologie, en association avec des anticorps mono-

clonaux et des chimiothérapies pour en améliorer la pénétration intratumorale (par exemple, utilisation de la hyaluronidase PH20 recombinante humaine pégylée dans le traitement des cancers du pancréas).

Son utilisation dans la prise en charge des effets secondaires des injections d'acide hyaluronique à visée esthétique a été décrite par Lambros en 2004 [5]. Elle peut être proposée pour traiter des effets inesthétiques – surcorrection, asymétrie de résultat, nodules disgracieux – mais aussi et surtout pour prendre en charge des complications graves de type thrombose artérielle [6]. Vartanian *et al.* ont montré qu'elle était efficace comparée à une solution saline (étude randomisée en double aveugle) et, dans un 2^e bras, qu'elle était efficace même à faibles doses [7].

Historique de la légalité de son utilisation en France

La hyaluronidase est d'origine animale, par extraction testiculaire bovine et/ou ovine.

Dans les années 1990, marquées par l'émergence de l'encéphalopathie spongiforme bovine, le risque de transmission du prion a incité les agences sanitaires de santé à exiger la traçabilité des produits d'origine animale. La méthode de fabrication par extraction de tissu

testiculaire poolé ne permettait pas une traçabilité rigoureuse. Ainsi, la hyaluronidase a été retirée du marché en France par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en septembre 2011 [2]. On peut s'étonner de cette décision concernant la hyaluronidase utilisée en France (Desinfiltal®) qui, elle, est d'origine ovine.

Lors de sa séance du 15 octobre 2015, l'ANSM a missionné le groupe thématique dermatologie pour offrir un cadre réglementaire à l'utilisation de la hyaluronidase, laquelle est actuellement essentiellement utilisée dans les indications esthétiques mais en dehors de toute réglementation. On remarquera que son utilisation n'est pas interdite mais simplement non cadrée. Tout récemment, l'ANSM a autorisé à nouveau la hyaluronidase dans un cadre législatif très strict que nous détaillerons ci-après.

Structure moléculaire et mécanisme d'action

La hyaluronidase, autrement appelée hyaluroglucosaminidase, molécule de 61 kDa, est une enzyme qui hydrolyse l'acide hyaluronique au niveau de sa liaison b 1,4. Elle existe *in vivo* sous 6 isoformes :

- hyaluronidase 1, 2, 3 et 4 ;
- PH 20 ;
- HYALP 1.

Sa demi-vie plasmatique est de 2 minutes. Son élimination est hépatique. La dégradation de l'acide hyaluronique exogène se fait en 1 heure après injection de hyaluronidase à concentration élevée et en 3 heures après injection à concentration basse [8].

La hyaluronidase est présente dans les testicules des mammifères, dans les venins de serpents et d'hyménoptères, ainsi que dans certaines bactéries Gram positif (staphylocoque, streptocoque). *In vivo*, elle permet une lyse protéique de la substance fondamentale intercellulaire. Elle permet aux spermatozoïdes d'atteindre plus facilement l'ovocyte, au venin une meilleure diffusion dans la zone de piqûre ou morsure, et à la bactérie de pénétrer plus avant dans les tissus infectés.

Les différentes hyaluronidases commercialisées

Il existe des hyaluronidases d'origine bovine ou ovine, et des hyaluronidases recombinantes humaines.

Les hyaluronidases extraites des testicules d'ovins ou de bovins viennent de cheptels de Nouvelle-Zélande indemnes du virus de l'encéphalopathie spongiforme bovine. Pour autant, leur commercialisation en France est interdite en raison de l'absence de traçabilité des animaux.

Nom	Pays d'origine	Laboratoire pharmaceutique	Origine	Dosage/façon
Hylase®	Allemagne	Riemser Pharma	Bovine	1 500
Amphadase®	États-Unis	Amphastar Pharmaceutical	Bovine	
Hydase®	États-Unis	Prima Pharm	Bovine	
Wydase®	États-Unis	Wyeth Ayerst Pharma	Bovine	
Hyalase®	Royaume-Uni	Wockhardt	Ovine	1500
Desinfiltal®	Pays-Bas	Skin Tech	Ovine	1 500
Vitraxe®	États-Unis	Bausch & Lomb	Ovine	200
Hynidase®	Inde	Schreya Life Sciences	Ovine	
Hylenex®	États-Unis	Baxter	Recombinante	Fraction PH 20

Tableau 1: Différentes hyaluronidases commercialisées.

On notera la présence de thiomersal et de lactose dans la composition de certaines hyaluronidases. Le thiomersal a été suspecté comme étant un des acteurs des réactions allergiques induites par la hyaluronidase, hypothèse finalement non retenue. La hyaluronidase recombinante humaine ne contient pas de conservateur mais des traces d'albumine humaine (**tableau I**).

■ Protocole d'utilisation

Plusieurs hyaluronidases sont disponibles sur le marché. Néanmoins, les praticiens français utilisaient surtout le Desinfiltal®, produit des laboratoires Skin Tech. Dorénavant, c'est la Hyalase® des laboratoires Negma Wockhardt qui est autorisée en France.

1. Précautions d'usage

En l'absence d'AMM, nous rappelons que l'injection est réalisée sous la seule responsabilité du praticien. Cependant, aujourd'hui, l'autorisation d'utilisation de la Hyalase® dans les cas d'urgence nous libère de cette prise de responsabilité. Quoi qu'il en soit, dans tous les cas d'utilisation non urgente, le médecin devra au préalable avoir informé le patient de l'absence d'autorisation d'utilisation et, en raison du risque allergique, devra disposer du matériel d'urgence avec notamment à sa disposition cortisone, adrénaline et Ventoline.

2. Dilution

Il n'y a pas de consensus établi sur la dilution des différentes hyaluronidases. Une ampoule de 1 500 unités de hyaluronidase devra être diluée dans une quantité de 1 à 10 mL d'eau pour préparation injectable ou de sérum physiologique injectable (4-5 mL en moyenne).

3. Test d'injection préalable

La réalisation de *prick test* semble discutée selon les études. Cependant, il



Fig. 1 : À gauche, thrombose de l'artère supratrochléaire droite. À droite, régression sans séquelle à J8.

semble logique de pratiquer un *prick test* en l'absence de situation d'urgence, l'allergie immédiate survenant le plus souvent dans les 20 à 30 minutes et jusqu'à la 6^e heure après le test. En toute logique, le *prick test* devrait être refait avant chaque injection de hyaluronidase. Un *prick test* positif à la hyaluronidase doit contre-indiquer son utilisation en dehors des cas d'urgence. Un *prick test* négatif n'élimine pas le risque d'allergie immédiate.

À noter qu'il n'a jamais été rapporté de choc anaphylactique aux doses utilisées pour les injections dermiques (mais uniquement pour les injections rétrobulbaires).

On pourrait se poser la question d'une pré-médication par corticothérapie et anti-H1 dans les utilisations pour surcorrections.

4. Précautions d'emploi

Pour développer une réaction d'hypersensibilité immédiate, il est nécessaire que le patient ait été au préalable en contact avec de la hyaluronidase, éventuellement simplement lors de piqûres d'hyménoptères.

Les facteurs favorisant la survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate sont :

- un intervalle court entre 2 injections ;
- la voie d'administration parentérale ;
- une vitesse d'injection élevée ;
- une dose élevée en UI [7] ;
- un antécédent d'atopie ;
- un antécédent de réaction aux piqûres d'hyménoptères.

5. Contre-indications

Il existe des contre-indications relatives à l'utilisation de la hyaluronidase :

- antécédents de réaction immédiate à la hyaluronidase ;
- surinfection locale (risque fort d'aggravation de la diffusion des germes) ;
- injection de toxine botulique dans les 48 heures précédentes sur la même zone (risque de diffusion de la toxine botulique) ;
- grossesse.

Ces contre-indications ne s'appliquent pas en cas d'urgence (nécrose vasculaire ou cécité). Tout au plus s'entourera-t-on de possibilités de réanimation.

6. Injection des surcorrections

Avant d'injecter la hyaluronidase, le praticien devra repérer au préalable, de manière précise, la quantité et la zone d'acide hyaluronique injectées en excès.

La quantité de hyaluronidase à injecter correspondante n'est pas consensuelle [9]. On privilégiera une injection de faible quantité (0,025 à 0,05 mL par point, soit un dosage de 7,5 à 15 U/point selon le produit utilisé et la dilution effectuée). L'efficacité de la hyaluronidase débute immédiatement pour se poursuivre pendant 3 à 6 semaines selon les auteurs. La pratique clinique nous montre que l'effet est observable dans l'heure qui suit l'injection et se poursuit en décroissance sur environ 24 à 48 heures. On privilégiera les sous-corrections, quitte à réinjecter secondairement à J8.

POINTS FORTS

- La hyaluronidase est une enzyme de dégradation de l'acide hyaluronique.
- L'autorisation d'utilisation de la Hyalase® concerne la hyaluronidase ovine à 1 500 U/flacon.
- Elle est indiquée pour certaines spécialités seulement.
- Elle s'emploie uniquement dans un contexte d'urgence pour nécrose tissulaire par embolie intra-artérielle.

Nous conseillons d'utiliser une dilution à 4 cc/1 500 U. Une étude récente est parue en 2018 sur la durée de vie de la hyaluronidase dans les tissus et le calcul du délai avant de réinjecter efficacement de l'acide hyaluronique après injection de la hyaluronidase : la conclusion des auteurs est que la hyaluronidase n'a plus d'effet dans les tissus dans les 3 à 6 heures après l'injection [10].

