

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?



P. FOULC
Centre de la Femme, NANTES.

Cette année, les publications font la part belle au mélasma, aux bio-inducteurs et aux rhinoplasties médicales.

Le mélasma

L'année 2023 retrouve un regain d'intérêt pour les publications sur le mélasma.

>>> La physiologie du mélasma est complexe et multifactorielle. La grossesse, les traitements hormonaux, l'exposition aux UV (mais aussi à la lumière visible) sont des facteurs favorisants.

>>> Histologiquement, le mélasma se traduit par des dépôts de mélanine sur toute la hauteur de l'épiderme, une augmentation des mélanocytes à la jonction dermo-épidermique, et une augmentation au sein du derme des mélanophages, des mastocytes et des facteurs de croissance vasculaires (**fig. 1**).

>>> Alors que le mélasma est une pathologie bénigne, on sait que son retentisse-

ment sur l'estime de soi des patients est parfois majeur. Deux études, respectivement sur la qualité de vie et sur la dépression chez les patients ayant un mélasma ont été publiées :

- **La première**, d'une équipe de Durban [1], montre sur une cohorte de 150 patients, étude analytique transversale, principalement féminine (95 %) et d'Afrique noire (76 %), la corrélation du score MELASQoL avec le MASI (*Melasma Area and Severity Index* : score clinique extension et intensité de la pigmentation).

Les conclusions de cette étude sont les suivantes :

- 89,3 % des patients interrogés appliquent l'écran solaire tous les jours, mais 92,5 % d'entre eux, soit la très grande majorité, n'en réappliquent pas dans la journée et n'en appliquent pas une quan-

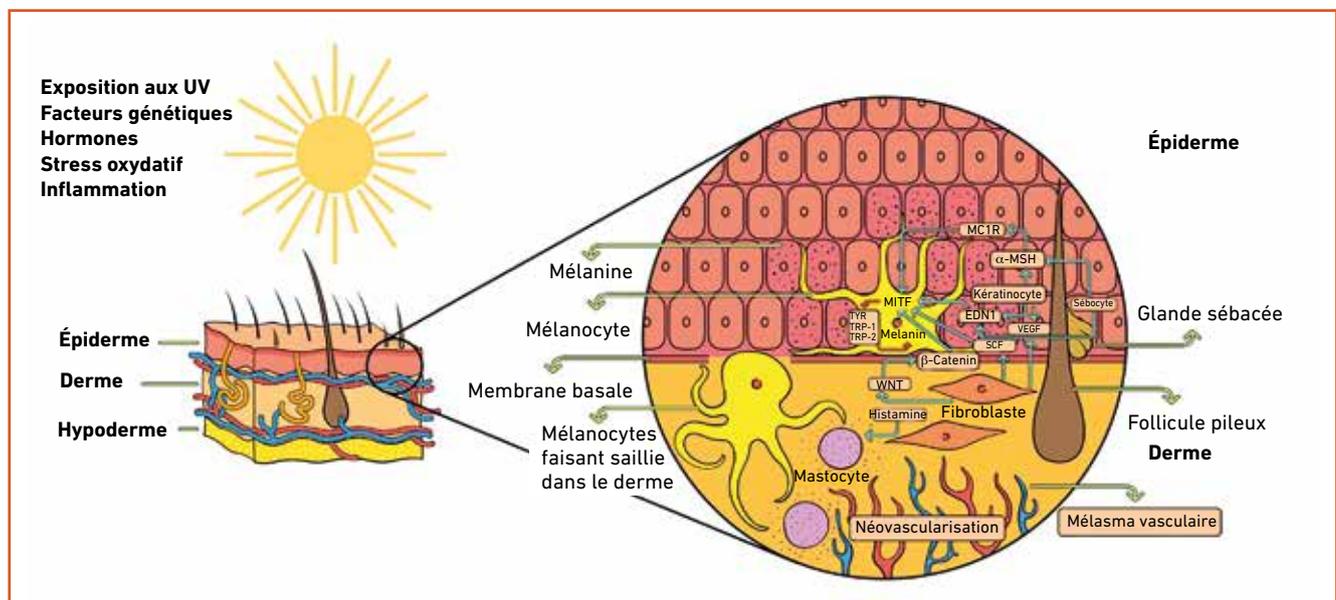


Fig. 1 : Causes du mélasma.

I L'Année thérapeutique

tité suffisante, loin des 2 mg/cm² recommandés. Cela correspond bien à ce qu'on observe dans notre pratique clinique.

■ Elles confirment la notion, déjà rapportée dans de nombreuses études, de la prédisposition génétique.

■ Elles confirment l'impact négatif du mélasma sur la qualité de vie des patients : frustration, honte, perte de la confiance en soi.

■ Les auteurs identifient quatre facteurs corrélés avec le MELASQoL :

– corrélation positive logique et attendue entre le score MASI et le MELASQoL ;

– corrélation négative : l'atteinte de la joue ; zone fréquemment atteinte dans le mélasma, plus facilement maquillable et moins négative que la lèvre supérieure et la zone médiofrontale ;

– corrélation positive : le bon niveau d'éducation est corrélé avec un MELASQoL élevé. Les auteurs expliquent cela par les exigences professionnelles et sociales impliquées par leur niveau de vie ;

– corrélation négative : la ménopause est corrélée avec un MELASQoL bas, alors qu'on sait que la ménopause est un facteur aggravant du mélasma en raison du taux d'œstrogènes élevés, notamment des patientes sous THM. Les auteurs expliquent cela par une accoutumance des patientes à leur mélasma, un meilleur vécu au regard des autres à cet âge où les femmes sont souvent mieux installées dans sa vie personnelle et professionnelle.

● **La deuxième étude** [2] portait sur la prévalence de la dépression parmi des patients atteints de mélasma. Cette méta analyse (sur 16 études portant sur 2 963 patients) met en évidence une augmentation de la dépression chez les patients ayant un mélasma (43,4 %) par rapport à la population générale (3,4 %). Pour autant, les auteurs concluent que la relation de causalité ne peut être affirmée.

