

I Peau et lasers

Interactions entre l'acide hyaluronique et la lumière



H. CARTIER¹, T. FUSADE², B. PUSEL³

¹ Centre médical Saint-Jean, ARRAS.

² Cabinet de Dermatologie, PARIS.

³ Cabinet de Dermatologie, SAINT-PAUL-DE-VENCE.

La question est récurrente : les produits de comblement injectés dans la peau peuvent-ils interagir avec la lumière, en particulier les ondes électromagnétiques ?

Tout un chacun, agissant avec prudence, évitera d'utiliser ses appareils si des produits de comblement ont été placés dans ou sous la peau. Mais encore...

Un peu d'histoire naturelle

C'est Karl Meyer qui, dans les années 1930, a démontré que l'acide hyaluronique (AH) était un constituant majeur de la substance fondamentale de l'humour vitré de l'œil responsable de sa turgescence. Le terme "acide hyaluronique", basé sur cette observation, provient du grec *hyalos* ("vitreux") et de "uronique" en raison de la présence d'acide hexuronique. Sa dernière appellation, "hyaluronane", date de 1984 et est conforme à la nomenclature internationale des polysaccharides.

Sa structure polymérique est constituée de milliers de répétitions d'une seule et même unité disaccharidique, remarquable par ses propriétés physico-chimiques et par la diversité des processus cellulaires qu'elle contrôle.

Un peu de physiologie, un peu de chimie

Les propriétés rhéologiques de l'AH sont elles aussi particulières car l'AH capture de grandes quantités d'eau et d'ions pour maintenir l'hydratation et la turgescence des tissus cutanés dans lesquels il a été placé. On en retrouve naturellement dans le derme, surtout réticulaire, mais aussi dans l'épiderme. À cet égard, la résultante de la sénescence cutanée avec une perte d'hydratation à tous les étages de la peau serait la conséquence, entre autres, de la fonte naturelle mais aussi d'une baisse de production d'AH par les fibroblastes (et les kératinocytes).

En s'imbriquant dans le réseau de fibres et de faisceaux de collagène, l'AH détermine la forme et l'organisation des tissus tout en résistant aux contraintes mécaniques des mouvements musculaires. Grâce à ses qualités physico-chimiques, il est très largement utilisé en dermatologie esthétique. Mais il s'agit d'acide hyaluronique biomimétique à celui, naturel, de la peau humaine qui est recomposé chimiquement et stabilisé par une réticulation et des agents [1].

La dégradation de l'acide hyaluronique est due d'abord à des hyaluronidases qui génèrent des oligosaccharides de taille variable. Elle est suivie du clivage des sucres et de l'eau. L'AH polymérique

peut aussi être dégradé de manière non enzymatique par les radicaux libres, ce qui constitue d'ailleurs un piège pour ces ions réactionnels. Les mécanismes impliqués sont encore mal définis mais il existe une compétition pour les récepteurs membranaires conduisant à des réponses inflammatoires, immunostimulantes et angiogéniques. Plusieurs études ont montré l'influence des processus inflammatoires et de la production de radicaux libres par les leucocytes, en particulier dans la dégradation des chaînes d'AH, notamment au sein des articulations dans le contexte des pathologies inflammatoires articulaires.

Les hydrogels photodégradables les plus couramment utilisés sont tous sensibles à la lumière dans l'ultraviolet (UV ~ 280 à 450 nm). L'influence de l'exposition solaire – notamment les UVB – et la production de radicaux libres qui en résulte auront le même effet sur la dégradation [2, 3]. Si l'on se réfère à la notice des acides hyaluroniques injectables, on lira qu'il convient de les conserver à température ambiante (25 °C max) mais aussi à l'abri de la lumière. Il est également conseillé au patient tout juste injecté de ne pas s'exposer longuement au soleil ou aux UV.

Interactions entre l'acide hyaluronique et les ondes électromagnétiques

Si on extrapole ce que l'on peut trouver dans la littérature sur les nanotechnologies, on notera que la réticulation des hydrogels varie selon les contraintes physico-mécaniques, le PH, la lumière visible, les UV et la température. Ainsi,

les infrarouges, qui pénètrent dans les tissus plus profondément, génèrent de la chaleur qui peut gélifier et modifier la structure de l'AH en amorçant indirectement une polymérisation radicalaire. Ce chauffage, couplé par exemple à un initiateur thermique (comme les particules d'or), produit des radicaux qui polymérisent l'acide hyaluronique méthacrylé (MeHA) et produisent des hydrogels variés. Ainsi, un système stable à 37 °C pendant 22 minutes *in vitro* se gélifiera rapidement (~ 3 minutes) lorsqu'il est chauffé à 55 °C. Des études *in vivo* menées sur des souris ont confirmé que l'irradiation laser IR (infrarouge) pouvait gélifier une solution injectée par voie transdermique [4].