7. Injection dans les cas d'accident vasculaire

Dans les cas d'accident vasculaire, de compression par masse d'acide hyaluronique ou plus vraisemblablement d'embolie artérielle d'acide hyaluronique, il convient d'injecter une quantité plus importante de hyaluronidase dans un volume plus réduit, soit avec une dilution de 1 cc/1 500 U. Les doses injectées observées dans la littérature varient de 300 à 600 unités. En janvier 2014, un consensus sur la gestion des complications des injections d'acide hya-

luronique a été établi par un groupe de praticiens experts des laboratoires Allergan constitué d'ophtalmologistes, de chirurgiens plasticiens et de dermatologues ; ce consensus est basé sur une revue de la littérature et sur leur expérience. En ce qui concerne l'utilisation de la hyaluronidase, ils recommandent 200 à 300 U de hyaluronidase injectée dans l'ensemble de la zone nécrosée, injection répétée 2 fois par jour jusqu'à disparition complète des signes de thrombose vasculaire. Une dose totale supérieure à 1 500 U peut être nécessaire [11].

En juin 2014, un autre groupe d'experts indépendants, réunis à Las Vegas, établit un consensus à peu près similaire : 200 U de Vitrase® au moins, injectées tous les 3 à 4 cm dans la zone de nécrose toutes les 60 minutes, 3 ou 4 fois jusqu'à disparition des signes de thrombose. Ils apportent les 2 notions suivantes :

– dilution de la hyaluronidase avec de la xylocaïne pour favoriser la vasodilatation et la diffusion ;

– la quantité de hyaluronidase nécessaire est inférieure pour dissoudre aussi bien les AH biphasiques que les monophasiques [12].

Dans les cas de nécrose, l'injection de hyaluronidase doit avoir lieu précocement, au mieux dans les 6 heures. Il est nécessaire d'injecter massivement à la fois dans la zone où l'acide hyaluronique a été injecté mais aussi dans tout le territoire de drainage vasculaire de ladite zone [13]. Les injections doivent être sous-cutanées mais pas en intravasculaire (aucune utilité car la demi-vie plasmatique est inférieure à 2 minutes).

Dans les cas de cécité, l'injection doit avoir lieu dans les 90 minutes après l'injection d'acide hyaluronique. L'injection se fera en rétrobulbaire en passant par le rebord orbitaire inférieur en direction du plancher de l'orbite. Les doses vont, selon les études, de 150 à 300 U ; cette injection peut être complétée par une injection dans la zone supra-orbitaire [14].

En cas d'effet secondaire des injections d'acide hyaluronique avec contexte infectieux, il est impératif d'instaurer une antibiothérapie préalable et d'attendre la régression de l'infection avant toute injection de hyaluronidase, en raison du risque majeur de cellulite de la face (la hyaluronidase favorisant la dissémination des germes au sein des tissus).

■ Cadre législatif actuel récent

Fin 2017, l'ANSM s'est penchée à nouveau en commission sur l'utilisation de la hyaluronidase en France. Il est important de savoir qu'elle est autorisée en Grande-Bretagne : Hyalase® des laboratoires Wockhardt.

C'est donc cette hyaluronidase, la Hyalase® 1 500 UI, qui a obtenu l'autorisation d'importation en France (pas de nouveau dossier d'AMM à refaire car le laboratoire Negma Wockhardt a transmis



Fig. 2 : Nécrose post-thrombotique de l'artère supra-orbitaire gauche.



Fig. 3 : Thrombose de l'artère angulaire (face gauche).

les données d'efficacité, de sécurité et de qualité). Son utilisation est restreinte aux seules spécialités suivantes :

- dermatologie;
- chirurgie plastique;
- chirurgie maxillo-faciale;
- ORL;
- ophtalmologie.

Son utilisation est également restreinte aux seuls cas d'effets secondaires graves de type nécrose consécutive à une injection d'acide hyaluronique.

■ Conclusion

Il nous est apparu important de refaire un point sur les différentes données de la littérature récente concernant l'utilisation de la hyaluronidase, car il semble aujourd'hui nécessaire que les praticiens injecteurs de produit de comblement à base d'acide hyaluronique connaissent les gestes d'urgence en cas d'embole artériel d'acide hyaluronique (nécrose ou cécité) et maîtrisent notamment l'utilisation de la hyaluronidase. Par ailleurs, l'autorisation d'utilisation de la hyaluronidase vient tout juste d'être à nouveau donnée en France par l'ANSM.

BIBLIOGRAPHIE

1. Buhren BA. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. *Eur J Med Res*, 2016;21:5.
2. ETESSE B. Hyaluronidase : plaidoyer pour un retour. *Ann Fr Anesth Rea*, 2009;28:658-665.
3. KIRBY B, BUTT A, MORRISON AM *et al.* Type I allergic reaction to hyaluronidase during ophthalmic surgery. *Contact Dermatitis*, 2001;44:52.
4. LEE A. Hyaluronidase. *Dermatol Surg*, 2010;36:1071-1077.
5. LAMBROS V. The use of hyaluronidase to reverse the effects of hyaluronic acid filler. *Plast Reconstruct Surg*, 2004;114:277.
6. RZANY B, BECKER-WEGERICH P, BACHMANN F *et al.* Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: a review and a recommendation for use. *J Cosmet Dermatol*, 2009;8:317-323.
7. VARTANIAN AJ, FRANKEL AS, RUBIN MG. Injected hyaluronidase reduces restylane-mediated cutaneous augmentation. *Arch Facial Plast Surg*, 2005;7:231-237.
8. MENZINGER S, KAYA A, SAURAT JH *et al.* Injected Hyaluronidase Reduces the Volume of Exogenous Hyaluronate Fillers in Mice and Results in Clinical Improvement in a Patient with Pretibial Myxedema. *Dermatopathology (Basel)*, 2016;3:61-67.
9. LACOSTE C, HERSANT B, BOSC R *et al.* Use of hyaluronidase to correct hyaluronic acid injections in aesthetic medicine. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale*, 2016;117:96-100.
10. KIM HJ. The duration of hyaluronidase and optimal timing of hyaluronic acid filler reinjection after hyaluronidase injection. *J Cosmet Laser Ther*, 2018;20:52-57.
11. SIGNORINI M. Global Aesthetics Consensus: Avoidance and Management of Complications from Hyaluronic Acid Fillers-Evidence- and Opinion-Based Review and Consensus Recommendations. *Plast Reconstr Surg*, 2016;137:961e-971e.
12. COHEN JL. Treatment of Hyaluronic Acid Filler-Induced Impending Necrosis With Hyaluronidase: Consensus Recommendations. *Aesthet Surg J*, 2015;35:844-849.
13. DELORENZI C. New High Dose Pulsed Hyaluronidase Protocol for Hyaluronic Acid Filler Vascular Adverse Events. *Aesthet Surg J*, 2017;37:814-825.
14. CHESNUT C. Restoration of Visual Loss With Retrobulbar Hyaluronidase Injection After Hyaluronic Acid Filler. *Dermatol Surg*, 2018;44:435-437.

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

Lasers en dermatologie génitale masculine

RÉSUMÉ : En dehors du traitement des condylomes, l'utilisation des lasers est marginale en dermatologie génitale masculine mais elle pourrait être amenée à se développer dans diverses indications : correction des variations physiologiques parfois disgracieuses du pénis et du scrotum (papules perlées, angiokératomes), traitement de seconde intention des lésions précancéreuses, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (néoplasies intraépithéliales, maladie de Paget, tumeur de Buschke-Lowenstein) et, enfin, alternative à la chirurgie du prépuce (posthectomie) et du frein (frénuloplastie).



J.-N. DAUENDORFFER¹, J.-M. MAZER²

¹ Cabinet de Dermatologie, PARIS ;
Groupe Vulve-Anus-Pénis, Société Française
de Dermatologie.

² Centre Laser International de la Peau Paris
(CLIPP).

En dehors du traitement des condylomes, l'utilisation des lasers est marginale en dermatologie génitale masculine mais elle pourrait être amenée à se développer. Cet article se propose de faire le point sur les indications médicales des lasers dans ce domaine.

Lasers et variations physiologiques du pénis et du scrotum

Les variations physiologiques des organes génitaux externes masculins comportent, par ordre décroissant de fréquence, les papules perlées du gland, les hyperplasies sébacées du fourreau et les grains de Fordyce (glandes sébacées ectopiques) du prépuce et, enfin, les angiokératomes du scrotum. Une

demande de correction est parfois souhaitée lorsqu'elles altèrent l'image corporelle et sont associées à une baisse de l'estime de soi et de la confiance en soi, voire à un retentissement sur la vie sexuelle. Leur correction peut être réalisée en prenant soin au préalable de rassurer les patients en affirmant leur caractère physiologique et en insistant sur le fait qu'elles ne constituent pas une infection sexuellement transmissible. Afin d'éviter toute déception qu'il faudrait savoir gérer ultérieurement, il est important de faire comprendre aux patients que l'amélioration pourrait ne pas être complète et surtout non définitive.

