Hyaluronidase : son utilisation en dermatologie esthétique

RÉSUMÉ : Les hyaluronidases sont utilisées depuis quelques années en esthétique pour faire fondre les acides hyaluroniques déposés en excès dans la peau ou ayant entraîné une réaction inflammatoire, granulomateuse ou plus rarement nécrotique. Toutefois, l'utilisation de cette enzyme n'est pas anodine en raison du risque, certes faible, de réaction allergique locale ou générale, mais surtout du fait de l'absence actuelle de marquage CE et d'AMM dans cette indication.

L'intérêt de la réalisation préalable de tests est discuté, et plusieurs cas cliniques sont présentés soulignant la chronologie de l'utilisation et la rapidité d'action de la hyaluronidase. La mise à disposition d'une hyaluronidase recombinante humaine comme aux États-Unis, peu allergisante mais disposant d'une autorisation, paraît indispensable.

→ **C. RAIMBAULT**
Dermatologue, METZ.

Les hyaluronidases sont une famille d'enzymes capables d'hydrolyser les complexes glycosaminoglycans des acides hyaluroniques (AH). Elles existent à l'état naturel dans les spermatozoïdes, les bactéries, les venins. Leur utilisation en médecine a débuté dans les années 1950 pour favoriser la diffusion des drogues par voie sous-cutanée, en réanimation, en imagerie médicale ou en ophtalmologie. Elles sont utilisées maintenant en esthétique pour hydrolyser l'acide hyaluronique lors de certaines réactions granulomateuses, de surcorrections plus fréquentes depuis le traitement de la zone du cerne, ou plus rarement lors de nécroses cutanées [1]. Toutefois, cette utilisation en esthétique est hors AMM, incitant à ne les employer qu'avec une extrême prudence et le plus rarement possible.

Origine

Leur origine est ovine, bovine, ou extraite de venin de cobra. Une hyaluronidase recombinante humaine est disponible aux États-Unis, offrant un risque d'allergie très faible grâce à sa purification. Beaucoup de hyaluronidases ont été interdites en raison du risque de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ; il ne persiste que celles extraites d'animaux élevés dans des conditions très strictes, garantissant leur innocuité (***tableau I***).

Indications

En France, il est possible de se procurer le Désinfiltral d'Aesthetic Dermal distribué par le laboratoire Anteis. Il n'a pas de marquage CE, pas d'AMM et est indiqué pour le traitement des cellulites de stade IV et le traitement des excès d'AH. Il se présente sous la forme d'un flacon rempli d'une poudre de 1 500 U qui doit être diluée dans 4 mL de sérum physiologique, soit 37 U pour 0,1 mL.

Aux États-Unis, Hylenex et Vitrase ont un accord FDA pour l'hydratation par voie sous-cutanée, ou en tant qu'adjuvants pour l'absorption et la diffusion

Nom	Disponible	Origine	Unités
Désinfiltral Europe	Royaume-Uni : Aesthetic Dermal France : Anteis	Ovine	1500 UI/amp
Hyalase Dessau Europe	Allemagne Autriche Conservation au froid	Bovine Sans risque de Creutzfeldt-Jakob	150, 300, 1500 U/mL
Hylenex recombinant	Oui États-Unis Baxter Healthcare	Recombinant humain	150 USP U/mL
Vitrase	Oui États-Unis FDA ISTA Pharmaceuticals	Ovine	200 U/mL
Wydase	Plus depuis 1999		
Hydase	Plus depuis 2008		
Amphadase	Plus depuis 2010	Bovine	150 U/mL

Tableau I.

CAS CLINIQUE 1

Fig. 1 : Après traitement du cerne, la flèche indique la surcorrection et la zone d'injection de la hyaluronidase directement dans le dépôt d'AH.

Fig. 2 : Résultat après 60 minutes.

Fig. 3 : Résultat après 75 minutes.

Fig. 4 : Résultat après 3 mois et avant nouvelle injection d'AH peu réticulé, peu hydrophile dans le cerne.

d'autres drogues, et l'urographie par voie sous-cutanée. Leur utilisation pour la chirurgie ophtalmique, les blocs rétrobulbaires ou les hémorragies du vitrée est hors agrément FDA, de même que leur utilisation à des fins esthétiques. Une hyaluronidase recombinante humaine existe sous forme de gel pour le traitement des douleurs chroniques liées aux fibroses et aux œdèmes [2].

Bien que l'utilisation d'une hyaluronidase en esthétique pour faire fondre un AH soit toujours hors AMM ou FDA, plusieurs publications relatent leur efficacité pour dissoudre les nodules sous-cutanés inflammatoires ou non, les quantités excessives d'acide hyaluronique ou leur malposition, les asymétries, mais surtout pour éviter le risque de nécrose cutanée lors d'atteinte artérielle [3] (***tableau I***).