>>> **Concernant les traitements topiques**, on pourra lire avec intérêt cet article

publié par une équipe de l'université de Pharmacie de Campinas au Brésil [3]. C'est une belle mise au point, facile d'accès. Les traitements locaux, dont le chef de file est l'hydroquinone (HQ), visent à inhiber la tyrosinase et à altérer la formation des mélanosomes. En outre, elle est un puissant agent oxydant induisant parfois la mort des mélanocytes (d'où les lésions de leucodermie parfois observées chez les patients en ayant reçu de grandes quantités sur du long terme). On notera que l'emploi de l'hydroquinone n'est plus autorisé dans certains pays. Son emploi en préparation magistrale est par conséquent plus répandu mais on doit garder à l'esprit que l'hydroquinone est très instable dans le temps, nécessitant un renouvellement régulier. Lorsqu'elle change de couleur pour devenir jaune ou marronasse, elle est impropre à l'utilisation. L'utilisation de rétinoïdes dans ces préparations a pour objectif d'inhiber également l'activité de la tyrosinase, d'accélérer le *turn over* des kératinocytes pour disperser la mélanine. L'emploi des corticoïdes dans ces préparations sert à contrôler l'inflammation et l'irritation. C'est ainsi que le fameux trio de Kligman (hydroquinone 5 % + trétinoïne à 0,1 % et dexaméthasone à 0,1 %) est toujours très utilisé car très efficace. Mais attention, sur certaines peaux et sur certaines zones (notamment zygomatoc-malaire), le trio de Kligman est mal toléré. On le remplacera par une préparation à 4 % d'HQ dans laquelle le fluocinolone acétonide à 0,01 % remplace la dexaméthasone. Dans les effets secondaires à long terme de l'HQ, on notera les risques de leucodermie, d'ochronose sur phototype foncé et de grain de milium.

>>> **L'arbutine** est un actif antioxydant, anti inflammatoire et dépigmentant ; c'est un actif stable. À un pH compris entre 4 et 8, il n'est pas photosensibilisant. On se souviendra que le véhicule ne doit pas être une solution aqueuse.

>>> **L'acide kojique** est un puissant inhibiteur de la tyrosinase (dérivé fongique). Il est parfois mal toléré car irritant.

>>> **L'acide azélaïque**, dérivé lui, du *Pityrosporum ovale*, montre une bonne efficacité, en application biquotidienne.

>>> **La vitamine C** est un antioxydant, limitant la propagation des radicaux libres ; outre son rôle sur la neocollagénose, elle exerce aussi un rôle dépigmentant en inhibant la tyrosinase (mais aussi la voie I-DOPA et la voie DHICA). Sa stabilité est médiocre et le véhicule sera choisi lipophile. C'est pour cette raison que vous la trouverez souvent utilisée dans ses formes estérifiées (*ascorbyl palmitate ester* et *palmitoyl et estearoyl ascorbates*).

>>> **Le niacinamide**, la forme active de la vitamine B3, réduit le transfert des mélanosomes aux kératinocytes. Il n'agit aucunement sur la tyrosinase. Il est très bien toléré.

>>> **Le méthimazole** est un antithyroïdien, utilisé en France pour l'usage vétérinaire seulement. Il est utilisé par voie topique à 5 % pour inhiber la tyrosinase. Il semble d'efficacité comparable à l'HQ, et il a également des effets secondaires à type d'irritation. En outre, bien que plusieurs études n'aient pas retrouvé de répercussion sur les dosages des hormones thyroïdiennes, malgré l'ancienneté de son existence, il ne semble pas s'être implanté comme agent dépigmentant.

>>> **L'acide rétinolique** est un dérivé de la vitamine A acide. Comme dit plus haut, il a pour but d'accélérer le *turn over* kératinocytaire et donc de disperser la mélanine. De plus, c'est aussi un inhibiteur de la tyrosinase.

>>> **L'acide tranexamique topique** est d'efficacité discutée en fonction des études, alors que son efficacité lors de son utilisation orale est avérée.

>>> **Une très jolie étude** est rapportée par des dermatologues américains (Boston, Philadelphie, Dallas) [4]. C'est une méta-analyse portant sur l'efficacité et l'innocuité des différents traitements

du mélasma. 45 études (2 359 patients) sont incluses concernant l'efficacité et 55 études (4 539 patients), les effets secondaires. Les traitements étudiés sont les suivants : hydroquinone seule, hydroquinone modifiée selon des préparations magistrales, acide tranexamique topique, cysteamine, acide kojique, acide azélaïque et zinc. Tous les produits testés, excepté le zinc, mettent en évidence une diminution du score MASI ou mMASI. Cette méta-analyse montre que les produits à base d'hydroquinone et les produits sans HQ ont une efficacité comparable. Seul le zinc ne montre pas d'efficacité réelle sur le mélasma. L'hydroquinone pure, les préparations à base d'hydroquinone et la cysteamine ont plus d'effets secondaires que les autres ; majoritairement des effets secondaires à type d'irritation. Les acides azélaïque, kojique et tranexamique topique sont peu irritants. Les auteurs ne parlent pas de l'ochronose comme potentiel effet secondaire de l'hydroquinone, ni de l'arbutine comme agent dépigmentant.

>>> Une autre revue des traitements topiques est publiée par Sadick et

Arrunda [5]; on y retrouve des propos similaires avec l'accent mis sur l'utilisation des rétinoïdes et, notamment, de l'adapalène et du tazarotène pour l'hyperpigmentation post-inflammatoire et le mélasma, respectivement.

>>> L'acide tranexamique (TXA) – ou trans-4-aminométhylcyclohexanecarboxylic acide – est un inhibiteur de la fibrinolyse; il inhibe le plasminogène inhibiteur qui permet la conversion du plasminogène en plasmine. Le TXA est prescrit (en l'absence de facteur favorisant thrombogène) dans les ménorragies et les situations hémorragiques. Le rôle du TXA sur le mélasma a été décrit par Sadako en 1970. Son action est la suivante : étant structurellement identique à la tyrosinase, le TXA en est un inhibiteur compétitif, bloquant ainsi l'oxydation de la tyrosine et donc la synthèse de mélanine dans le mélanocyte (fig. 2). Dans le mélasma, la posologie (250 à 500 mg 2x/j) est inférieure à celle utilisée dans les saignements.

On notera que la plupart des études ont été réalisées sur des populations asia-

>>> Milibary et Mahjoub publient une revue de la littérature [7] englobant de nombreux troubles pigmentaires, dont le lichen plan pigmentogène et la mélanose de Riehl, sur lequel l'acide tranexamique, aux posologies données dans le mélasma, semble actif.