>>> Les papules perlées correspondent histologiquement à des angiofibromes et sont parfois confondues à tort par les patients avec des condylomes. Le plus

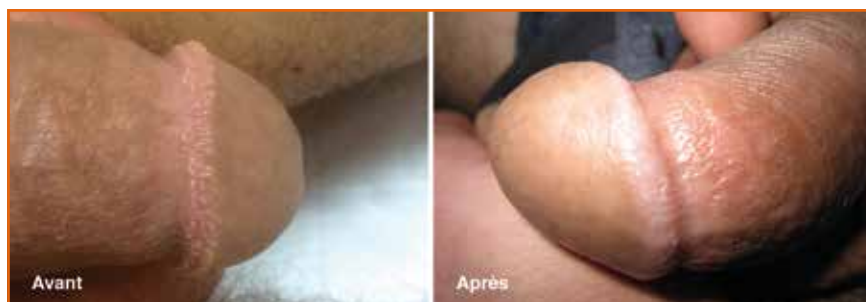


Fig. 1 : Papules perlées du gland (avant/après vaporisation au laser CO₂).

souvent localisées sur la couronne du gland, elles peuvent siéger dans le sillon balanopréputial, notamment de part et d'autre du frein du prépuce. L'efficacité de différents lasers dans leur prise en charge a été rapportée : CO₂ continu, CO₂ fractionné, laser à colorant pulsé, laser Er:YAG (**fig. 1**) [1].

>>> Les grains de Fordyce correspondent à des glandes sébacées ectopiques situées sur la face interne du prépuce, normalement dépourvue de follicules pilosébacés, d'où le caractère "ectopique" de ces structures sébacées, par opposition aux glandes sébacées parfois hyperplasiques, visibles sur le scrotum, le fourreau du pénis et la face cutanée (externe) du prépuce. La prise en charge des grains de Fordyce par laser a été décrite pour les lèvres (laser CO₂) mais pas pour le pénis [2].

>>> Les angiokératomes du scrotum correspondent à des papules angioma-teuses plus ou moins kératosiques, le plus souvent asymptomatiques mais possiblement douloureuses en cas de thrombose. Si leur prévalence et leur nombre augmentent avec l'âge, leur profusion et leur extension au-delà des organes génitaux externes (OGE) doit faire rechercher une maladie de Fabry. Leur traitement peut faire appel aux lasers vasculaires, avec une meilleure efficacité du laser Nd:YAG par rapport au laser à colorant pulsé, probablement du fait d'une moindre pénétration tissulaire de ce dernier (**fig. 2**) [3].



Fig. 2 : Angiokératomes du scrotum (avant/après laser à colorant pulsé).

L'épilation laser à visée esthétique semble moins à risque que les autres techniques d'épilation car, dans une étude portant sur une série de 145 complications de l'épilation des OGE chez l'homme à visée esthétique prises en charge dans les services d'urgence américains, aucune n'était secondaire à une épilation laser [4]. En dehors des motifs esthétiques d'épilation laser des OGE de l'homme, des indications médicales plus rares méritent d'être citées comme la prise en charge d'une pilosité du gland secondaire à une greffe de peau totale pileuse sur le gland, après traitement chirurgical conservateur (décortication du gland) pour des lésions précancéreuses (néoplasies intraépithéliales [NIE], hyperplasie épithéliale verruqueuse [HEV]). Une dépilation du périnée peut être réalisée à la demande des urologues ou des plasticiens avant le 2^e temps opératoire d'une urétroplastie, de même qu'une dépilation de lambeau pénien dans le cadre d'une reconstruction après pénectomie pour cancer du pénis, afin d'éviter la croissance de poils terminaux dans le néo-urètre formé par invagination de la partie cutanée potentiellement pileuse du lambeau cutané.

Lasers et pathologie génitale masculine infectieuse

1. Les condylomes génitaux

La vaporisation au laser CO₂ est une option thérapeutique au même titre que

les traitements chimiques (podophyllo-toxine à 5 %, 5-fluorouracile à 5 %, acide trichloroacétique à 30 % voire plus), les immunomodulateurs (imiquimod 5 %) et les traitements physiques et chirurgicaux (cryothérapie, exérèse chirurgicale, électrocoagulation). Le choix de la technique dépend de la localisation, du nombre de lésions, de l'expérience du dermatologue et de son accessibilité à un laser, du souhait du patient (méthode auto-appliquée ou destruction par le médecin). L'utilisation du laser induit la formation de vapeurs potentiellement contaminantes (aérosols de particules virales) justifiant une aspiration efficace et des mesures de protection du patient et du médecin (masque et lunettes). Le principal effet secondaire est représenté par les cicatrices dyschromiques (**fig. 3**).

Les complications graves sont exceptionnelles, quoiqu'une nécrose du fourreau du pénis et de l'urètre a été décrite après vaporisation de condylomes péniens au laser Nd:YAG [5]. Le laser CO₂ continu est le plus fréquemment utilisé dans cette indication. Des observations rapportent également l'efficacité d'autres lasers comme le laser diode [6], le laser à colo-



Fig. 3 : Condylomes du fourreau (avant/après vaporisation au laser CO₂) : cicatrices hypochromes.

rant pulsé [7] et le laser Holmium:YAG [8]. Une revue systématique récente place le laser CO₂ en seconde position des traitements en termes de rapport coût-efficacité, après la podophyllotoxine en solution à 5 % [9].

2. La tumeur de Buschke-Lowenstein (ou condylome géant)

Il s'agit d'une tumeur épithéliale liée à un HPV le plus souvent non oncogène. Elle se distingue des condylomes acuminés par sa taille, son potentiel de refoulement des tissus avoisinants et son risque de transformation en carcinome épidermoïde invasif. Sa rareté explique l'absence de consensus concernant son traitement. Cependant, l'exérèse chirurgicale semble d'efficacité supérieure aux traitements médicaux, surtout en cas d'immunosuppression liée au VIH.

La vaporisation au laser CO₂, moins mutilante que l'exérèse chirurgicale classique, n'a été rapportée qu'au travers de quelques cas cliniques, dont certains avec une absence de récurrence après un recul de 10 ans [10]. Si le taux de récurrence après vaporisation au laser CO₂ n'a pas été comparé avec l'exérèse chirurgicale classique, l'absence de contrôle histologique de l'ensemble de la lésion risque de méconnaître des zones de transformation en carcinome épidermoïde micro-invasif ou invasif. Aussi, la décision de traiter cette tumeur par vaporisation laser devrait être discutée en RCP.

Lasers et pathologie génitale masculine inflammatoire

1. Lasers et lichen scléreux

Le traitement de première intention du lichen scléreux génital chez l'homme repose sur la corticothérapie locale (propionate de clobétasol). Une étude ayant porté sur 62 hommes avec lichen scléreux prouvé histologiquement, traités par vaporisation au laser CO₂ des zones macroscopiquement atteintes (et traite-



Fig. 4 : Sténose du méat (lichen scléreux) : avant/après laser CO₂.



Fig. 5 : Adhérences balanopréputiales (lichen scléreux) : avant/après laser CO₂.

ment dans le même temps d'un phimosis et d'une sténose du méat le cas échéant) a objectivé une rémission chez 80 % des patients (durée médiane du suivi : 14 ans) [11].

Plus récemment ont été rapportées d'autres observations décrivant l'efficacité du laser Thulium 1927 nm en association à la MAL-PDT chez 2 hommes, en 2 séances à 1 mois d'intervalle et sans rechute à 2 ans [12], ou du laser CO₂ [13]. Les modifications anatomiques liées au lichen scléreux, à savoir la sténose du méat urétral et les adhérences balanopréputiales, peuvent également être prises en charge par vaporisation au laser CO₂, mais elles nécessitent au décours une

corticothérapie locale en prévention des récurrences (fig. 4 et 5) [14].

2. Lasers et balanite à plasmocytes de Zoon

Elle survient chez l'homme âgé non circoncis. Le traitement de référence repose sur une posthectomie en cas d'échec de la corticothérapie locale. Wollina a rapporté une série de 20 patients traités par laser ablatif Er:YAG, observant une guérison complète sans récurrence chez 100 % des patients, avec cependant un suivi que l'on peut juger trop court pour évaluer correctement le taux réel de récurrence (durée moyenne du suivi : 12,1 mois) [15]. En effet, dans une autre

série de 5 patients traités par laser CO₂, une absence de récurrence n'a été constatée que chez 3 patients (suivis respectivement pendant 2, 5 et 6 ans) alors que 2 patients ont rechuté après 1 et 3 ans [16]. La prise en charge de la balanite de Zoon par les techniques laser nécessite d'être évaluée par d'autres études avant d'être proposée en première intention.

Lasers et pathologie génitale masculine tumorale bénigne

Les kystes épidermiques du scrotum sont fréquents. Ils sont d'origine folliculaire, d'où leur localisation préférentielle sur le scrotum, voire le fourreau du pénis, et doivent être distingués d'une calcinose scrotale. Leur exérèse peut être souhaitée par le patient, en particulier lorsqu'ils sont nombreux, à l'origine d'une gêne esthétique mais aussi fonctionnelle (sensation de pesanteur du scrotum, douleur lors des activités sportives). Une exérèse s'aidant du laser CO₂ peut constituer une alternative à l'exérèse chirurgicale classique, plus rapide et moins hémorragique que l'exérèse chirurgicale lorsque les kystes sont nombreux (fig. 6). L'efficacité d'autres lasers a été décrite dans cette indication, comme le laser diode [17] et le laser Nd:YAG [18].

Lasers et pathologie génitale masculine tumorale précancéreuse

1. Les néoplasies intraépithéliales du pénis

Les néoplasies intraépithéliales (NIE) du pénis, parfois dénommées PIN (*Penile intra-epithelial neoplasia*), sont des lésions génitales définies sur le plan histologique par la présence d'atypies cytologiques et architecturales intra-épithéliales et pouvant évoluer vers un carcinome épidermoïde invasif. Il est d'usage de distinguer histologiquement les NIE bowénoïdes (maladie de Bowen et papulose bowénoïde) et les NIE différenciées, les premières étant liées à une infection à papillomavirus (HPV 16 essentiellement), les secondes survenant le plus souvent sur une dermatose pénienne chronique (lichen scléreux, voire lichen plan).