À notre niveau, les sources de chaleur utilisées telles que la radiofréquence de contact peuvent, par un effet thermique prolongé, modifier un hydrogel.

Avec un laser, la dégradation des hydrogels induite répond à d'autres modes d'action :

- l'eau captée par la structure polymérique de l'acide hyaluronique est excitée par le laser. Elle va générer des électrons, la formation de plasma et de bulles de vapeur. La bulle de vapeur va alors se dilater avec la propagation d'ondes de choc et provoquera, lors de la dissipation de la chaleur, une rupture physique du réseau réticulaire due à un stress thermoélastique ;
- le réseau structurel est directement excité par la lumière laser incidente et subit une transformation qui conduit ensuite à la rupture physique du réseau réticulaire ;
- les hydrogels contenant des groupes photolabiles subissent une scission chimique directe induisant une dissociation rapide du réseau polymère [5].

Les lasers et les IPL (lumières intenses pulsées), la radiofréquence fractionnée ou à microaiguilles ainsi que les HIFU (ultrasons focalisés de haute intensité) induisent un choc thermique variable en durée et en intensité. Il faut distinguer

les émissions photoniques à forte puissance immédiate qui génèrent une montée en température rapide, en quelques millisecondes (lasers ablatifs), de celles, plus progressives, qui maintiennent la température pendant quelques minutes à la limite du tolérable (radiofréquence de contact), soit à 42-44 °C. Les IPL et les lasers vasculaires ou épilatoires sont intermédiaires en termes de durée et de chaleur induite, mais leur action n'est manifestement pas assez longue ni assez énergétique pour altérer l'acide hyaluronique.

Comme toute cible, l'acide hyaluronique subit ce choc selon plusieurs modes : direct ou indirect (physique, thermique et chimique). L'absorption des photons par l'acide hyaluronique translucide sera surtout la conséquence de l'accumulation et du confinement thermique induits par l'eau qu'il a captée en son sein.

Ce que nous ne pouvons pas prouver, c'est jusqu'à quel point les acides hyaluroniques endogène naturel et exogène sont irrémédiablement modifiés dans leur structure. En effet, l'AH naturel se régénère en permanence sauf si les fibroblastes sont totalement détruits.

En immunohématologie, l'interaction *in vitro* de l'AH avec l'activité du complément (C) a été étudiée. Il a été constaté que l'AH natif a une activité anti-complément relativement faible, même à un taux de concentration élevé (> 3 mg/mL). Des auteurs ont déterminé qu'une puissante activité inhibitrice du complément peut être obtenue si les solutions d'AH sont traitées thermiquement (100 °C) et stabilisées par congélation et décongélation rapides juste avant l'interaction avec le complément sérique humain. Plusieurs chercheurs ont décrit que les brins d'AH subissaient un découplage réversible lors du traitement thermique et que cet état découplé pouvait être semi-stabilisé en refroidissant rapidement l'échantillon. Cependant, si les échantillons d'AH traités thermiquement ne sont pas stabilisés mais refroidis lentement après

chauffage ou si les échantillons chauffés sont surgelés et décongelés lentement, l'activité anti-complément sera progressivement perdue. Il est intéressant de noter que l'activité de ce même échantillon pourra être régénérée par retraitement thermique suivi d'une stabilisation à basse température, témoignant de la réversibilité de l'état physique de l'AH. Ainsi, dans l'organisme, l'acide hyaluronique peut être reproduit en cas de destruction mais également passer par divers états pour s'autoréparer.

Concernant l'AH exogène, s'il subit les assauts des ondes, son degré de déstructuration est difficile à déterminer : partielle, réversibilité à l'état initial aidée ou non par l'AH naturel, ou au contraire dénaturation complète avec élimination naturelle par le réseau veino-lymphatique [6]. Très peu d'études ont été publiées sur ce sujet, ce qui est assez paradoxal quand on considère le nombre de procédures combinées lasers ou EDB avec des produits de comblement à travers le monde.

En ce qui concerne la radiofréquence, England *et al.* ont examiné les interactions tissulaires de la RF monopolaire (RF sur un modèle de peau de cochon) sur une période de 4 mois. Les 5 produits de comblement étaient : le collagène humain réticulé (Cosmoplast), l'acide hyaluronique (Restylane), l'hydroxyapatite de calcium (Radiesse), l'acide polylactique (Sculptra) et le silicone liquide injectable (Silikon 1 000) [7]. Pour les auteurs, il n'y avait aucune augmentation apparente du risque de brûlures locales ni aucun effet observable du traitement par radiofréquence sur la persistance des produits dans les tissus. La RF monopolaire augmentait en revanche la fibroplasie et le dépôt de collagène autour du Restylane, du Radiesse et du Sculptra. Un effet inducteur qui se surajoute aux produits injectés.