>>> Un article de Qaisar Ali Khan et Arroba Khandans [8] montre, par une méta-analyse de la littérature de neuf études randomisées contrôlées après application de la norme PRISMA incluant ainsi 559 patients, l'efficacité de l'association laser + application d'acide tranexamique topique. Les études comparaient un groupe laser + acide tranexamique vs laser seul dans le mélasma exclusivement. En effet, parce que le laser présente un risque d'hyperpigmentation postinflammatoire accru, le laser pigmentaire n'est pas recommandé dans le traitement du mélasma. L'acide tranexamique (TXA), quant à lui, diminue non seulement la quantité de mélanine présente, mais réduit en outre sa production. On déplore cependant que les types de lasers, les paramètres, le nombre de sessions, la durée de traitement, ne soient pas les mêmes (laser alexandrite picosecond, laser Nd Yag QS, laser fractionné thulium, laser fractionné CO₂), les durées d'application du TXA non plus. Les auteurs concluent de cette méta-analyse, que l'association d'application de TXA après traitement par laser du mélasma, permet une amélioration significativement plus importante du mélasma. Le laser le plus efficace serait le laser CO₂ fractionné. C'est ce qui ressort aussi de l'article de Kim et Lim [9], laser CO₂ fractionné avec des fluences modestes. Le TXA topique appliqué en propénétration et en topique simple par la suite, permettrait de réduire le risque d'hyperpigmentation postinflammatoire et de maintenir le résultat sur du long terme. Une étude prospective en double aveugle serait bienvenue.

>>> Un autre travail, dirigé par H. Konisky et K. Kobets, dermatologues à New York [10], rapporte différentes

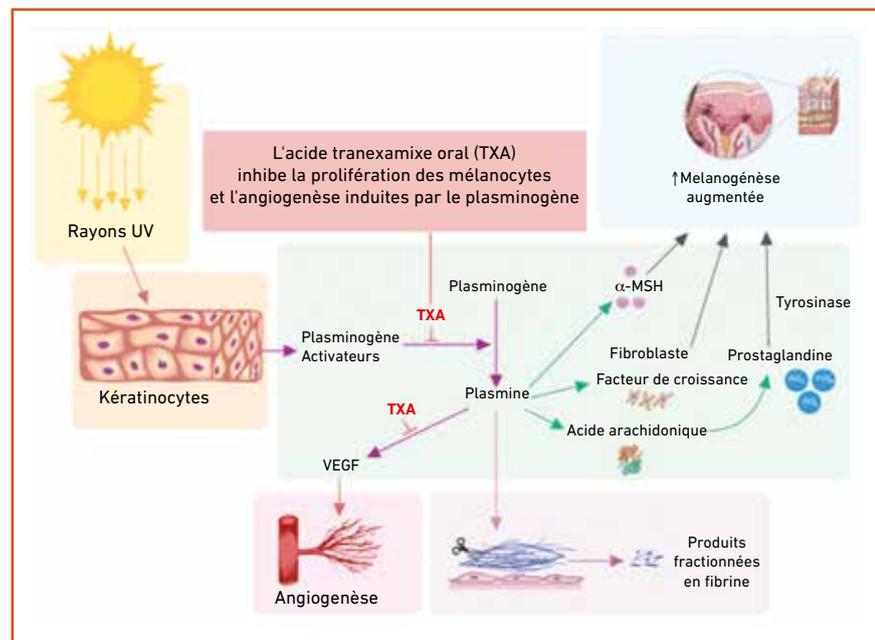


Fig. 2: Acide tranexamique dans le traitement du mélasma. De [6].

I L'Année thérapeutique

études portant sur les modalités de traitement par TXA : par voie orale, par voie topique, intra lésionnelle et par micro *needling* (**tableau I**). Plus intéressante, la comparaison entre les différentes voies d'administration. Selon les études, les conclusions sont différentes ; il est donc difficile de dire si la voie orale a une supériorité nette par rapport à la voie intra lésionnelle ou *via* micro *needling*. On notera que les injections intra lésionnelles sont plus difficiles à réaliser et peuvent être sources de plus d'effets

secondaires (douleur et hypopigmentation). À noter cependant qu'aucune de ces études ne disposent d'un long *follow up*, ce qui est évidemment très dommageable pour étudier le mélasma.

>>> **Les Chinois de Dongguan** proposent un article assez similaire [11] mais beaucoup plus fourni. C'est une méta analyse selon la méthode PRISMA, avec 44 études retenues sur les 700 fournies par les recherches sur les bases de données (après avoir éliminé les doublons).

L'étude la plus ancienne date de 2012. Les effets secondaires rapportés sont les troubles gastro-intestinaux et les troubles menstruels pour le TXA oral, les irritations pour la voie topique, la douleur et l'érythème et les hypopigmentations pour la voie intra lésionnelle. Les conclusions des auteurs sont la supériorité de l'association TXA oral et routine dépigmentante classique. L'efficacité de l'acide tranexamique oral se fait sentir plus précocement que par voie intra lésionnelle, topique ou *via* micro *needling*.

Mécanisme d'action				
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe l'activateur du plasminogène. • Bloque l'interaction entre les mélanocytes et les kératinocytes et inhibe l'activité de la tyrosinase. 				
	Dosage	Bénéfices	Inconvénients	Effets secondaires
Oral	À noter : aux États-Unis, les comprimés disponibles à 650 mg peuvent donc être divisés en comprimés de 325 mg et pris à raison de 325 mg 2x/j. Contre-indications : maladies pulmonaires, cardiovasculaires, maladies rénales. Malignité. Maladie thrombolytique. Médicaments – anticoagulants, hormonothérapie. Immobilisation prolongée, long voyage, chirurgie, tabac.	Peut montrer des résultats dès 4 semaines. Peut traiter le mélasma sévère réfractaire aux autres traitements	Effets secondaires systémiques. Risque d'événements thromboemboliques et nécessité d'un dépistage des états d'hypercoagulabilité au départ. Les symptômes peuvent réapparaître à l'arrêt du traitement.	Principalement noté à des doses plus élevées, utilisé pour traiter les cas d'hémorragie. Procoagulant, risque théorique de thromboses artérielles et veineuses. Les douleurs abdominales, les ballonnements, les acouphènes, les maux de tête sont fréquents.
Topique	Crème 5 %, crème 2 %	Mieux toléré que les autres traitements topiques. Facile d'utilisation. Pas d'effets systémiques.	Peut être moins efficace sur le mélanome sévère. Résultats au bout de plusieurs semaines. Doit être composé. Non remboursé.	Non décrits
Micro <i>needling</i>	4 mg/mL de solution TXA (5 % ou 10 % TXA). Profondeur d'aiguille de 1,5 mm avec un dermapen ou un dermaroller.	Répartit uniformément le produit en profondeur dans le derme. Non invasif. Présente des avantages supplémentaires pour la peau, tels que la réduction des rides, des ridules et de l'apparence des cicatrices. Temps de récupération minimum.	Nécessite un outil spécial et le coût associé. En général, davantage de patients ressentent des effets secondaires. Il faut plusieurs traitements pour que les bienfaits se manifestent.	Brûlure, démangeaison, erythème.
Intralésionnel	4 mg/mL de solution TXA. Injections séparées de 1 cm. Seringue d'insuline, aiguille de 30 G.	Délivre le médicament concentré en profondeur dans la peau sans absorption systémique. L'équipement est plus universel. Temps de récupération minimal.	Exige une main compétente. Chronophage. Zone limitée.	Ecchymoses, hypopigmentation.