>>> Des recommandations ont été publiées en 2014 par la *British Association of Dermatologists* concernant le traitement de la **maladie de Bowen** cutanée et génitale et par l'*European Association of Urology* concernant la prise en charge du cancer du pénis. Il y apparaît que les alternatives au trai-

tement chirurgical qu'il est possible d'envisager au cas par cas sont : le 5-FU, l'imiquimod, la PDT, le laser et la radiothérapie. Seul le traitement chirurgical permet de mettre en évidence, grâce à l'analyse histologique de la pièce d'exérèse, une éventuelle zone invasive qui n'aurait pas été identifiée sur la biopsie, ce qui s'observe dans 20 % des maladies de Bowen opérées. Aussi la décision de traiter autrement que par exérèse chirurgicale, et notamment par laser, une maladie de Bowen doit-elle être validée en RCP.

Une revue portant sur l'efficacité des lasers et de la PDT dans la maladie de Bowen de type érythroplasie de Queyrat a montré une rémission complète chez 81,4 % des patients après une seule séance de laser CO₂ contre seulement 62,5 % des patients traités par MAL-PDT et 58,3 % des patients traités par ALA-PDT [19]. Dans une série portant sur 19 hommes traités pour une maladie de Bowen du pénis par laser CO₂ ou Nd:YAG, suivis pendant une durée moyenne de 32 mois, une récurrence a été constatée après 25 mois en moyenne chez 6 patients [20]. L'efficacité observée avec le laser CO₂ doit être nuancée du fait d'une durée de suivi relativement courte.

>>> Le caractère volontiers multifocal des lésions de **papulose bowénoïde** rend l'exérèse chirurgicale le plus souvent inadaptée. La stratégie de traitement est identique à celle des condylomes, quoique les résistances aux traitements locaux habituels (cryothérapie et imiquimod notamment) et les récurrences soient plus fréquentes en cas de papulose bowénoïde, expliquant la fréquente nécessité de recourir à une vaporisation au laser CO₂.

>>> Bien que le laser CO₂ n'ait pas fait l'objet d'étude aux résultats publiés, il peut être discuté dans le traitement des **NIE différenciées** en tant que traitement conservateur, notamment en cas de refus de l'exérèse chirurgicale par le patient.



Fig. 6 : Kystes épidermiques multiples du scrotum : avant/après laser CO₂.

2. La maladie de Paget du scrotum

La maladie de Paget extramammaire (MPEM) du scrotum peut être associée à un adénocarcinome viscéral sous-jacent ou se compliquer d'une extension annexielle invasive (MPEM invasive avec risque d'évolution métastatique). Le traitement de référence de toute MPEM repose sur l'exérèse chirurgicale, car seule l'étude histologique de toute la surface lésionnelle permet d'éliminer une zone invasive ou un adénocarcinome associé sous-jacent nécessitant un traitement approprié. Le laser CO₂ ne permet pas d'atteindre en profondeur l'ensemble des annexes pilosébacées, ce qui est à l'origine de récurrences fréquentes. Il ne permet pas non plus de déceler une zone invasive du fait de l'absence d'examen histologique de l'ensemble de la pièce d'exérèse. Son utilisation nécessite donc d'être discutée en RCP.

POINTS FORTS

- La correction par laser des papules perlées du pénis et des angiokératomes du scrotum nécessite une information du patient relative au risque de récurrence.
- La vaporisation au laser CO₂ des condylomes est une option thérapeutique au même titre que les traitements chimiques (podophylotoxine, 5-fluorouracile, acide trichloroacétique), les immunomodulateurs (imiquimod) et les traitements physiques et chirurgicaux (cryothérapie, exérèse chirurgicale, électrocoagulation).
- Les modifications anatomiques liées au lichen scléreux (sténose du méat urétral et adhérences balanopréputiales) nécessitent une corticothérapie locale au décours de la vaporisation au laser CO₂ afin d'éviter leur récurrence.
- La vaporisation au laser CO₂ est une option thérapeutique pour la maladie de Bowen mais qui, contrairement à l'exérèse chirurgicale, peut méconnaître une zone invasive qui n'aurait pas été identifiée sur la biopsie initiale.

■ Lasers et prépuce

1. La plastie du frein du prépuce

Chez l'homme non circoncis, un frein court (*phrenulum brevis*) peut être res-

ponsable de dyspareunie et peut se compliquer de façon aiguë d'une rupture per-coïtale du frein, hémorragique et douloureuse, ou de façon chronique par une balanoposthite chronique ou récidivante non spécifique, liée à une diffi-

culté à décalotter et à une macération de l'urine entre le gland et le prépuce. Le traitement proposé jusqu'alors consistait soit en une posthécotomie (circoncision), soit en une plastie chirurgicale du frein (plastie en Z ou en V-Y). On peut également proposer une plastie du frein (frénuloplastie) au laser CO₂ sous anesthésie locale, avec à la fois un bon résultat fonctionnel et esthétique. Elle correspond à une section du frein au laser CO₂ (en prenant soin de ne pas léser l'artère du frein) suivie d'une cicatrisation dirigée (*fig. 7*) [21].

2. La posthécotomie

La circoncision correspond à l'exérèse chirurgicale du prépuce, en partie ou en totalité, pour des raisons culturelles, religieuses ou médicales (dans ce dernier cas, on parle volontiers de posthécotomie). La circoncision constitue le traitement du phimosis résistant aux dermocorticoïdes, qu'il soit primitif ou secondaire à un lichen scléreux. Les autres indications sont représentées par le paraphimosis, les balanoposthites



Fig. 7 : Frénuloplastie au laser (pour frein court) : avant/après laser CO₂.

récidivantes (notamment candidosiques chez l'homme diabétique), la brièveté du frein, les condylomes du prépuce résistant aux traitements usuels, les lésions précancéreuses (néoplasies intra-épithéliales et hyperplasie épithéliale verruqueuse) et les carcinomes invasifs du prépuce. Si l'exérèse chirurgicale du prépuce reste majoritaire, l'exérèse au laser CO₂ est réalisable [22].

Conclusion

Les indications des lasers en dermatologie génitale masculine méritent d'être connues des dermatologues, qu'ils soient laséristes ou non, car le laser peut constituer une alternative aux traitements conventionnels (chirurgie, électrocoagulation, cryothérapie) pouvant bénéficier à des patients sélectionnés, en fonction du rapport bénéfice/risque et de l'équipement du dermatologue.

BIBLIOGRAPHIE

- MARANDA EL, AKINTILO L, HUNDLEY K *et al.* Laser therapy for the treatment of pearly penile papules. *Lasers Med Sci*, 2017;32:243-248.
- OCAMPO-CANDIANI J, VILLARREAL-RODRIGUEZ A, QUINONES-FERNANDEZ AG *et al.* Treatment of Fordyce spots with CO₂ laser. *Dermatol Surg*, 2003;29:869-871.
- IBRAHIM SM. Pulsed dye laser versus long pulsed Nd:YAG laser in the treatment of angiokeratom of Fordyce: a randomized, comparative, observer-blinded study. *J Dermatol Treat*, 2015;7:1-5.
- GLASS AS, BAGGA HS, TASIAN GE *et al.* Pubic hair grooming injuries presenting to US emergency departments. *Urology*, 2012;80:1187-1901.
- HREBINKO RL. Severe injury from Nd-YAG laser therapy for penile condylomata acuminata. *Urology*, 1996;48:155-156.
- DE LIMA MM, DE LIMMA MM, GRANJA F. Treatment of genital lesions with diode laser vaporization. *BMC Urol*, 2015;15:39.
- KOMERICKI P, AKKILIC M. Treatment on an intrameatal wart with short pulse dye laser. *J Europ Acad Dermatol Venereol*, 2002;21:1422-1423.
- GE CG, JIANG J, JIANG Q *et al.* Holmium:YAG laser ablation combined intraurethral fluorouracil perfusion as treatment option for intraurethral condyloma acuminata in men. *Minerva Urol Nefrol*, 2014;66:77-81.
- THURGAR E, BARTON S, KARNET C *et al.* Clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for the treatment of ano-genital warts: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2016;20:1-486.
- AYER J, MATTHEWS S, FRANCIS N *et al.* Successful treatment of Buschke-Lowenstein tumour of the penis with carbon dioxide laser vaporization. *Acta Derm Venereol*, 2012;92:656-657.
- WINDAHL T. Is carbon dioxide laser treatment of lichen sclerosus affective in the long run? *Scand J Urol Nephrol*, 2006;40:208-211.
- MERCURI SR, BRIANTI P, FOTI A *et al.* Penile lichen sclerosus treated with 1927 nm Thulium Fiber Laser and photodynamic therapy: a new possible therapeutic approach. *Photomed Laser Surg*, 2018 [Epub ahead of print]
- AYNAUD O, PLANTIER F. Genital lichen sclerosus treated by carbone dioxide laser. *Eur J Dermatol*, 2010;20:387-388.
- HREBINKO RL. Circumferential laser vaporization for severe meatal stenosis secondary to balanitis xerotica obliterans. *J Urol*, 1996;156:1735-1736.
- WOLLINA U. Ablative erbium:YAG laser treatment of idiopathic chronic inflammatory non-cicatricial balanoposthitis (Zoon's disease) – a series of 20 patients with long-term outcome. *J Cosmet Laser Ther*, 2010;12:120-123.
- RETAMAR RA, KIEN MC, CHOUELA EN. Zoon's balanitis: présentation of 15 patients, five treated with a carbon dioxide laser. *Int J Dermatol*, 2003;42:305-307.
- WOLLINA U. Treatment of multiple scrotal cysts with a 910-nm short-pulsed diode laser. *J Cosmet Laser Ther*, 2012;14:159-160.
- FRANCO DE CASTRO A, TRUHAN D, CARRETERO GONZALEZ P *et al.* Nd-YAG laser photocoagulation of scrotal sebaceous cysts. *Actas Urol Esp*, 2002;26:121-123.
- MARANDA EL, NGUYEN AH, LIM VM *et al.* Erythroplasia of Queyrat treated by laser and light modalities: a systematic review. *Lasers Med Sci*, 2016;31:1971-1976.
- VAN BEZOOIJEN BP, HORENBLAS S, MEINHARDT W *et al.* Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. *J Urol*, 2001;166:1670-1671.
- DUARTE AF, CORREIRA O. Laser CO₂ frenuloplasty: a safe alternative treatment for a short frenulum. *J Cosmet Laser Ther*, 2009;11:151-153.
- AYNAUD O, CASANOVA JM, TRANBALOC P. CO₂ laser for therapeutic circumcision in adults. *Eur Urol*, 1995;28:74-76.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Lifting médical

