

Immunité et produits de comblement

RÉSUMÉ : Depuis 1980, de nombreux produits de comblement sont disponibles, résorbables ou non résorbables, ces derniers ne devant pas être utilisés.

Ces différentes molécules sont potentiellement capables d'induire une réponse immunologique responsable de manifestations cliniques, la plupart d'entre elles apparaissant de façon retardée. Leur fréquence exacte est difficile à apprécier ; elle dépend du type de produit et des modalités d'injection.

Divers mécanismes physiopathologiques sont impliqués, le produit de comblement pouvant intervenir comme un antigène ou un adjuvant, agissant sur la réponse immune innée et/ou adaptative. Le rôle du biofilm a été récemment évoqué dans la survenue de ces complications, mais doit être confirmé.



→ M.-S. DOUTRE

Service de Dermatologie, Hôpital du Haut-Lévêque, CHU, BORDEAUX.

Depuis 1980, date de mise sur le marché du collagène bovin, de très nombreux produits de comblement sont disponibles. Il s'agit de dispositifs médicaux soumis au marquage CE qui apprécie leur conformité avec la composition annoncée et la qualité de la technique de fabrication mais pas la possibilité d'effets secondaires.

Bien que certains soient réputés sans risque, tous les produits de comblement peuvent entraîner des réactions indésirables dont certaines sont dues à des mécanismes immunologiques.

Les produits actuellement utilisés

On distingue :

>>> **Les produits biodégradables** dont la résorption est progressive et complète. Certains sont biodégradables en 6 à 18 mois, il s'agit essentiellement des collagènes, qui peuvent être d'origine animale (bovine et porcine) ou humaine, et des acides hyaluroniques (AH), d'origine animale ou non animale (NASHA : *non-animal stabilized hyaluronic acid*), et qui sont réticulés ou non. D'autres pro-

duits sont dégradés de façon plus lente, en 2 à 3 ans : les AH associés à du dextran, l'acide L-poly lactique, l'hydroxyapatite de calcium, le phosphate de calcium.

>>> **Les produits non dégradables** qui ne doivent pas être utilisés en tant que produits de comblement. Parmi ceux-ci, on distingue les associations polyméthylmétaacrylate collagène, hydrogels acryliques AH, les gels de polyacrylamide, les alkylimides et les silicones. Leurs complications ne seront pas envisagées dans cet article.

Un peu d'immunologie...

Toute substance étrangère introduite dans la peau est capable d'induire une réponse immune innée, non spécifique, et/ou adaptative, spécifique, aboutissant à son élimination. Cette réponse immune peut être modulée par les conditions d'administration de l'antigène, des facteurs de régulation (cytokines, lymphocytes T) mais aussi des facteurs exogènes (médicaments, ultraviolets, etc.)

Si l'antigène n'est pas éliminé et persiste dans les macrophages, apparaît une hypersensibilité granulomateuse,

due à la stimulation chronique des lymphocytes T et la synthèse de différentes cytokines.

Normalement, il n'y a pas de réponse immunologique vis-à-vis des autoantigènes (phénomène de tolérance). En cas de rupture de tolérance du soi, peuvent apparaître des signes biologiques et/ou cliniques d'autoimmunité, dus à des lymphocytes T (LT) et/ou des anticorps (AC) autoréactifs. Les mécanismes de cette rupture de tolérance sont encore mal connus, très probablement multifactoriels (mimétisme moléculaire, stimulation non spécifique des lymphocytes B et/ou T...).

Ces différentes réactions immunologiques sont sous le contrôle de facteurs génétiques.

Qu'observe-t-on sur le plan clinique ?

La fréquence, le délai d'apparition des effets secondaires après injections de produits de comblement et leur type dépendent en grande partie des produits utilisés [1].

>>> Avec le collagène bovin, actuellement peu utilisé, des réactions locales, sous forme de lésions nodulaires, infiltrées, inflammatoires ou non, apparaissent dans les jours ou semaines suivant les injections ; elles sont habituellement résolutive en quelques mois [2]. La pratique d'un test intradermique avec lecture 72 heures après est recommandée, un deuxième test devant être fait 2 à 4 semaines après si le premier est négatif, ce qui permet de diminuer la fréquence de ces effets secondaires [3]. Quelques observations de maladies autoimmunes, en particulier de dermatomyosite, qui apparaissent après des injections de collagène bovin, ont été décrites il y a une trentaine d'années ; mais les différentes études épidémiologiques et physiopathologiques réalisées

par la suite ont "innocenté" ces produits [4]. Enfin, de rares cas de réactions nodulaires sont aussi rapportés après injection de collagène d'origine humaine et de collagène porcin, mais les tests cutanés ne sont pas recommandés avant l'injection de ces produits [5].