Tableau I : Présentation de l'acide tranexamique sous différentes formes pour traiter le mélasma, de [10].

>>> **Une autre étude de la littérature** ne confirme pas que le TXA délivré par voie orale est le plus efficace sur le mélasma. Les traitements à faible dose, soit inférieurs à 1 g/j sur une durée prolongée sont plus efficaces que les traitements à forte dose au-dessus de 2 g/j sur un court laps de temps. En 2019, Zhu *et al.* avaient montré l'absence de différence d'efficacité entre les doses de 500 mg/j, 750 mg/j, 1 g/j et 2 g/j [12]. Les auteurs rapportent également l'intérêt de l'acide tranexamique topique pour limiter le rebond pigmentaire ou l'hyperpigmentation postinflammatoire dans l'association thérapeutique laser et TXA. L'article, écrit après la pandémie SARS COV2, incite à la prudence pour l'utilisation du TXA en raison de l'association pro-coagulabilité à la fois du TXA et de la maladie SARS COV2 (**tableau I**).

>>> **Un consensus d'experts** aurait pu nous aider [13]. Mais, malheureusement, l'article est assez pauvre. Le consensus a été établi par dix dermatologues de différents pays (Philippines, Indonésie, Singapour, Vietnam, États-Unis), avec pour objectif d'intégrer l'utilisation du TXA topique. On y apprend tout de même que *in vitro*, les formulations du TXA topiques ont une efficacité très variable en raison des différences majeures de pénétration dans l'épiderme et le derme. C'est intéressant, mais on ne nous explique pas pourquoi de telles différences, si c'est extrapolable *in vivo*, sous quelle forme et quel dosage topique ?

>>> **Un très bel article**, pratique, sur les peelings dans le mélasma avec nombreuses références bibliographiques, a été publié par Sarkar et Katoch [14]. Sa conclusion porte sur la nécessité de laisser les peelings dans le mélasma aux mains de médecins expérimentés, car le risque d'hyperpigmentation postinflammatoire et de rebond du mélasma est fort. À ce jour, les peelings à l'acide glycolique et les TCA légers ont leur préférence (TCA légers pour les phototypes plus clairs). Les peaux sensibles

pourront avoir recours aux peelings, aux acides phytiques ou mandéliques ou aux lipohydroxy acides. Les peelings aux beta hydroxy acides conviendront aux phototypes foncés V et VI. En pratique, cet article est très complet et donne un bon aperçu des peelings dans le mélasma, mais la conclusion indique qu'il y a peu de changement par rapport aux données antérieures.

>>> **Photobiomodulation et mélasma** : le thème est abordé dans cette belle revue de la littérature sur les 10 dernières années [15]. Outre son intérêt pour le sujet, l'article possède une très belle partie physiopathologique. À ce jour, l'apport de la photobiomodulation dans la prise en charge du mélasma semble faible, mais aucune aggravation n'a été décrite et quand il y a amélioration, elle semble être de longue durée. On attend maintenant des études à niveau de preuve élevé.

On retiendra la notion de la difficulté d'observance d'application répétée d'écran solaire dans la journée, contrastant avec la proportion importante de patients utilisant une photoprotection au quotidien. De même, la quantité appliquée est insuffisante. Il nous faut donc insister sur ce point auprès de nos patients. L'acide tranexamique oral semble être un traitement efficace des mélasmas réfractaires, on aimerait trouver des études prospectives. Il convient de respecter strictement les contre-indications. La posologie de 250 mg 2x/j pour 3 mois semble ressortir de la littérature comme étant la plus efficace. Les formes intralésionnelles ont leur intérêt en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance à la forme orale. Et enfin, la forme topique, bien que n'ayant pas montré de supériorité par rapport aux autres topiques, est utile pour éviter les rebonds pigmentaires et a l'avantage d'être bien tolérée.

■ Les bio-inducteurs

Cette année, les congrès et les publications parlent beaucoup des bio-in-

ducteurs. On les connaissait depuis longtemps (le Radiesse, hydroxyapatite de calcium reçoit l'approbation FDA en 2006, le *New Fill*, acide polylactique, commercialisé initialement par Sanofi Aventis obtient en France le remboursement dans l'indication lipoatrophie faciale chez le patient VIH en 2005); mais leurs utilisations étaient moins diffuses, et il faut bien admettre qu'elles étaient restreintes à certains injecteurs qui les maîtrisaient bien.

L'arrivée, ces dernières années, de nouveaux bio-inducteurs (Radiesse "Plus", Harmonyca, Lanluma, Neauvia Stimulate, l'approbation FDA obtenue par Sculptra pour les rides jugales en 2023) a dopé le marché. Les laboratoires ont repris leur communication sur ce sujet. Les injecteurs s'y mettent de plus en plus, y trouvant un bénéfice net sur le tonus cutané, sans effet projection exagéré. Les difficultés rencontrées au début de leur utilisation ont été partiellement levées ou sont maintenant mieux connues et appréhendées. Les prochaines années verront certainement se développer les effets secondaires (sa popularité augmentera la probabilité de voir émerger des effets secondaires) et les cas de mésusage.

La biostimulation – ou médecine régénérative – est le fait de faire régénérer la qualité cutanée par l'individu lui-même. Sur le plan cellulaire, ça correspond à la stimulation des fibroblastes par différentes méthodes : chaleur (laser, radio fréquence, HIFU), injectables (PLLA = acide polylactique, PCL = polycaprolactone, CaHA = hydroxyapatite de calcium, CaHA/HA, NCTF, PPLA/HA, PMMA = polyméthacrylate), et mécano-stimulation (massages). À cela, il faut rajouter injections de graisse autologue, PRP, cellules souches, exosomes.

Ici, nous ne parlerons que des injectables. L'activité des bio-inducteurs repose sur la réponse des macrophages aux particules injectées et la fibrose induite. Autant la littérature 2023 est riche d'ar-

I L'Année thérapeutique

articles sur l'hydroxyapatite de calcium, autant on retrouve peu d'articles sur le PLLA et le polycaprolactone (Ellansé).

Vous trouverez dans l'article écrit par Amy Miller [16], le détail des explications que je tente de vous résumer dans le paragraphe suivant. Comme l'ont expliqué Alijotas-Reig et Bachour il y a quelques années, l'injection d'un produit de comblement induit forcément une réaction inflammatoire à corps étranger et de la fibrose. La fibrose consiste en un tissu conjonctif cicatriciel.