RÉSUMÉ : Depuis quelques années, de nouvelles techniques nous permettent de réaliser un “lifting médical” inimaginable il y a 30 ans ! Dans un premier temps, les injections d’acide hyaluronique dans les pommettes permettent de remonter le bas du visage. La radiofréquence, en chauffant les fibroblastes, les incitent à fabriquer un nouveau collagène. Les ultrasons focalisés vont créer des zones de coagulation au niveau du SMAS (système musculo-aponévrotique superficiel), une rétractation et une amélioration en surface. Les inducteurs collagéniques seront utiles pour créer un coussin sous-dermique et une mise en tension. Les fils tenseurs, eux, apporteront une amélioration de l’ovale du visage.



I. ROUSSEAU

Centre de Dermatologie et Médecine esthétique,
Centre laser Lille Côté Sud, LILLE.

L’ovale du visage est une des zones marquant le plus le vieillissement, avec le pourtour buccal et la zone périorbitaire. Les demandes d’amélioration sont nombreuses : les patientes font très souvent le geste de remonter la peau avec les deux index (*fig. 1*).

Avant, nous disposions du lifting chirurgical. Aujourd’hui, il existe de nombreuses techniques “soft”, mais

sont-elles toutes efficaces ? Et surtout lesquelles choisir ?

Dans cet article, nous aborderons :

- un peu d’anatomie pour comprendre la formation du relâchement et des bajoues ;
- les différents stades évolutifs (*fig. 2*) ;
- les diverses techniques afin de voir dans quelle mesure elles peuvent apporter une amélioration, quels sont leurs avantages et leurs inconvénients et comment les uti-



Fig. 1 : L’ovale est une des zones marquant le plus le vieillissement, avec le pourtour buccal et la zone périorbitaire, et les demandes d’amélioration sont nombreuses : les patientes font très souvent le geste de remonter la peau avec les index.



Fig. 2 : Les stades 1 et 2 sont idéaux pour des techniques médicales. Le stade 3 est envisageable si la patiente le demande. Au stade 4, en principe, c'est non mais...

liser à bon escient (certaines techniques n'agissent que sur la peau, d'autres permettent de créer du volume, d'autres encore apportent un ancrage profond).

■ Quelques rappels

Le vieillissement entraîne une perte d'élasticité et une ptôse cutanée associées à une fonte graisseuse.

Il faut souligner l'importance des "*retaining ligaments*" fixes, allant de l'os ou des fascias à la peau (*masseteric retaining* et *mandibular retaining ligaments* (fig. 3). En effet, la peau accompagnée de la graisse superficielle va descendre

entre ces points fixes, donnant naissance aux bajoues et aux plis.

La ligne mandibulaire n'est plus linéaire et harmonieuse : la graisse profonde perd progressivement de son volume, il convient donc de la remplacer pour obtenir un effet liftant.

Il faut bien analyser les problèmes avant de proposer un traitement : si on ne traite que la peau et qu'on manque de volume ou que la ptôse est importante, le résultat ne sera pas au rendez-vous.

Il est essentiel de bien discuter avec les patientes afin de déterminer quelle est la gêne principale.

Certaines techniques ne traiteront que la peau, d'autres auront un effet tenseur ou volumateur, ou encore liftant. Il ne faut pas non plus oublier la prévention et toujours proposer des techniques ralentissant le vieillissement de la peau (radiofréquence, *skin boosters*, peelings...) ainsi qu'une cosmétologie adaptée et une prévention solaire.

■ Acide hyaluronique

1. Pour qui ?

Voici les critères correspondant au (à la) patient(e) idéal(e) :

- vieillissement pas trop évolué ;
- ovale "raisonnable" ;
- âge : 35-50 ans ;
- juste un petit repli, pas de bajoue trop lourde (en peau ou en graisse) ;
- les stades 1 et 2 sont idéaux pour des techniques médicales ;
- le stade 3 est envisageable si la patiente en fait la demande ;
- en principe, le stade 4 n'est pas indiqué, mais il y a des exceptions (fig. 2).

En fait, l'acide hyaluronique peut convenir à tout type de patient à condition de proposer et d'argumenter un plan de traitement.

2. À quel endroit injecter ?

Il faut tout d'abord procéder à une étude minutieuse du visage. De même, il est primordial de ne pas alourdir un ovale

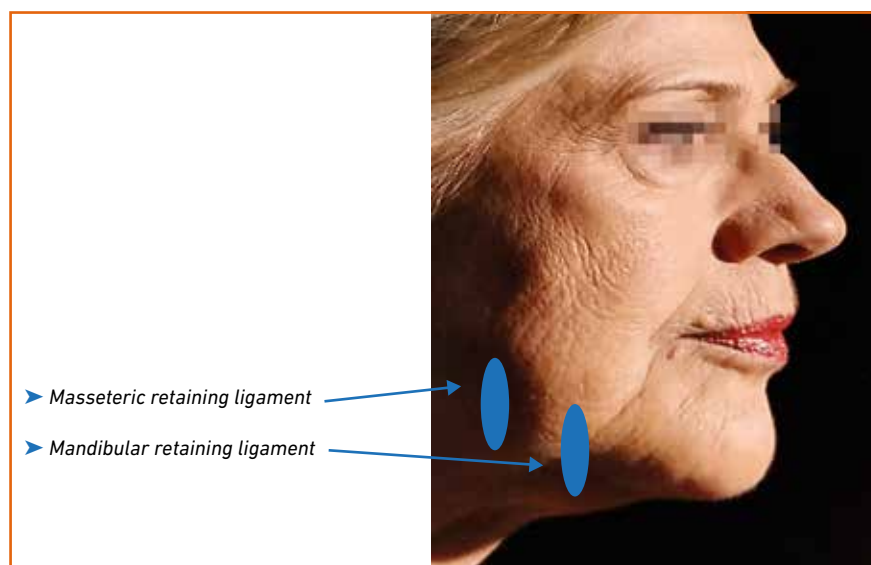


Fig. 3.

et de ne pas augmenter des pommettes qui n'en ont pas besoin.

● **Pour lifter**

– injections de bolus au contact osseux dans le *midface* de manière à remonter les bajoues selon les points de Di Maio (**fig. 4**);

– injections de bolus au niveau de l'angle mandibulaire.

● **Pour remplir et harmoniser**

Injections dermiques profondes de la ligne mandibulaire, des joues et des *marionette lines* en comblant les "creux" (**fig. 5**).

● **Pour figoler en surface**

– traitement de toutes les petites rides par micropunctures d'acide hyaluronique (AH);

– injections précises de très petites quantités perpendiculaires aux rides (**fig. 6**).

En fonction des stades (**fig. 2**), on procédera ainsi :

– stade 1 : injections *marionette lines* + pommettes;

– stade 2 : injections *marionette lines* + pommettes + angle mandibulaire + ligne mandibulaire;

– stade 3 : idem + joues.

On choisira son AH en fonction de la zone à traiter.

Il faut cependant savoir proposer autre chose (associations indispensables).

3. Avantages et inconvénients

L'acide hyaluronique présente des avantages et des inconvénients :

– facile à proposer;

– peu d'effets secondaires si les règles de bonne conduite sont appliquées, sauf en cas d'hématome;

– utiliser le "joker" hyaluronidase en cas de problème;

– choix de produits : du volumateur liftant à celui, plus visqueux, qui traitera les "creux";

– possibilités d'injections à tous les niveaux : bolus, profond ou nappage;



Fig. 4 : Points de Di Maio. Résultat immédiat chez une patiente de 80 ans.



Fig. 5 : RF + AH (à droite, 2 ans après).



Fig. 6 : RF + AH (à droite, 2 ans après).

- associations possibles avec RF (**fig. 5 et 6**), HIFU ;
- durée de vie ;
- pas d'action sur la qualité de la peau lorsqu'il est injecté en bolus profond, mais action s'il est injecté en intradermique.

Inducteurs collagéniques (Ellansé et Radiesse)

1. C'est quoi un inducteur ?

Tout corps étranger doit être éliminé par la digestion, l'évacuation, la dilution ou l'encapsulation. C'est un juste équilibre entre une réaction inflammatoire normale et un granulome inflammatoire à corps étranger pathologique. Avec l'acide hyaluronique, l'effet est immédiat et perdure ; avec les inducteurs, l'effet est retardé, le résultat immédiat ne dure pas mais l'induction prend le relais.