1. Traitement préventif des nécroses cutanées après injection d'AH

Kim *et al.* [4], dans une étude sur oreilles de lapin, ont montré que l'injection de hyaluronidase pour la prévention des nécroses n'est efficace que si elle est effectuée le plus précocement possible, au mieux avant 24 heures. Ils détaillent les mécanismes de survenue des nécroses qui peuvent faire suite à une compression vasculaire externe, une obstruction intra-artérielle qui serait plus risquée avec les AH fortement réticulés, un œdème allergique ou inflammatoire parfois retardé de quelques heures. Les zones les plus souvent décrites sont une nécrose de la glabelle par atteinte de l'artère supratrochléaire, de l'aile du nez lors de l'atteinte de l'artère angulaire [5]. Les symptômes sont une douleur intense immédiate ou une douleur survenant après quelques heures ainsi qu'une modification de la couleur de la peau qui devient livide, marbrée ou violacée. Les premiers soins peuvent faire appel au massage, à l'application de compresses chaudes, de gel de trinitrine, à la prise d'aspirine ou même à l'oxygénothérapie hyperbare. Cependant, l'injection précoce de 30 U de hyaluronidase, comme dans le cas décrit par Hirsch *et al.* en 2007 [6], montre la régression de la couleur violacée de l'aile du nez après quelques heures et la guérison sans séquelles.

2. Traitement des excès ou malposition d'AH, ou des réactions granulomateuses

L'utilisation de hyaluronidase peut être envisagée même plusieurs mois

après l'apparition de nodules ou de surcorrection, avec des doses allant de 15 à 150 U, la réponse étant toutefois incomplète en cas d'œdème notamment dans la région du cerne [7]. En pratique, la dose dépend de la quantité d'acide hyaluronique à faire fondre, habituellement 0,1 à 0,3 mL de solution de Désinfiltral – injectés lentement dans le dépôt d'AH ou juste à côté s'il s'agit de tout petits nodules – sont souvent suffisants. Le nodule disparaît dans les 24 à 48 heures, le délai peut être plus long dans le cas d'une inflammation, mais de simples surcorrections s'améliorent dans l'heure suivant l'injection comme illustré dans le cas clinique n° 1, pour disparaître complètement après 12 heures comme dans le cas décrit par P. André et P.M. Levy [8].

Précautions

En cas d'abcès ou d'inflammation d'origine infectieuse, il est prudent d'associer une antibiothérapie *per os* pour éviter les risques de diffusion tissulaire liés à l'utilisation de la hyaluronidase. Il en serait de même avec la toxine botulinique si l'injection se fait dans la même zone. Il ne faut pas appliquer de hyaluronidase directement sur la cornée.

Comme il s'agit d'une enzyme, il existe un risque d'allergie qui a été surtout décrit en ophtalmologie [9]. Il serait voisin de 0,1 % avec les hyaluronidases d'origine animale, mais nul avec l'Hylenex, recombinante humaine [10]. Les réactions sont le plus souvent locales, avec douleur au point d'injection, picotements, rougeur, œdème. Un prurit et de l'urticaire ont été décrits ainsi que quelques cas d'angiœdème de la face ou de réaction anaphylactique (3 cas d'angiœdème après chirurgie de la cataracte, 5 cas pédiatriques dans un centre oncologique avec médiation par des IgE, 1 cas dentaire avec mise en évidence d'anticorps IgE). Ainsi, il convient d'informer le patient de l'absence d'AMM pour le traitement des nodules ou surcorrections, de l'existence de rares cas d'allergie et d'obtenir la signature d'un consentement éclairé. Comme toujours, lors de traitements esthétiques, il est vivement conseillé de prendre une photo avant tout acte.

CAS CLINIQUE 2

Rides frontales, photos de surcorrection visible depuis 3 mois. Résultat après une seule injection de très peu de Désinfiltral directement dans les lésions.

Fig. 1 : Rides frontales de traitement difficile avec un AH même faiblement réticulé.

Fig. 2 : Résultat avec fonte totale de l'AH.

CAS CLINIQUE 3

AH visible sous la peau depuis quelques semaines : Désinfiltral, 1 goutte dans la zone, résultat rapide.

Fig. 1 : AH déposé trop superficiellement, massage inefficace.

Fig. 2 : Résultat.

Réalisation de tests

Elle est controversée, inutile pour certains, car les cas d'allergie sont rares et ne peuvent être totalement exclus par les tests cutanés (Rzany B. *Cosmetic Dermatol*, 2009 [3]). Pour d'autres, elle contribue à favoriser la sensibilisation et, si elle est recommandée, les protocoles sont variables : test, lecture immédiate et tardive après 3 jours ou parfois après 15 jours, puis traitement ou test, contrôle après 30 à 60 minutes puis traitement.

Cette dernière attitude pourrait être recommandée pour le traitement de la région du cerne afin de distinguer un

POINTS FORTS

- Une seule hyaluronidase est disponible en France, mais elle ne possède ni AMM ni de marquage CE dans l'indication esthétique.
- Les risques d'allergie, immédiate le plus souvent, sont rares, mais doivent inciter à garder le patient en surveillance au moins une heure après l'injection.
- L'action de la hyaluronidase est rapide, sauf en cas de surcorrection accompagnée d'un œdème.
- En cas de nécrose vasculaire, la hyaluronidase n'est efficace que si elle est utilisée dans les premières heures ; elle est inefficace après 24 heures.