L'objectif de ces comblements est donc d'induire un certain degré de régénération du tissu conjonctif, tout en contrôlant l'intensité de la fibrose et l'intensité de la réaction inflammatoire. Selon les bio-matériaux, l'un ou l'autre axe sera plus stimulé. En effet, un bio-inducteur est un produit injectable comportant un véhicule et une molécule active qui va induire, par la réaction à corps étranger qu'elle suscite, la synthèse de nouveaux composants de la matrice extracellulaire. Cette matrice extracellulaire est composée de collagène de type I et III, majoritairement. C'est la richesse et le ratio de ces deux types de collagène qui déterminent le tonus dermique. L'élastine joue, elle aussi, un rôle important dans la tonicité, alors que l'acide hyaluronique et les protéoglycanes assurent l'hydratation et la souplesse. Les facteurs intrinsèques de vieillissement et les facteurs environnementaux vont, par le biais des métalloprotéases et des radicaux libres, détruire petit à petit cette matrice extracellulaire. Or, une matrice extracellulaire en mauvais état ne joue pas son rôle dans le maintien de la tension fibroblastique. Les fibroblastes se rabougrissent et synthétisent de moins en moins de collagène.

Sur cette partie physiopathologique, il faut s'intéresser au bel article de Niamh Corduff et Kate Goldie [17]. Il s'agit d'une étude *in vitro* comparant le PLLA (Sculptra ou Lanluma) et l'hydroxyapatite de calcium (Radiesse). Le CaHA

donne un résultat immédiat grâce à son véhicule, la carboxyméthyl cellulose, qui va être remplacé de manière progressive par du néocollagène III dont la production est induite par les particules d'hydroxyapatite de calcium. Sous l'effet du TGF- β , le collagène III est remplacé par du collagène de type I pour une durée plus longue. L'injection de PLLA, au contraire, donne au départ un volume trop important à cause de sa dilution dans un grand volume de sérum physiologique ; ce volume se résorbe rapidement en quelques jours. Le volume et l'amélioration de la qualité cutanée n'apparaîtront qu'au bout de 3 à 4 mois ; le résultat est prolongé. Sur le plan cellulaire, le PLLA et le CaHA n'ont pas les mêmes propriétés de surface. Le CaHA va stimuler directement les fibroblastes, possiblement en favorisant le stretching fibroblastiques (théorie montrée par Wang en 2007 avec l'acide hyaluronique). Les particules de CaHA sont plus petites, plus rondes, plus lisses que les particules de PLLA ; forte de ces éléments, l'inflammation induite par le CaHA devrait être moins intense qu'avec le PLLA.

Sur cette comparaison PLLA vs CaHA, Mazzucco *et al.* ont publié une étude prospective contrôlée en *split side* [18] en 2022, révélant des résultats cliniques similaires et des résultats histologiques ne montrant pas cette différence de niveau d'inflammation. La critique de cette étude a été publiée en 2023. En effet, l'échantillon est faible et ne permet pas des analyses statistiques fiables [19].

À cet article, vient s'associer une publication très complète de Aguilera [20] sur le mécanisme d'action du CaHA. C'est une revue de la littérature sur le rôle du Radiesse dans la régénération tissulaire. C'est une biocéramique, entièrement biocompatible et biodégradable, qui a de nombreuses applications biomédicales. On notera qu'elle est thermostable jusqu'à de très hautes températures. On y apprend que :

- la taille (microsphères de taille homogène de 20 à 45 μ m) ;
- la régularité de la surface de la particule ;
- le caractère sphérique ou aplati de la particule ;
- l'homogénéité des particules au sein du produit injecté.

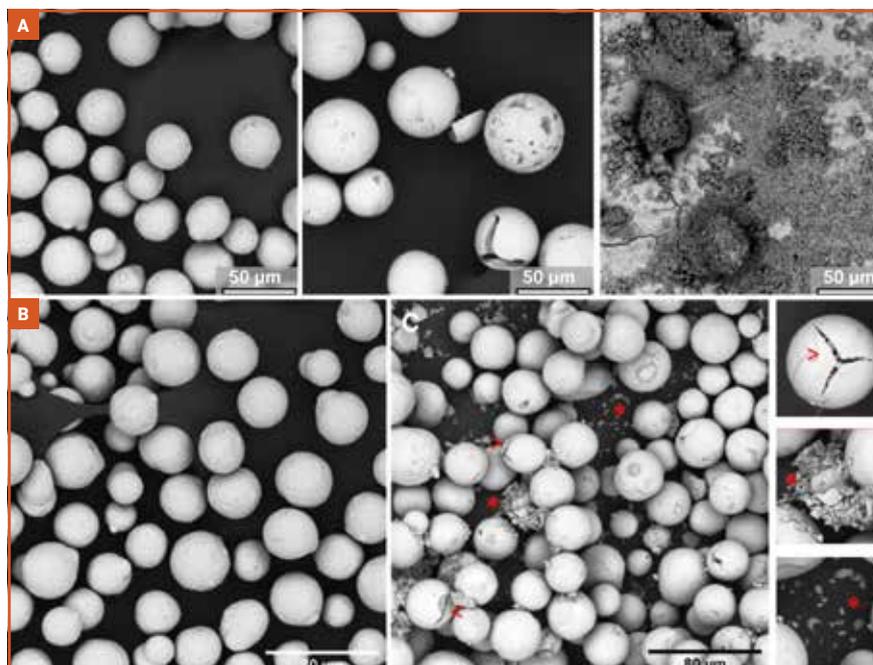


Fig. 3 : Différences d'homogénéité des particules. D'après [20].

L'ensemble de ces caractéristiques détermine l'intensité de la réponse inflammatoire et la qualité de la stimulation fibroblastique (**fig. 3**). La taille idéale pour une particule de bio-inducteurs est de 20 à 50 nm. Pour limiter la réaction inflammatoire, on sait que les particules ne doivent pas être < 10 nm sinon elles sont phagocytées trop rapidement et ne donnent pas lieu à une stimulation durable, voire elles induisent une réaction inflammatoire trop intense. Les trop grosses particules posent le problème de leur agglomération, favorisent la formation de nodules et limitent la production de néocollagène. La qualité de la surface (sphères bien lisses) entre aussi en ligne de compte dans la réponse cellulaire. Le PPLA est reconnu comme un corps étranger et va induire une réaction inflammatoire et granulomateuse. C'est par cette réaction inflammatoire et fibrotique que les fibroblastes vont être stimulés.

Dans un autre article vivement recommandé, les auteurs reprennent les propriétés physicochimiques et les mécanismes d'actions des différents compléments [21].