>>> L'acide hyaluronique (AH) est tenu comme responsable d'exceptionnelles réactions allergiques précoces à type d'urticaire, d'angioedème et/ou de choc anaphylactique apparaissant dans les minutes suivant l'injection [6, 7]. Dans des études générales sur les différents produits de comblement contenant de l'AH, il est noté de "fréquentes manifestations d'œdème au niveau des sites d'injection" mais, en l'absence de données précises, il est difficile de dire s'il s'agit de manifestations allergiques ou d'un œdème d'origine inflammatoire pouvant survenir 24 à 72 heures après l'injection.

De nombreuses observations et de petites séries de réactions retardées sont rapportées dans la littérature. Leur fréquence exacte est difficile à apprécier, variant de 0,4 à 0,8 % dans des publications récentes. Ce sont des lésions infiltrées, nodulaires (**fig. 1**), apparaissant de quelques jours à plusieurs mois après les injections. L'aspect histologique est celui d'une réaction granulomateuse, avec présence de macrophages, de cellules géantes, de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes en quantité variable (**fig. 2**) [8-11].

De rares cas de sarcoïdose sont également décrits, l'atteinte cutanée étant isolée ou associée à des localisations extradermatologiques, en particulier pulmonaires, parfois au cours ou au décours d'un traitement par interféron [12, 13]. D'autres traitements immunomodulateurs, comme l'omalizumab prescrit dans l'asthme sévère et prochainement dans certains cas d'urticaire chronique commune résistante aux anti-H1, pourraient aussi favoriser l'apparition de ces lésions granulomateuses [14]. Exceptionnellement,



Fig. 1: Lésions érythémateuses, infiltrées après injection d'acide hyaluronique.

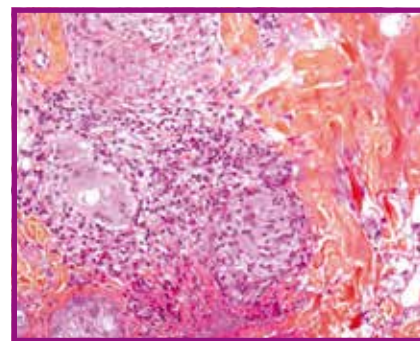


Fig. 2: Infiltrat granulomateux dermo-hypodermique.

peuvent apparaître des manifestations systémiques (altération de l'état général, fièvre, arthralgies...) dans le cadre d'un ASIA (*autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants*) [15].

Il est difficile de dire si ces effets secondaires sont plus fréquents et/ou plus graves quand il existe une maladie granulomateuse ou autoimmune sous-jacente. Le risque est probablement plus élevé dans ces pathologies, étant donné leur "statut" immunologique, qu'il s'agisse de la survenue de réactions liées aux produits de comblement et/ou de l'induction de poussées évolutives de l'affection sous-

jacente; mais il n'y actuellement aucune étude qui permette de le confirmer.

Quelques observations de réactions cutanées sont aussi rapportées après injection d'acide polylactique et d'hydroxyapatite de calcium [16, 17].

Les mécanismes physiopathologiques impliqués

Les substances injectées peuvent stimuler la réponse immune selon divers mécanismes. Leur reconnaissance par les cellules phagocytaires comme les macrophages dépend de la taille et de la forme des particules à phagocyter, mais aussi de leurs propriétés physiques (hydrophilie...), ce qui peut expliquer tout au moins en partie, le type de réactions observées [18, 19].

1. Ces molécules peuvent agir comme un antigène induisant une réponse immunologique spécifique, humorale et/ou cellulaire, d'autant plus importante qu'il s'agit de protéines animales

Le collagène bovin est effectivement immunogène chez l'homme, induisant l'apparition d'AC et de LT spécifiques [20]. On constate en effet, chez environ 3 % de la population générale, des tests cutanés intradermiques positifs témoignant de la réponse cellulaire T. Des AC anti-collagène bovin, ne donnant pas de réactions croisées avec le collagène humain, sont également présents aussi bien avant les injections que chez des sujets traités, que ceux-ci aient ou pas des réactions secondaires. En fait, ils ne paraissent pas intervenir dans les réactions observées, le plus souvent de type retardé. Cependant, leur présence témoigne bien du caractère immunogène de la molécule.