L'inducteur est opérateur- et patient-dépendant. La synthèse du nouveau collagène prend 2 à 3 mois minimum. Le principal acteur de l'induction est toujours le fibroblaste : il s'agit d'une cellule fusiforme, présente dans le derme en grande quantité mais également dans l'hypoderme, l'épiderme et le périoste. C'est une cellule jeune, très active, capable de :

- se transformer en fibrocyte moins actif, pouvant être réactivé à la demande ;
- proliférer sur place mais cela diminue avec l'âge ;
- migrer vers la région injectée où, une fois activée, elle produira les constituants de la matrice extracellulaire (MEC), à savoir le collagène I et III, l'élastine et les glyco-amino-glycanes (GAG) : c'est l'**induction collagénique**.

Les inducteurs sont composés de biomatériaux. Il s'agit de carboxyméthylcellulose (CMC) (+ eau et glycérine) qui sera responsable de 70 % du volume avec un effet immédiat et :

- pour Ellansé : microsphères de polycaprolactone (PCL) 30 % du volume : effet prolongé. Il est utilisé en médecine

pour les sutures des plaies, les appareils orthopédiques, le comblement dentaire, les stents, les anneaux pour l'anastomose intestinale. Les seringues de 1 mL sont de type S (durée 1 an) ou M (2 ans) sans lidocaïne ;

- pour Radiesse : hydroxylapatite de calcium (CaHa) 30 % du volume : effet prolongé. Il est composé d'ions calcium et phosphate ; c'est un constituant minéral naturel utilisé aux États-Unis depuis 1995 dans de multiples indications (orthopédie, dentisterie et urologie). Les seringues sont de 1,5 et 0,8 mL avec ou sans lidocaïne.

2. Comment ça fonctionne ?

● La PCL

Elle provoque une réponse tissulaire :

- inflammation mineure, complètement localisée, histologique ;
- migration et prolifération des fibroblastes ;
- production augmentée de collagène et capsule fibreuse mature vascularisée qui décroît avec le temps ;
- dégradation en fonction de la durée et de la masse des particules pour donner de l'H₂O et du CO₂ après 12 ou 24 mois en fonction du choix (Ellansé S ou M), en principe totale.

À 21 mois, on ne recense aucun signe d'inflammation et la forte présence de collagène de type 1 majoritaire et sur le long terme est avérée.

● Le CaHa

Il est biocompatible et entièrement biodégradable :

- le gel vecteur et les sphères de CaHA apportent une correction 1:1 immédiate ;
- les microsphères de CaHA forment un réseau et stimulent la production de collagène par les fibroblastes ;
- un réseau dense de fibres de collagène se forme dans le derme ;
- le produit est résorbé pour laisser place à un réseau nouvellement formé fournissant un support structurel.

Les particules de CaHA sont progressivement décomposées et métabolisées en ions calcium et phosphate, via le mécanisme de phagocytose par les macrophages qui rejoignent les cycles métaboliques naturels de l'organisme puis sont excrétés par voie rénale.

3. Mode et lieu d'injection

- Utiliser un anesthésiant topique ou non : un anesthésiant est incorporé au produit pour Radiesse, mais les injections sont un peu douloureuses.

- Injecter doucement, progressivement selon la technique choisie, les vecteurs souvent, en massant régulièrement la zone traitée.

- Bien masser à la fin (effet désagréable) pour éviter toute surcorrection.

- Appliquer des packs de glace pendant 10 à 20 minutes.

- Maquiller la patiente si elle le désire afin de masquer la rougeur et de permettre une reprise d'activité.

4. Suites

Les hématomes et les œdèmes sont fréquents et la zone traitée est toujours plus œdématiée (surtout avec l'application de glace) à la sortie. L'œdème disparaît totalement en 24 à 72 heures mais les hématomes peuvent persister 5 à 8 jours.

5. Indications et contre-indications

● Bonnes indications : ptôse légère

- redonner de la forme aux pommettes, aux plis d'amertume, à la zone malaire ;
- redéfinir le contour du visage (ovale).

● Mauvaises indications

- joues très creuses, fripées, rides ;
- zones sans hypoderme ;
- perte de volume importante et généralisée de tout le visage : ce ne sont pas des volumateurs.

6. Au total

● AH

– résorbable ou hyaluronidase ;
– plusieurs rôles : volumateur, traitement des rides et des contours mais aussi induction collagénique sur le moyen terme avec les *skin boosters* et sur le long terme à tous les niveaux. Les patientes bénéficiant d'injections d'AH depuis longtemps ont un résultat optimisé.

● Inducteurs

– résorbables en principe mais sur le long terme ;
– injections limitées à certaines zones, l'ovale étant une des principales ;
– une seule indication : l'induction (et c'est une belle indication !), mais un panachage est toujours possible ;
– AH volumateur en bolus hauts et plis d'amertume (PAM) ;
– inducteurs en nappage au niveau des joues et de l'ovale ;
– bien souvent, nous avons le choix entre plusieurs techniques et produits, mais nous sommes influencés par de nombreux facteurs. Le plus important est toujours de choisir en fonction de l'analyse du visage (en statique et en dynamique), de notre intime conviction que le résultat sera bon et surtout de nos compétences !
– quelles sont les autres techniques qui peuvent être associées (RF + HIFU ou fils tenseurs par exemple) ?

■ Les radiofréquences

1. C'est quoi la radiofréquence ?

Il s'agit de :

– courant électrique qui chauffe la peau ;
– les RF médicales atteignent 1 MHz environ ;
– support matériel pour leur propagation ;
– leur champ électromagnétique ne se disperse pas et reste au niveau des 2 électrodes ;
– les RF vont chauffer le derme entre 55 °C et 61 °C, l'épiderme restant en dessous de 44 °C ;

– chauffer le derme induit une réaction en chaîne qui favorise la migration des fibroblastes, provoque un raccourcissement des fibres de collagène et d'élastine, permet de synthétiser un nouveau collagène qui pourra s'attacher aux fibroblastes, lesquels vont s'étirer et se remettre à synthétiser à leur tour un nouveau collagène favorisant le *tightening*. Cette réaction entraîne une rétraction et une restructuration de la peau qui se retend.

Les RF ont un effet thermique pur qui atteint le derme/hypoderme selon la taille et la disposition des électrodes : plus les électrodes sont éloignées, plus la chauffe sera profonde. On peut les proposer seules à des patientes allergiques aux injections, mais on peut aussi les associer à de nombreuses autres techniques : HIFU, injections de fillers, etc. Elles sont assez polyvalentes et peuvent fonctionner en mode *tightening*. La radiofréquence utilisée pour le *tightening* peut être divisée en multipliant le nombre d'électrodes. En augmentant l'énergie délivrée, nous pouvons travailler :
– en mode fractionné, rejoignant en cela les lasers ablatifs fractionnés ;

POINTS FORTS

- L'association de radiofréquence *tightening* régulière tous les 3-4 mois et d'acide hyaluronique tous les 6 à 12 mois donne de très bons résultats sur le long terme à condition de débiter tôt et d'être assidue.
- Si l'on préfère un traitement plus "costaud", avec un résultat plus rapide et moins de séances par an, les HIFU peuvent être préférés, mais il faut aussi commencer tôt et le résultat n'est quand même pas miraculeux.
- Les fils tenseurs apporteront un plus aux patientes qui présentent un début de ptôse. L'anesthésie se fait localement. Avec les nouvelles techniques de pose, les suites sont acceptables.
- Les inducteurs collagéniques ont leur place également, surtout dans les fripes des joues pour redonner un matelas sous-cutané, une tension à la peau.

– en mode micro-aiguilles, en créant de microscopiques lésions thermiques, lesquelles en se réparant vont laisser une peau plus jeune ou améliorer les cicatrices ou les ridules.

2. Mode et suites

● *Tightening*

Les séances sont régulières et l'entretien obligatoire. Il n'y a aucune suite, l'effet est peu douloureux. En outre, le *tightening* peut être délégué sous la responsabilité du médecin.

● *Micro-aiguilles/fractionné*

Les séances sont répétées tous les 2-3 mois pendant 1 an puis suivies d'un entretien. Il faut compter 1 à 2 jours de rougeurs (patch EMLA). L'association des 3 techniques est possible.

3. Indications des RF

Les raisons pour lesquelles choisir les RF sont les suivantes :

– relâchement léger de la peau de l'ovale : *tightening* et/ou micro-aiguilles ;
– action sur la peau, un peu en profon-

deur avec les micro-aiguilles mais pas assez pour amener une rétraction ;

- en entretien après les HIFU ;
- en association avec l'AH (fig. 5 et 6) ;
- nécessité de plusieurs séances et d'un entretien régulier et d'associations avec l'AH, les HIFU.

■ Les ultrasons focalisés (HIFU)

1. C'est quoi les HIFU ?

Les ultrasons sont des vibrations mécaniques de la matière à des fréquences inaudibles pour l'oreille humaine (> 20 000 Hz). Cette énergie ultrasonore est partiellement transférée au niveau du derme sous forme de chaleur. Les muscles du visage sont des muscles reliés directement à la peau par l'intermédiaire du SMAS. Suite à la diminution du volume de ces muscles faciaux, le SMAS va se relâcher et le visage va alors commencer à s'affaisser, les rides vont apparaître et le processus de vieillissement sera de plus en plus visible.

Les ultrasons focalisés, avec un point de focalisation beaucoup plus intense, permettent de créer des zones de coagulation sur le SMAS. En faisant des points de coagulation sur le SMAS, on obtient alors un SMAS *tightening* qui permet une amélioration de la tension cutanée, une néocollagenèse et une meilleure oxygénation (fig. 7 et 8).