Un article [22], montre l'augmentation de la synthèse de collagène de type III (puis de manière retardée mais importante de collagène de type I) en fonction de la surface de particules de CaHA en contact avec les fibroblastes. À ce jour, le mécanisme expliquant pourquoi le contact des particules de CaHA avec les fibroblastes induit une augmentation de la production de collagène n'est pas totalement élucidé.

Une autre revue de la littérature, publiée par Amiri *et al.* [23], synthétise les différentes études mettant en évidence la prolifération fibroblastique, la production de collagène I et III (progressivement remplacé par le collagène de type I), l'augmentation de la production d'élastine et l'augmentation de la néoangiogénèse.

Une autre étude intéressante sur le sujet, conduite par une équipe russe, compare

les résultats immuno-histologiques obtenus soit avec des injections successives à 1 mois, soit avec des injections simultanées d'acide hyaluronique (Belotero) et de CaHA (Radiesse). Les patientes (quatre dans chaque groupe) ont eu des biopsies (injections et biopsies sur la zone rétro-auriculaire). Les résultats montrent une augmentation de l'élastine, du collagène I et III dans une plus grande proportion pour le groupe pour lequel l'injection a été successive. Bien sûr, on doit se poser la question de la reproductibilité sur un échantillon plus important.

Interférence radiologique et injections de CaHA : qu'en est-il ? Malheureusement c'est un article peu intéressant [24]. Cette étude prospective porte sur les injections du dos des mains avec du Radiesse. Elle montre que, dans 100 % des cas, on observe des radio-opacités décrites comme non gênantes pour l'interprétation radiologique. Malheureusement, l'étude ne comportait pas de radio tardive, au-delà de 6 mois après injection. Quelle est la durée de persistance de ces opacités ? L'interprétation est probablement plus compliquée quand les injections concernent le visage, notamment pour l'interprétation des panoramiques dentaires.

Cohen SR *et al.* publient également un article dont le titre est attirant : "*Radiesse rescue, for the removal of calcium hydroxyapatite*". Les auteurs décrivent sur quelques cas, une technique d'aspiration en cas de nodules avec une canule 18 G montée sur une seringue de 5 ou 10 mL. Ils ont l'honnêteté de dire que cette technique ne peut être efficace en cas d'accident d'injection intravasculaire.

Une autre revue de la littérature publiée par Guida *et al.* [25] porte sur les recommandations d'utilisation du Radiesse, toujours dans les injections au visage. Seules les études prospectives ou rétrospectives, comparatives, contrôlées, et de langue anglaise, étaient sélectionnées. Les "*case reports*", les études non cli-

niques ou ne portant pas sur l'humain étaient exclues, de même que celles portant sur glabre, périoculaire, péri-buccal, tempes, nez et front. Les études portant sur d'autres hydroxyapatites de calcium étaient aussi exclues. Les études étaient classées par niveau d'*evidence based medicine*.

Sur 92 études éligibles, 20 sont sélectionnées pour leur qualité : cinq études randomisées, dix études prospectives, quatre études rétrospectives et une revue de littérature. Les recommandations faites par les auteurs à l'issue de cette revue de littérature sont :

- injections exclusivement à la canule 22 ou 25 G : elles sont ressenties plus douloureuses, mais les résultats semblent plus durables et surtout on minimise le risque d'injection intravasculaire ;
- il convient de limiter la quantité injectée par séance à deux ou trois seringues maximum par session ;
- l'injection doit être faite dans le bon plan de traitement pour limiter les effets secondaires et avoir un meilleur résultat ;
- le respect des localisations contre-indiquées est primordial pour limiter les nodules ;
- concernant les injections diluées et hyperdiluées ; les auteurs proposent des protocoles de 2 à 3 et des sessions à 1 ou 2 mois d'intervalle, mais ils notent que les études sont peu robustes pour l'instant.

Cette fois, un article qui ne porte que sur le Radiesse hyperdilué pour le rajeunissement du visage, du cou, du décolleté et des mains a été publié. L'hydroxyapatite de calcium n'est pas hydrophile, il n'y a pas de risque d'œdème sur la zone injectée. Comme l'ont montré Nowag et Casabona [21] dans une étude *in vivo* et *in vitro*, l'injection de Radiesse diluée (1:1) ou hyperdiluée (1:2 à 1:4) favorise la dispersion du produit et donc son contact avec plus de fibroblastes, permettant ainsi plus de contact entre fibroblastes et microsphères de calcium, dont il résulte une synthèse accrue de collagène III puis de collagène I. Dans cette étude, les auteurs ont isolé

I L'Année thérapeutique

des groupes de patients par tranches d'âge : groupe 1, patients de 30 à 40 ans (20 patients), groupe 2, patients de 40 à 60 ans (20 patients) et dans le groupe 3, les patients de plus de 60 ans (10 patients). Plus les patients étaient jeunes, plus la dilution du Radiesse était importante. De même, plus la peau est fine, voire atrophique, plus la dilution doit être importante. Chaque patient pouvait recevoir jusqu'à trois injections à 1 mois d'intervalle. Une réinjection était effectuée entre 6 et 12 mois, selon les besoins des patients. Les auteurs rapportent une amélioration objective de la trophicité cutanée, de l'éclat de la peau et de sa fermeté, attribuée à la néocollagénose et à l'angiogénèse. Les patients rapportent une amélioration de l'effet "glow". Les patients jeunes ont reçu peu de sessions et montraient une amélioration supérieure à 95 %. Les patients de plus de 60 ans, nécessitaient trois sessions et l'amélioration était tout de même de 70 %.

Les auteurs proposent le schéma thérapeutique suivant : entre une et trois injections par an avec séances d'entretien tous les 12 à 18 mois ensuite. Vous y trouverez, en outre, une très bonne bibliographie.

On assiste donc à un regain d'intérêt pour les bio-inducteurs. Les publications récentes traitent surtout de l'hydroxyapatite de calcium. On retiendra la nécessité d'injecter à la canule par des injections retraçantes, puisqu'on rappelle qu'il n'y a pas d'antidote à ces produits. Les quantités à injecter sont faibles. Les sessions doivent être répétées, d'autant plus que le patient est âgé. On retiendra la notion de dilution ou d'hyperdilution pour les sujets jeunes et les peaux fines.

■ La rhinoplastie

La rhinoplastie médicale est à l'honneur en 2023. Elle est dénommée NSR : *Non Surgical Rhinoplasty*.