Très récemment, l'équipe de Weiss *et al.* [8] a publié ses résultats sur l'impact de plusieurs sources électromagnétiques

I Peau et lasers

sur un échantillon de tissu frais d'abdominoplastie. Les auteurs ont divisé leur étude en 8 zones : 7 zones injectées en intradermique avec 0,1 mL de Juvéderm Ultra et une zone contrôle. Six des 7 zones injectées ont été traitées par des lasers fractionnés non ablatifs :

– Erbium: Glass 1540 nm (Starlux 1540, Palomar) : 50 mJ, 15 ms, *stacking 5* ;

– Erbium: Glass 1550 nm (Fraxel Dual) : 40 mJ, 15 ms, 6 passages ;

– Thulium 1927 nm (Fraxel Dual, Solta Medical) : 20 mJ, niveau 4, 6 passages ;

– un CO₂ ablatif fractionné (UltraPulse Encore, Lumenis) : DeepFx : 30 mJ, densité 5 %, 2 passages ;

– radiofréquences bipolaires avec micro-aiguilles isolées (INFINI, Lutronic) : 1^{er} passage : 2,5 mm, 3/300 ms ; 2^e passage : 2 mm ; 3^e : 1 mm ;

– radiofréquences bipolaires avec micro-aiguilles non isolées (Intensif, Endymed) : 3 passages de 2,5 mm/14 W/110 ms et 1 passage 1 mm/14 W/110 ms.

Au final, l'analyse a porté sur 80 échantillons de peau biopsiée au *punch* de 4 mm. Les résultats histologiques montrent que l'AH est placé dans le derme réticulaire moyen à profond à une distance moyenne par rapport à la couche granuleuse de :

– 1540 nm : 0,85 mm ;

– 1550 nm : 0,54 mm ;

– 1927 nm : 0,21 mm ;

– 10600 nm : 0,58 mm.

Au final, les dommages histologiques constatés sont attendus mais ne permettent pas de conclure définitivement, car les lasers 1927 nm et 10600 nm ne pénètrent pas assez profondément pour arriver au contact direct du filler. Les micro-colonnes du LFNA 1540 nm butent sur les portions superficielles d'AH mais ne les modifient pas. Les micro-colonnes du LFNA 1550 nm sont très proches mais ne le modifient pas non plus. En revanche, pour les radiofréquences à aiguilles isolées (profondeur maximale des dégâts thermiques : 1,92 mm) ou non isolées (1,38 mm), on observe bien des signes de destruction de l'AH le long des

trajets des micro-aiguilles. Les auteurs concluent que l'utilisation d'un appareil RF, juste après l'injection d'un filler, altère sa structure et peut probablement influencer sur son efficacité clinique. À notre humble avis, il aurait fallu que la source énergétique impacte pleinement la structure de l'AH pour statuer sur les effets respectifs ou injecter des acides hyaluroniques peu réticulés le plus superficiellement possible. En effet, dans les expériences de médecins laséristes, nous avons constaté qu'il était possible de faire fondre des acides hyaluroniques avec des lasers ablatifs et non ablatifs fractionnés et même des déclenchés en mode *stackings* si ceux-ci sont disposés dans ou sous des peaux très fines comme celle des cernes ou des lèvres. De plus, dans cette étude, l'analyse histologique s'est faite sur coupe juste après les tirs, sur une peau non vivante, et rien ne préjuge donc des effets retardés pro-inflammatoires de contiguïté lors de la phase de cicatrisation et régénération tissulaire quand un stress dermo-épidermique est provoqué avec des lasers.

D'autres études datant de 10 ans ne montraient pas non plus d'impact des lasers et IPL :

– celle de Farkas *et al.* : Sciton lumière intense pulsé à 560 nm, Sciton Nd:YAG, Sciton Erbium-YAG, Lux 1540 Palomar et le CO₂ Active FX Lumenis sur peau de cochon, avec une analyse histologique 15 jours après les injections de Restylane, Perlane et Juvéderm. Car les tirs laser ne touchaient pas directement les zones cutanées plus profondes contenant les acides hyaluroniques où, comme pour l'IPL, la chaleur induite n'était ni assez intense ni assez prolongée [9] ;

– celle sur peau humaine, au niveau des sillons nasogéniens dans lesquels avait été injecté du Restylane. Les auteurs comparaient les 2 sillons, un seul bénéficiant de tirs de laser 1320 nm Nd:YAG, 1450 nm diode, RF monopolaire ou IPL. Statistiquement, sur les 36 patients, dont certains avec un contrôle histologique, il n'y avait pas de différence avec le sillon contrôle [10].