CAS CLINIQUE 4

Dans certains cas de surcorrection minime où l'on ne souhaite pas une fonte complète de l'AH, il est possible d'augmenter la dilution de la hyaluronidase et d'injecter de très petites quantités pour ne traiter que l'excédent comme dans ce cas clinique.

Fig. 1 : L'excédent d'AH est entouré d'un trait de crayon blanc. Le Désinfiltral a été dilué deux fois, et la quantité de 0,02 mL a été injectée directement dans la zone.

Fig. 2 : Résultat à 15 jours.

CAS CLINIQUE 5

Zone du cerne, surcorrection nettement visible persistante depuis 2 ans après injection d'un AH hydrophile ; injection de Désinfiltral en très petite quantité en suivant le "boudin œdémateux".

Fig. 1 : Avant injection de Désinfiltral dilué deux fois le long de l'excédent d'AH persistant depuis 2 ans.

Fig. 2 : Résultat après 1 mois. Un traitement même tardif par hyaluronidase s'est révélé efficace pour une amélioration esthétique satisfaisante.

œdème déclenché par le geste d'une allergie réelle. Le test est réalisé sur un avant-bras par prick test avec une dose de 3 U de hyaluronidase et des tests contrôles avec de l'histamine ou une solution saline. Le patient est allongé et doit être gardé sous surveillance au moins une heure avec une trousse d'urgence à proximité. Le test est positif en cas de réaction rapide, entre 5 et 30 minutes, si un œdème ou une fusée d'un diamètre supérieur à 3 mm apparaissent.

Traitement

Le patient est allongé ; l'injection est lente dans la zone à traiter, ou à son voisinage. Une surveillance pendant une heure au moins est indispensable pour éviter le risque de survenue d'un angiœdème de la face comme dans le cas décrit par P. André [5] ou d'un malaise retardé. Pour le ***cas clinique n° 1***, les ***figures 1, 2 et 3*** montrent la rapidité d'action de 0,1 mL de Désinfiltral injecté avec une aiguille de 30G au sein de l'AH mal placé.

Conclusion

Même si l'utilisation de hyaluronidase paraît simple, elle n'est pas anodine puisque des risques d'allergie allant jusqu'au choc anaphylactique ont été décrits.

Le problème essentiel en France est celui de l'absence de marquage CE et d'AMM. Une bonne technique d'injection dans certaines zones réputées difficiles comme celle du cerne, l'utilisation d'AH de réticulation adaptée, doivent permettre d'éviter son utilisation.

Toutefois, la commercialisation d'une hyaluronidase recombinante humaine comme aux États-Unis, disposant d'une AMM dans cette indication esthétique, serait souhaitable.

Bibliographie

1. Cavallini M, Gazzola R, Metalla M *et al.* The Role of Hyaluronidase in the Treatment of Complications From Hyaluronic Acid Dermal Fillers. *Aesthet Surg J*, 2013;33:1167-1174.
2. Nekoroski T, Paladini RD, Sauder DN *et al.* A recombinant human hyaluronidase sustained release gel for the treatment of post-surgical edema. *Int J Dermatol*, 2013 Oct 29.
3. 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.
4. Kim DW, Yoon ES, Ji YH *et al.* Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2011;64:1590-1595.
5. Grunebaum LD, Bogdan Allemann I, Dayan S *et al.* The risk of alar necrosis associated with dermal filler injection. *Dermatol Surg*, 2009;35:1635-1640.
7. Hirsch RJ, Cohen JL, Carruthers JD. Successful management of an unusual presentation of impending necrosis following a hyaluronic acid injection embolus and a proposed algorithm for management with hyaluronidase. *Dermatol Surg*, 2007;33:357-360.
8. Goldberg RA, Fiaschetti D. Filling the periorbital hollows with hyaluronic acid gel: initial experience with 244 injections. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2006;22: 335-341.
9. André P, Levy PM. Hyaluronidase offers an efficacious treatment for inaesthetic hyaluronic acid overcorrection. *J Cosmet Dermatol*, 2007;6:159-162.
10. Leibovitch I, Tamblyn D, Casson R, Selva D. Allergic reaction to hyaluronidase: a rare cause of orbital inflammation after cataract surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006;244:944-949.
11. André P, Flechet ML. Angioedema after ovine hyaluronidase injection for treating hyaluronic acid overcorrection. *J Cosmet Dermatol*, 2008;7:136-138.

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

réalités

Bulletin d'abonnement

Je m'abonne à
réalités Thérapeutiques
en Dermato-Vénérologie

Médecin ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

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

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

Bulletin à retourner à :
Performances Médicales
91, avenue de la République
75011 Paris

Déductible des frais professionnels

Nom

Prénom

Adresse

Ville

E-mail Code postal

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

☐ **Par carte bancaire** (sauf American Express)

carte n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

cryptogramme |_|_|_| **date d'expiration** |_|_|_|_|