L'AH est un polysaccharide de la famille des glycosaminoglycanes,

POINTS FORTS

- ➞ Tous les produits de comblement peuvent être immunogènes.
- ➞ La fréquence réelle des réactions d'hypersensibilité immédiate ou le plus souvent retardée dues aux produits de comblement est difficile à apprécier.
- ➞ Différents mécanismes physiopathologiques sont impliqués : réponse immune innée et/ou adaptative, molécules agissant comme antigène ou comme adjuvant, rôle à confirmer du biofilm.

composant normal de la matrice extracellulaire. Il n'a ni spécificité tissulaire ni spécificité d'espèce, et ne devrait donc pas induire de réponse immune. Cependant, la constatation de réactions d'hypersensibilité de type immédiat ou retardé conduit à penser les AH pourraient être dans certains cas immunogènes. Différentes études *in vitro* chez l'animal, et chez l'homme tendent à montrer que les hyaluronanes induisent bien une réponse immune humorale avec production d'AC [21]. Cependant, comme pour le collagène bovin, les AC anti-AH ne paraissent pas être impliqués dans les réactions cliniques observées. Il existe également une réponse immune cellulaire avec production de cytokines pro-inflammatoires. Il peut s'agir d'une réaction d'hypersensibilité retardée "classique" ou d'une réaction granulomateuse, provoquée par des LT producteurs de cytokines et des macrophages. Ce phénomène est d'ailleurs bien démontré quand l'AH est injecté en intra-articulaire, celui-ci pouvant induire une synovite granulomateuse avec un important infiltrat lymphocytaire et un rapport CD4/CD8 élevé [22].

2. Les produits de comblement peuvent aussi agir par d'autres mécanismes

Ainsi, l'AH pourrait également intervenir de façon indirecte dans la réponse immune, comme facteur de stimulation

non spécifique. Il a, en effet, été montré que les NASHA pouvaient avoir un effet adjuvant entraînant une activation des LT et la synthèse de cytokines proinflammatoires indépendantes des antigènes [23].

De même, des agents microbiens ou de l'ADN contaminant associés aux produits de comblement peuvent entraîner une activation des Toll récepteurs (TLR) dont on connaît bien le rôle dans l'immunité innée. L'expression des TLR sur différents types cellulaires, comme les cellules présentatrices d'antigènes, et les interférences entre ces cellules et les LT peuvent expliquer pourquoi ces récepteurs sont actuellement considérés comme un lien fort entre immunité innée et immunité adaptative [3].

3. Les modalités d'injection peuvent aussi intervenir

Expérimentalement, l'injection simultanée de deux ou plusieurs antigènes entraînerait une réponse immune vis-à-vis de chacun d'eux plus importante que s'ils étaient injectés isolément. Le risque de développer des réactions retardées quand deux ou plusieurs produits différents sont injectés simultanément ou de façon consécutive apparaîtrait effectivement plus élevé pour certains auteurs, mais pas pour tous [24, 25]. Il semblerait aussi que ces réactions soient alors

plus sévères, mais cela demande à être confirmé.

4. La susceptibilité individuelle est à prendre en compte

Il est bien démontré que les réponses immunes sont sous contrôle génétique, ce qui peut expliquer, tout au moins en partie, l'apparition de ces réactions chez certains sujets et pas chez d'autres, même si les produits injectés et les conditions d'injection semblent strictement identiques.

5. Des publications récentes s'intéressent au rôle potentiel du biofilm dans la survenue des réactions aux produits de comblement [26]

Celui-ci est défini comme une communauté de micro-organismes, adhérents entre eux et à une surface inerte ou vivante, sécrétant une matrice adhésive et protectrice composée de substances polymères, permettant au biofilm "d'échapper" aux mécanismes de défense anti-infectieuse de l'hôte. Le développement du biofilm dépendant de la persistance de la surface sur laquelle il est fixé, son rôle est certainement beaucoup plus important dans les réactions secondaires aux produits non dégradables que pour les résorbables. Quelques études ont bien montré la présence de bactéries *in situ*, au niveau des biopsies cutanées, alors que les cultures étaient négatives.

La prise en compte de ce concept de biofilm peut être importante dans la démarche thérapeutique tant préventive que curative: utilisation d'antiseptiques avant l'injection, application de mupirocine après celle-ci, antibiothérapie à large spectre pendant 2 à 3 semaines en cas de réactions. Si ces recommandations sont préconisées par certains auteurs, elles ne font pas l'unanimité en l'absence

d'études évaluant le rôle réel du biofilm dans ces réactions retardées [27, 28].