Au total, si la chaleur – en tout cas celle émise par la RF – impacte directement la structure de l'acide hyaluronique, il faut garder à l'esprit que les HIFU, les lasers à haute énergie, comme les ablatifs ou les non-ablatifs, peuvent dénaturer les AH exogènes. Si vous êtes curieux, vous pourrez constater cet effet en prenant un peu d'acide hyaluronique de l'un de vos fillers préférés et en tirant avec les appareils dont vous disposez.

Pour mémoire, la température dégagée au niveau de la cible par des appareils est de 60° à 75° C, soit largement au-dessus des recommandations inscrites sur les notices. Elle peut altérer la structure du filler sachant qu'il s'agit d'un hydrogel qui capte l'eau, autrement dit une cible idéale pour toutes ses sources photoniques absorbées par l'eau.

Toutefois, même lorsque les acides hyaluroniques ne sont pas impactés directement par les tirs hyperthermiques, on peut penser que les réactions inflammatoires de contiguïté pourraient influencer sur la pérennité et la stabilité du produit de comblement ou, à l'inverse, décupler son pouvoir d'induction et d'hydratation.

■ Conclusion

Cet article doit susciter notre réflexion sur l'importance de comprendre le niveau de pénétration du laser/RF en respectant le niveau d'injection de l'AH ou de tout autre inducteur collagénique. En outre, peu d'effets secondaires sont rapportés sur les sites de vigilance français ou internationaux (IMCAS Alert) concernant des interactions tissulaires produits de comblement-sources électromagnétiques, ce qui est rassurant pour tout le monde et surtout pour nos patient(e)s. Néanmoins, si on continue de "gonfler" sans aucune mesure les patients avec ces produits et si on associe ces derniers à des séances de laser ou autres sources, on court le risque de dégrader les produits mais peut-être aussi de surfavoriser une réaction

inflammatoire, voire granulomateuse, ou d'induire une fibroplasie qui fera perdre à la peau sa plasticité naturelle.

La question qui se posera alors sera la suivante : combien de temps faut-il attendre avant de proposer des tirs d'ondes électromagnétiques si on ne connaît pas la cinétique de résorption des produits, à la différence de la rhéologie des AH largement publiée ?

BIBLIOGRAPHIE

1. Nusgens BV. Acide Hyaluronique et matrice extracellulaire: une molécule primitive ? *Ann Dermatologie*, 2010;137 (supp 1):S3-S8.
2. GREENWALD RA, MOY WW. Effect of oxygen-derived free radicals on hyaluronic acid. *Arthritis & Rheumatism*, 1980;23:455-463.
3. KI CS, SHIH H, LIN CC. Facile preparation of photodegradable hydrogels by photopolymerization. *Polymer (Guildf)*, 2013;54:2115-2122.
4. GRAMLICH WM, HOLLOWAY JL, RAI R *et al.* Transdermal gelation of methacrylated macromers with near-infrared light and gold nanorods. *Nanotechnology*, 2014;25:014004
5. PRADHAN S, KELLER KA, SPERDUTO JL *et al.* Fundamentals of Laser-Based Hydrogel Degradation and Applications in Cell and Tissue Engineering. *Adv Healthc Mater*, 2017;6. doi: 10.1002/adhm.201700681 [Epub 2017 Oct 24]
6. CHANG NS, BOACKLE RJ, ARMAND G. Hyaluronic acid-complement interactions--I. Reversible heat-induced anti-complementary activity. *Mol Immunol*, 1985;22:391-397.
7. ENGLAND LJ, TAN MH, SHUMAKER PR *et al.* Effects of monopolar radiofrequency treatment over soft-tissue fillers in an animal model. *Lasers Surg Med*, 2005; 37:356-365.
8. HSU SH, CHUNG HJ, WEISS RA. Effects of Fractional Laser and Radiofrequency Devices on Hyaluronic Acid Filler. *Dermatol Surg*, 2018. doi: 10.1097/DSS.0000000000001716. [Epub ahead of print]
9. FARKAS JP, RICHARDSON JA, BROWN S *et al.* Effects of common laser treatments on hyaluronic acid fillers in a porcine model. *Aesthet Surg J*, 2008;28:503-511.
10. GOLDMAN MP, ALSTER TS, WEISS R. A randomized trial to determine the influence of laser therapy, monopolar radiofrequency treatment, and intense pulsed light therapy administered immediately after hyaluronic acid gel implantation. *Dermatol Surg*, 2007;33:535-542.

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