L'article publié par Hall et Kontis [26] nous apprend que ce n'est pas une nouveauté ; au XIX^e siècle, des injections de paraffine étaient déjà réalisées pour augmenter les nez. De nombreux autres produits ont été essayés puis abandonnés en raison de réactions granulomateuses. En 2003, la FDA approuve le premier acide hyaluronique Restylane pour l'utilisation cosmétique. Dès lors, plusieurs études ont montré un bénéfice des injections pour modifier un nez ou pour compléter une rhinoplastie chirurgicale. Sur les plans anatomiques, recouvrant l'os ou le cartilage, on retrouve de la superficie vers la profondeur, la peau, le tissu conjonctif, la graisse, le système musculo-aponévrotique et le périoste ou périchondre. La peau est épaisse au niveau du nasion et de la pointe et fine sur le rhinion (**fig. 4**).

La vascularisation du nez vient de la carotide interne et externe : c'est donc une zone d'anastomose entre les deux systèmes et donc une zone de danger pour les injections avec risque de cécité en cas d'embolisation de l'artère dorsale du nez qui, en raison d'un flux rétrograde vers le système carotidien interne, risquerait d'emboliser l'artère ophtalmique. Les artères sont superficielles sur le SMAS. Dans environ 14 % des cas, l'artère dorsale du nez croise la ligne médiane pour aller s'anastomoser avec l'artère controlatérale. L'auteur insiste sur les dangers vasculaires des injections du nez. Il conseille d'injecter profondé-

ment, en position médiane. Il rappelle que toutes les injections du nez sont "off label" qu'elles soient d'acide hyaluronique, d'hydroxyapatite de calcium, de PLLA ou de PMMA. Certains injecteurs préfèrent la graisse autologue. Dans le nez, il faut choisir un acide hyaluronique avec un G^e élevé et une forte cohésivité. Le Radiesse est également un produit de choix pour la rhinoplastie médicale mais on devra garder à l'esprit qu'il n'y a pas d'antidote en cas d'accident d'embolisation vasculaire. Les rhinoplasties médicales peuvent être primaires ou secondaires à une rhinoplastie chirurgicale. On se rappellera que lorsqu'une rhinoplastie de réduction est indiquée, la rhinoplastie médicale n'a pas sa place. Mais pour des déformations modérées à minimes, elle prend alors tout son intérêt, réduisant le coût financier et l'indisponibilité sociale, en se rappelant du risque de nécrose cutanée et de cécité en cas d'accident vasculaire.

La rhinoplastie médicale peut corriger le radix, une bosse, une asymétrie latérale, relever la pointe du nez, améliorer l'infra tips. La rhinoplastie médicale peut également être utilisée à visée fonctionnelle pour renforcer le cartilage et traiter une dysfonction de la valve nasale. Cet article reprend de manière complète les injections du nez.

Les informations données par ce dernier article sont corroborées par la publica-

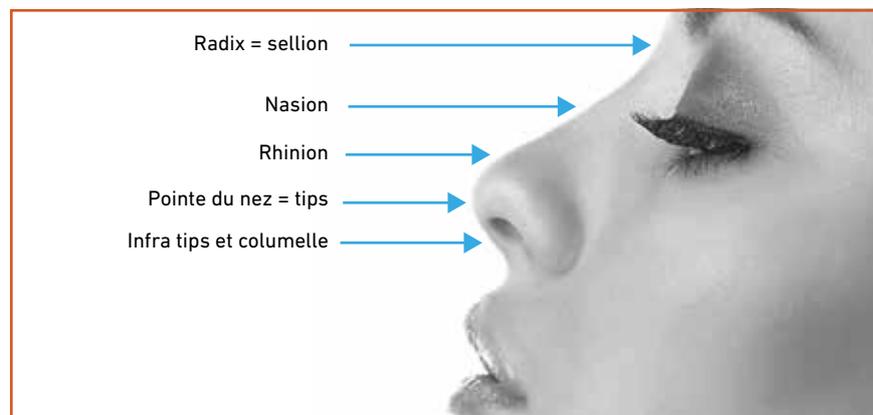


Fig. 4 : Anatomie du nez.

tion de Al Taie *et al.* [27]. Il s'agit d'une revue de la littérature, qui a sélectionné 16 études. Leurs conclusions sont similaires. Rien de nouveau à apprendre, les rhinoplasties médicales par comblement sont réservées aux corrections modestes. L'acide hyaluronique a retenu leur préférence en raison de l'existence d'un antidote en cas d'accident vasculaire et en cas de non-acceptation du résultat par le patient. Là aussi, peu de suivi dans le temps, donc difficile d'avoir un pourcentage objectif des effets secondaires à long terme et de la durée du résultat.

L'équipe de Meningaud et Hersant a publié une étude de la littérature pour étudier la longévité de la rhinoplastie médicale à l'acide hyaluronique [28] (entre 12 mois et 8 ans) qui montre la difficulté de conclure liée à l'absence d'évaluation standardisée et de précision sur l'acide hyaluronique utilisé. Cependant, on en retiendra que la durée de la rhinoplastie médicale avec de l'acide hyaluronique est prolongée.

Dans une lettre en commentaire à un article publié en 2019 par Jung sur une technique de rhinoplastie en deux plans (superficiel et profond) [29], les auteurs Won Lee *et al.* [30], chirurgiens plasticiens coréens réputés pour leurs dissections anatomiques, expliquent :

- la notion d'injection en deux plans oblige à une injection dans le plan superficiel, or c'est justement dans ce plan que circule l'artère dorsale du nez ;
- la recommandation d'utilisation de la canule de 25 G ne doit pas faire oublier la possibilité de risque d'accident vasculaire, surtout avec des canules de petit diamètre. En effet, le diamètre de l'artère dorsale du nez est de 1 à 1,2 mm et le diamètre d'une canule de 25 G est de 0,51 mm de diamètre ;
- enfin, ils reprécisent la nécessité d'injecter un produit de G'et de cohésivité élevés.

Un autre article publié par Mortada [31] est une revue de la littérature sur 3 928 patients inclus dans 23 études

remplissant les critères d'éligibilité. La majorité des cas traités portait sur la pointe et la columelle. L'acide hyaluronique le plus utilisé était le Juvederm ultra. Malheureusement, cet article ne rapporte pas plus de précisions sur les qualités rhéologiques des acides hyaluroniques employés. Il y a eu huit complications sévères rapportées sur l'ensemble des patients.

On retiendra donc la nécessité de privilégier plutôt l'acide hyaluronique, compte tenu des complications vasculaires sévères inhérentes à la zone de traitement qu'est le nez. Cet acide hyaluronique devra être de G'et cohésivité élevés. Il devra être injecté à la canule de diamètre > 25 G et avec une extrême prudence. Enfin, les rhinoplasties médicales seront à réserver à des besoins de corrections minimales ou modérées. La tenue est probablement prolongée. Nous manquons encore d'études contrôlées prospectives avec une longue période de suivi.