Bibliographie

1. ZIELKE H, WOLBER L, WIEST L *et al*. Risk profile of different injectable fillers: results from the injectable filler safety study. *Dermatol Surg*, 2007;33:S176-S185.
2. BAUMANN L, KAUFMAN J, SAGHARI S. Collagen fillers. *Dermatol Ther*, 2006;19:134-140.
3. REQUENA L, REQUENA C, CHRISTENSEN L *et al*. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol*, 2011;64:1-34.
4. ROSENBERG MJ, REICHLIN M. Is there an association between injectable collagen and polymyositis/dermatomyositis? *Arthritis Rheum*, 1994;37:747-753.
5. BRAUN M, BRAUN S *et al*. Nodules formation following lip augmentation using porcine collagen-derived filler. *J Drugs Dermatol*, 2008;7:579-581.
6. LEONHARDT JM, LAWRENCE N, NARINS RS. Angioedema acute hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid. *Dermatol Surg*, 2005;31:577-579.
7. STEPHAN F, MAATOUK I, MOUTRAN R, OBEID G. Angioedème du visage après injection d'acide hyaluronique. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2012;139:63-64.
8. LOWE NJ, MAXWELL A, LOWE P *et al*. Adverse reactions to dermal fillers: review. *Dermatol Surg*, 2005;31:1617-1625.
9. ANDRE P, LOWE NJ, PARC A *et al*. Adverse reactions to dermal fillers : a review of European experiences. *J Cosmet Laser Ther*, 2005;7:171-176.
10. ALIJOTAS-REIG J, GARCIA-GIMENEZ V. Delayed immune-mediated adverse effects related to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: clinical findings, long-term follow-up and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008;22:150-161.
11. LEDON JA, SAVAS JA, YANG S *et al*. Inflammatory nodules following soft tissue filler use: a review of causative agents, pathology and treatment options. *Am J Clin Dermatol*, 2013;14:401-411.
12. DAL SACCO D, COZZANI E, PARODI A *et al*. Scar sarcoidosis after hyaluronic acid injection. *Int J Dermatol*, 2005;44:411-412.
13. DESCAMPS V, LANDRY J, FRANCES 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.
14. DAMMAK A, TAILLE 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.
15. ALIJOTAS-REIG J, FERNANDES-FIGUERAS T, PUIG L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. *Sem Arthritis Rheum*, 2013;43:241-258.
16. ALIJOTAS-REIG J, GARCIA-GIMENEZ V, VILLARDELL-TARRES M. Late-onset immune-mediated adverse effects after poly-L-lactic acid injection in non-HIV patients: clinical findings and long-term follow-up. *Dermatology*, 2009;219:303-308.
17. PAVICIC T. Calcium hydroxyapatite filler: an overview of safety and tolerability. *J Drugs Dermatol*, 2013;12:996-1002.
18. NICOLAU PJ. Long-lasting and permanent fillers: biomaterial influence over host tissue response. *Plast Reconstr Surg*, 2007;119:2271-2286.
19. DOSHI N, MITRAGOTRI S. Macrophages recognize size and shape of their targets. *PLoS ONE*, 2010;5:e10051.
20. SOO C, RAHBAR G, MOY RL *et al*. The immunogenicity of bovine collagen implants. *J Dermatol Surg Oncol*, 1993;19:431-434.
21. SASAKI M, MIYAZAKI T, NAKAMURA T *et al*. Immunogenicity of hylan g-f 20 in Guinea pigs and mice. *J Rheumatol*, 2004;31:943-950.
22. 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.
23. ALIJOTAS-REIG J, HINDIÉ M, KANDHAYA-PILLAI R *et al*. Bioengineered hyaluronic acid elicited a nonantigenic T cell activation : implication from cosmetic medicine and surgery to nanomedicine. *J Biomed Mater Res*, 2010;95:180-190.
24. ALIJOTAS-REIG J, GARCIA-GIMENEZ V *et al*. Adverse reactions caused by different filler injections in the same region. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011;25:736-737.
25. BACHMAN F, ERDMANN R, HARTMANN V *et al*. Adverse reactions caused by consecutive injections of different fillers in the same facial region: risk assessment based on the results from the Injectable Filler Safety study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011;25:737-738.
26. ALHEDE M, ER O, EICKHARDT S *et al*. Bacterial biofilm formation and treatment in soft tissue fillers. *Pathog Dis*, 2014;70:339-346.
27. BEER K, AVELAR R. Relationship between delayed reactions to dermal fillers and biofilm: facts and considerations. *Dermatol Surg*, 2014;40:1175-1179.
28. ALIJOTAS-REIG J, MIRO-MUR F, PLANELLIS-ROMEU I *et al*. Are bacterial growth and/or chemotaxis increased by filler injections? Implications for the pathogenesis and treatment of filler-related granulomas. *Dermatology*, 2010;356-364.

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