Environ 16 000 points de coagulation sont placés à différentes profondeurs à l'aide de pièces à main de 4, 3,5 et 1,5 mm. On peut superposer les tirs et varier leur densité en fonction de la sensibilité des patients.

2. Avantages et inconvénients

Les ultrasons focalisés présentent des avantages et quelques inconvénients :

- une seule séance est nécessaire, puis un entretien annuel ;
- après la séance, la peau rosit, picote ou peut rester sensible durant quelques



Fig. 7 : HIFU (à droite, 6 mois après).



Fig. 8 : HIFU (à droite, 6 mois après).

jours, avec un léger œdème mais aucune éviction sociale n'est requise ;

- cette technique s'applique à tous les types de peau, et ce pendant toute l'année ;
- même s'il n'y a pas de miracle, la peau est ferme, retendue et l'ovale légèrement amélioré ;
- l'effet est optimal au bout de 3 à 6 mois ;
- une séance dure généralement 60 minutes ;
- ce traitement peut être douloureux en fonction de la profondeur, de la zone traitée et de la sensibilité du patient.

■ Les fils tenseurs

1. C'est quoi un fil tenseur ?

Après les fameux fils d'or à l'efficacité douteuse et les fils permanents, de nouveaux fils tenseurs résorbables ont fait leur apparition il y a quelques années. Il s'agit des fils en acide polylactique, matériau biocompatible, avec insertion

de petits cônes permettant un ancrage dans les tissus et ainsi un effet tenseur. Une anesthésie locale est nécessaire. On pose de 1 à 3 fils par côté, ou plus. Les fils tenseurs assurent un effet liftant sur une ptôse ou un relâchement du bas du visage ainsi qu'une stimulation des fibroblastes avec néocollagenèse secondaire. Ils existent en version 8, 12 et 16 cônes selon la configuration choisie et se posent selon des schémas variables en fonction de ce que l'on souhaite : linéaires, croisés, etc. Les linéaires nécessitent la pose de fils plus nombreux mais on constate moins de marques par la suite, surtout avec un ancrage au niveau du scalp (fig. 9 et 10).

2. Pour qui ?

Les situations dans lesquelles ils peuvent être privilégiés sont les suivantes :

- rupture débutante de la ligne de l'ovale ;
- âge 35-50 ans ;

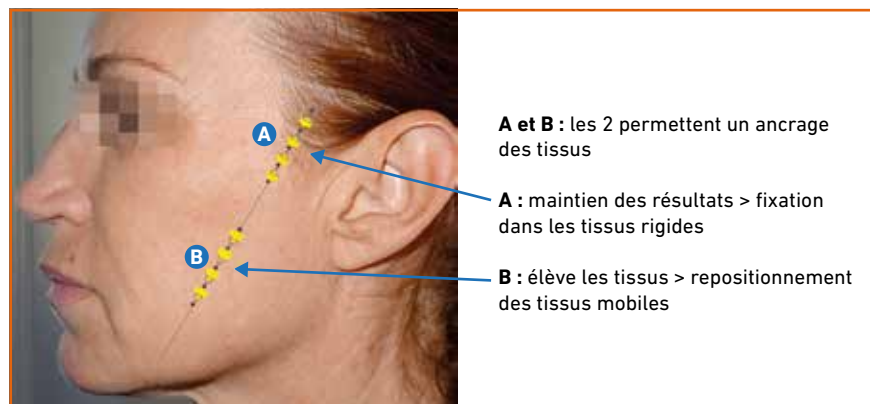


Fig. 9 : Mise en place du fil.



Fig. 10 : Pose de 3 fils Silhouette Soft (à droite, 6 mois après).

– pas trop d'empatement, de "gras", de lourdeur de la peau; pli cutané pas trop important, faible héliodermie;
– en complément de la volumétrie avec les fillers ou de la mise en place d'un matelas sous-cutané avec les inducteurs;
– après les HIFU;
– sur un(e) patient(e) que l'on connaît, qui est en confiance.

3. Avantages et inconvénients

Ils peuvent être résumés ainsi :
– si l'indication est bien posée, le résultat sera très bon;
– l'effet liftant est obtenu en peu de temps et avec un minimum d'effets secondaires;
– 1 séance par an suffit;

– il s'agit d'un produit résorbable;
– l'effet dure 2 ans mais il est préférable de revoir les patients tous les ans.

4. Mode et suites

L'anesthésie est locale et le travail se fait en milieu stérile. Il convient de prévoir quelques jours de congés car il y a des suites : quelques œdèmes, hématomes, petits nodules résorbables en 1 semaine. On recense très peu d'effets secondaires.

Conclusion

● **AH** : effet liftant par injection profonde au niveau du zygoma, de l'angle de la mâchoire et un remplissage des creux.

Mon protocole

- **AH et RF en 1^{re} intention, assurant une bonne qualité de peau, un effet liftant et un bon contact avec les patients.**
- **HIFU ensuite si le relâchement n'a pas été amélioré par la RF.**
- **Fils tenseurs s'il existe un relâchement sans empatement.**
- **Tout est bien sûr modifiable.**

L'AH est toujours utile pour redonner du volume.

● **Inducteurs collagéniques** : effet tenseur liftant.

● **RF** : action uniquement sur la peau assurant un effet tenseur par néocollagénèse d'où l'intérêt d'une association avec l'AH. La RF est toujours utile pour redonner du pep à la peau.

● **Fils tenseurs** : effet liftant mécanique et néocollagénèse secondaire. Il convient de les proposer dans un 2^e temps après la RF et lorsque le patient est mis en confiance.

● **HIFU** : effet de rétraction léger de la peau au niveau de l'ovale et néocollagénèse secondaire. À l'instar des fils, ils doivent être proposés dans un 2^e temps après la RF et lorsque le patient est mis en confiance.

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

Revue de la littérature : traitements adjuvants topiques au laser à colorant pulsé pour traiter les angiomes plans

LIPNER SR. Topical Adjuncts to Pulsed Dye Laser for Treatment of Port Wine Stains: Review of the Literature. *Dermatol Surg*, 2018;44:796-802.

Le laser à colorant pulsé (LCP) est actuellement considéré comme le traitement de référence des angiomes plans (AP) mais il présente certaines limites : nécessité de multiplier les séances, palissement sans disparition et récurrences dans 50 % des cas. Cette revue reprend les données concernant différents traitements topiques (timolol, imiquimod, rapamycine) qui ont été évalués dans plusieurs travaux préliminaires en complément du LCP. On rappelle que ces traitements n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et ne sont pas approuvés par la *Food and Drug Association* (FDA) américaine pour le traitement des AP.

Les malformations vasculaires qui résultent d'une prolifération vasculaire anormale durant l'embryogénèse touchent environ 0,3 à 0,5 % de la population. Les AP font partie des malformations à flux lent (hémodynamiquement inactives). Ils sont présents dès la naissance, plus souvent au niveau du visage et du cou mais parfois du tronc et des membres. La prévalence est identique dans les deux sexes, de l'ordre de 3/1 000 nourrissons. Histologiquement, il existe une augmentation du nombre des vaisseaux sanguins avec une ectasie vasculaire. Ces vaisseaux prolifèrent au fil du temps, ce qui explique l'assombrissement qui se produit habituellement à la puberté. On assiste ensuite à un épaississement des lésions et à la survenue de nodules parfois hémorragiques à l'âge adulte.

Divers traitements ont été proposés comme le camouflage cosmétique, le tatouage, la dermabrasion, la cryothérapie, la chirurgie, les rayonnements ionisants et l'électrothérapie avec une efficacité souvent modeste et parfois des effets secondaires significatifs. À ce jour, le LCP (577, 585, 595 nm) constitue le traitement de référence. Ces lasers ciblent sélectivement l'hémoglobine, entraînant la destruction des capillaires ectasiques dans le derme superficiel, tout en épargnant les tissus environnants.

Dans une étude portant sur 73 enfants traités par LCP, 87 % obtenaient au moins 50 % d'éclaircissement après 1 à 3 séances, mais seulement 3 patients étaient "blanchis".

Une autre étude montrait que moins de 25 % des patients obtenaient une disparition de leur angiome après plusieurs séances de LCP. Enfin, dans une série de 118 patients, si le LCP a permis un éclaircissement des angiomes plans chez tous les patients, parmi ceux qui ont pu être revus (soit 64 patients) 50 % ont récidivé sans différence significative entre l'aspect avant et après LCP. D'autres lasers ayant des longueurs d'onde plus longues, tels que les lasers 755, 810 et 1 064 nm, ont été utilisés en raison de leur pénétration plus profonde et de leur diffusion optique réduite. Des fluences plus élevées sont nécessaires pour cibler les capillaires avec un risque plus élevé de dommages épidermiques et dermiques, et donc avec des risques cicatriciels plus importants.

■ Méthode

Cette revue de la littérature a été réalisée via PubMed, Embase, Web of Science et CINAHL le 5 juin 2017, en utilisant les termes suivants : "angiome plan", "laser à colorant pulsé" et "traitements locaux". Les critères suivants ont été retenus pour inclusion : études sur les animaux, rapports de cas, séries de cas et essais cliniques utilisant le LCP en association avec des agents systémiques ou topiques pour le traitement des AP.

■ Traitements adjuvants

1. Laser à colorant pulsé et timolol

La récurrence des AP est due à la néoangiogenèse post-laser qui se produit par activation de la voie du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Les bêtabloquants (propranolol) par voie systémique et topique (gel de timolol) sont efficaces pour traiter les hémangiomes infantiles. Des études animales *in vitro* ont démontré que les bêtabloquants bloquaient la néoangiogenèse en inhibant l'expression du monoxyde d'azote, du facteur de croissance fibroblastique et du VEGF.