Remerciements à Florence Vialatte et Sylvie Merigard des Laboratoires l'Oréal par leur disponibilité et leur efficacité et au Laboratoire dermatologique La Roche-Posay pour la bibliographie.

BIBLIOGRAPHIE

1. MPOFANA N, PAULSE M, GQALENI N *et al.* The Effect of Melasma on the Quality of Life in People with Darker Skin Types Living in Durban, South Africa. *Int J Environ Res Public Health*, 2023;20:7068.
2. CHEN W, WAN Y, SUN Y *et al.* Prevalence of depression in melasma: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*, 2023;14:1276906.
3. DE FREITAS ACP, RIGON RB, BAGATIN E *et al.* Perspectives of topical formulations for melasma. *Int J Dermatol*, 2023;62:260-268.
4. CHANG YF, LEE TL, OYERINDE O *et al.* Efficacy and safety of topical agents in the treatment of melasma: What's evidence? A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*, 2023;22:11681176.

5. SADICK N, PANNU S, ABIDI Z *et al.* Topical Treatments for Melasma and Post-inflammatory Hyperpigmentation. *J Drugs Dermatol*, 2023;22:1118-1123.
6. FOSS M, NETHERS K, BHUKHAN A *et al.* Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Case Series and Novel Dosing Regimen. *J Drugs Dermatol*, 2022;21:393-398.
7. MAHJOUR TT, MILIBARY HH. Oral tranexamic acid in the treatment of hyperpigmentation disorder beyond melasma: A review. *J Cosmet Dermatol*, 2023;22:1157-1162.
8. KHAN QA, ABDI P, FARKOUH C *et al.* Effectiveness of laser and topical tranexamic acid combination therapy in melasma: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lasers Med Sci*, 2023;38:139.
9. KIM KM, LIM HW. The uses of tranexamic acid in dermatology: a review. *Int J Dermatol*, 2023;62:589-598.
10. KONISKY H, BALAZIC E, JALLER JA *et al.* Tranexamic acid in melasma: A focused review on drug administration routes. *J Cosmet Dermatol*, 2023; 22:1197-1206.
11. LIANG R, LUO H, PAN W *et al.* Comparative efficacy and safety of tranexamic acid for melasma by different administration methods: a systematic review and network meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*, 2023;
12. ZHU CY, LI Y, SUN QN *et al.* Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: a multicentre prospective study. *Eur J Dermatol*, 2019;29:55-58.
13. DESAI S, CHAN L, HANDOG E *et al.* Optimizing Melasma Management With Topical Tranexamic Acid: An Expert Consensus. *J Drugs Dermatol*, 2023;22:386-392.
14. SARKAR R, KATOCH S. Chemical Peels in Treatment of Melasma. *Dermatol Clin*, 2024;42:2132.
15. GALACHE TR, SENA MM, TASSINARY JAF *et al.* Photobiomodulation for melasma treatment: Integrative review and state of the art. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2023;40:e12935.
16. MILLER A. The dichotomy of dermal fillers: when does the biostimulatory response become one of regeneration versus one of replacement? *J Aesthetic Nurs*, 2023;12:262-272.
17. CORDUFF N. Introducing aesthetic regenerative scaffolds: An immunological perspective. *J Cosmet Dermatol*, 2023;22:8-14.

I L'Année thérapeutique

18. MAZZUCO R, EVANGELISTA C, GOBBATO DO *et al.* Clinical and histological comparative outcomes after injections of poly-L-lactic acid and calcium hydroxyapatite in arms: A split side study. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:6727-6733.
19. MCCARTHY AD, SOARES DJ. Letter to the Editor: Post hoc analysis of "Clinical and histological comparative outcomes after injections of poly-L-lactic acid and calcium hydroxyapatite in arms: A split side study". *J Cosmet Dermatol*, 2023;22:2871-2873.
20. AGUILERA SB, MCCARTHY A, KHALIFIAN S *et al.* The Role of Calcium Hydroxylapatite (Radiesse) as a Regenerative Aesthetic Treatment: A Narrative Review. *Aesthet Surg J*, 2023; 43:1063-1090.
21. GUO J, FANG W, WANG F. Injectable fillers: current status, physicochemical properties, function mechanism, and perspectives. *RSC Adv*, 2023;13:23841-58.
22. NOWAG B, CASABONA G, KIPPENBERGER S *et al.* Calcium hydroxylapatite microspheres activate fibroblasts through direct contact to stimulate neocollagenesis. *J Cosmet Dermatol*, 2023;22:426-432.
23. AMIRI M, MEÇANI R, NIEHOT CD *et al.* Skin regeneration-related mechanisms of Calcium Hydroxylapatite (CaHA): a systematic review. *Front Med*, 2023; 10:1195934.
24. MORADI A, ĐAKOVIĆ R, ODENA G. Aesthetic Implantation of Calcium Hydroxylapatite Does Not Interfere With Radiological Assessment of Bones in the Dorsum of the Hands. *Aesthet Surg J*, 2023;43:696-703.
25. GUIDA S, GALADARI H. A systematic review of Radiesse/calcium hydroxylapatite and carboxymethylcellulose: evidence and recommendations for treatment of the face. *Int J Dermatol*, 2024;63:150-160.
26. HALL SS, KONTIS TC. Nonsurgical rhinoplasty. *World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg*, 2023;9:212219.
27. AL-TAIE DS, AL-EDANI EM, GURRAMKONDA J *et al.* Non-surgical Rhinoplasty (NSR): A Systematic Review of Its Techniques, Outcomes, and Patient Satisfaction. Cureus[Internet]. 18 déc 2023[cité 29 janv 2024]; <https://www.cureus.com/articles/196251-non-surgical-rhinoplasty-nsr-a-systematic-review-of-its-techniques-outcomes-and-patient-satisfaction>
28. BENEDEUCE N, BOTTER C, COIANTE E *et al.* The longevity of the nonsurgical rhinoplasty: A literature review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2023;124:101319.
29. JUNG GS. Filler rhinoplasty based on anatomy : the dual plane technique. *JPRAS Open*, 2019;20:94-100.
30. LEE W, MOON HJ, YANG EJ. Comments on "Filler rhinoplasty based on anatomy: The dual plane technique". *JPRAS Open*, 2023;38:313-315.
31. MORTADA H, KORB A, MAWDSLEY E *et al.* The Use of Hyaluronic Acid in Non-surgical Rhinoplasty: A Systematic Review of Complications, Clinical, and Patient-Reported Outcomes. *Aesthetic Plast Surg*, 2024;48:194-209.

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