Un essai prospectif randomisé multicentrique a été réalisé chez 22 enfants atteints d'AP facial non préalablement traité, âgés de 6 mois à 10 ans. Les patients ont été traités soit par

du LCP seul (n = 10), soit par du LCP suivi de l'application d'un gel de timolol 0,1 % 2 fois par jour (n = 12) (séances laser 1:1, 3 randomisées à 1 mois d'intervalle). Les photographies des patients à l'inclusion et 1 mois après le 3^e traitement ont été évaluées par deux médecins indépendants. Les auteurs ont utilisé une échelle d'évaluation globale (IGA) et le critère principal était un score IGA de 3 ou 4, indiquant une amélioration marquée ou complète. Les effets secondaires ont été recherchés et une échelle visuelle analogique a été utilisée pour évaluer la tolérance et la satisfaction du patient. L'analyse en intention de traiter n'a démontré aucune différence significative entre les 2 groupes. Aucun effet secondaire attribué au timolol n'a été signalé. Les taux de satisfaction médians étaient similaires entre les 2 groupes. Même si cette étude semblait montrer une légère tendance à la supériorité du timolol associé au LCP par rapport au LCP seul, cette différence n'était pas statistiquement significative.

2. Laser à colorant pulsé et imiquimod

L'imiquimod modifie la réponse immunitaire et inhibe également la néovascularisation. Il est indiqué pour traiter les verrues génitales externes, les kératoses actiniques et les carcinomes basocellulaires superficiels. Il a été utilisé avec succès hors AMM pour traiter les hémangiomes infantiles et les malformations capillaires. L'imiquimod prévient la néovascularisation par un certain nombre de mécanismes comprenant l'induction de cytokines antiangiogéniques (interférons α , β , γ et interleukines 10 et 12), l'augmentation de l'expression des inhibiteurs endogènes de l'angiogenèse (inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase), une diminution de l'expression de facteurs pro-angiogéniques et l'induction de l'apoptose endothéliale. Il a donc été émis l'hypothèse que l'imiquimod bloquerait l'angiogenèse pathologique des AP après traitement par LCP.

Vingt patients présentant un AP facial ou extra-facial précédemment traités par LCP ont été inclus dans cette étude pilote. Trois sites ont été traités soit par LCP et imiquimod, soit par LCP seul, soit par imiquimod seul. L'imiquimod a été appliqué 1 fois par jour pendant 1 mois après le traitement par PDL. Une analyse spectrométrique a montré que le blanchiment des zones traitées était supérieur en cas d'association LCP + imiquimod par rapport au LCP seul ou à l'imiquimod seul et que ces différences étaient maintenues à la visite de suivi de 12 mois (p < 0,05). Il y a eu néanmoins un assombrissement de l'AP lors de la visite de 12 mois. Une hyperpigmentation a été notée chez 2 sujets (10 %) traités par LCP + imiquimod et 8 sujets (40 %) traités par LCP seul. Cette hyperpigmentation s'est résorbée spontanément chez tous les sujets dans les 6 mois.

Une autre étude a également été réalisée pour évaluer l'efficacité du traitement combiné avec l'imiquimod. Il s'agissait d'une étude de 8 semaines, monocentrique, en aveugle et

contrôlée par placebo. 24 patients présentant un AP facial ou extra-facial ont été randomisés : LCP + imiquimod 5 % crème ou LCP + placebo (véhicule). Les crèmes imiquimod ou placebo ont été appliquées 3 fois par semaine pendant 8 semaines. Lors de la visite d'inclusion et de la visite de suivi finale de 8 semaines, des photographies et des mesures au chromatomètre ont été prises. Le chromatomètre est une mesure quantitative de la perception des couleurs. Les résultats suggèrent que l'imiquimod combiné au LCP entraîne une réduction de l'érythème et une amélioration de l'efficacité par rapport au LCP seul. Le traitement était généralement bien toléré mais 2 patients du groupe LCP + imiquimod ont développé un léger érythème et des croûtes.

3. Laser à colorant pulsé et rapamycine

La rapamycine (RPM) a été isolée en 1972 à partir d'échantillons de *Streptomyces hygroscopicus* trouvés dans le sol de l'île de Pâques ou Rapa Nui qui lui a donné son nom. La RPM est utilisée comme immunosuppresseur et antiprolifératif. Elle inhibe la croissance tumorale primaire et métastatique par l'intermédiaire d'une voie d'anti-angiogenèse. Elle exerce ses propriétés anti-angiogéniques en diminuant la synthèse du facteur induisant l'hypoxie (HIF-1 α) et en régulant l'expression du VEGF. À ce jour, 4 études animales ont évalué l'effet de la RPM sur la néoangiogenèse après photothermolyse induite par LCP. Des résultats analogues ont été observés dans une étude sur peau humaine normale traitée par LCP suivi d'une application de RPM topique. La RPM inhibe l'expression des marqueurs de cellules souches, Ki-67 et nestine, dans les cellules endothéliales dermiques et la reformation des vaisseaux dermiques.

À ce jour, 3 essais cliniques ont évalué l'efficacité de la RPM en adjuvant du LCP pour le traitement des AP. Bien qu'un essai sur des AP faciaux ait montré une diminution de la densité des vaisseaux et une meilleure réponse dans le groupe LCP + RPM comparé aux témoins, les deux autres essais sur des AP situés en dehors du visage n'ont pas montré de différence statistiquement significative. Cette différence d'efficacité de la RPM pourrait être liée à la paroi des vaisseaux sanguins plus épaisse et aux vaisseaux plus profonds des AP en dehors du visage. Par conséquent, une concentration plus élevée ou un traitement plus prolongé serait nécessaire pour ces lésions situées en dehors de la face.

4. Autres traitements adjuvants

● Photothérapie dynamique

Une amélioration clinique légère à modérée a été obtenue dans un essai clinique de 23/35 patients (65,71 %) après 3 traitements. Bien qu'il n'y ait eu aucun bras témoin (LCP seul),

- **Axitinib**

Conclusion



O. COGREL
Service de Dermatologie,
CHU de BORDEAUX

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

☐ **oui**, je m'abonne à *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature:

Le nouveau portail de Performances Médicales

| www.performances-medicales.com |

The screenshot displays the homepage of the Performances Médicales website. At the top, the logo 'performances médicales' is on the left, and navigation links 'QUI SOMMES-NOUS', 'NOS REVUES', 'NOS ÉDITIONS SPÉCIALES', and 'NOS CONGRÈS' are on the right. A large banner features the article 'Médicaments qui peuvent causer ou exacerber une insuffisance cardiaque' by F. Delahaye, with a red bar indicating 'RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES | RECOMMANDATIONS ACC/AHA'. Below this, the 'NOS REVUES' section presents a grid of eight journal covers, each with a title, issue number, and specialty (e.g., Cardologie, Pédiatrique, Ophtalmologie, Chirurgie Plastique, Gynécologie-Obstétrique, Pédiatrie, Dermatologie, Neurologie). Each cover includes a 'réalités' logo and a QR code. Below each cover are two buttons: 'ACCÉDER AU SITE' and 'S'ABONNER À LA VERSION PAPIER'. The 'NOS CONGRÈS' section at the bottom features three logos: JIFRO (Journées Interactives de Formation de Réalités Ophtalmologiques), JIRD (Journées Interactives de Réalités Thérapeutiques en Dermatologie-Vénérologie), and JIRP (Journées Interactives de Réalités Pédiatriques). Each logo is accompanied by a description of the event and a 'EN SAVOIR PLUS' button.

| Un accès à tous nos sites de spécialités à partir
d'une seule et même inscription. |

NOUVEAU

Autorisation d'importation

Hyalase® 1500 UI.

Poudre pour solution injectable
sans excipient / sans conservateur

Boîte de
5 ampoules

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

L'ANSM a accordé aux Laboratoires NEGMA le 06 avril 2018 une autorisation d'importation de
HYALASE® 1500 UI, poudre pour solution injectable (boîte de 5 ampoules).

Ce médicament est réservé à l'usage professionnel et aux spécialistes en chirurgie plastique, reconstructive et esthétique, en chirurgie maxillo-faciale, en chirurgie orale, en oto-rhino-laryngologie-chirurgie cervico-faciale, en dermatologie et ophtalmologie, ainsi qu'aux établissements de santé dans lesquels exercent ces professionnels.

Classe thérapeutique :

Hydrolyse des mucopolysaccharides de l'acide
hyaluronique/hyaluronidase enzyme.

Indication thérapeutique :

Traitement des complications vasculaires graves au site d'injection de l'acide
hyaluronique (nécroses liées à des embolies artérielles).

Pour toute question sur l'approvisionnement de Hyalase® 1500 UI, poudre pour solution injectable, nous vous invitons
à contacter les Laboratoires NEGMA par téléphone au 01 61 37 20 08, par fax au 01 61 37 20 35 ou par mail
advgrossistesdepositaires@wockhardt.fr
Pour toute information complémentaire, merci de contacter l'information médicale des Laboratoires NEGMA au 01 61 37 20 23.
www.laboratoiresnegma.fr

Veuillez agréer, Madame, Monsieur, Cher Confrère, l'expression de nos sincères salutations.



Patrick DARSEZ, Pharmacien Responsable


NEGMA
LABORATOIRES



Boîte de 5 ampoules

Code CIP : 34009 59000262

Code UCD : 34008 94334798