

Université de Lille 2  
Année Universitaire 2011/2012  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 11 Mai 2012  
Par Mlle NAEYE Margaux-Jeanne**

---

**Place de la médecine esthétique dans le vieillissement facial**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Siepmann Juergen, Professeur des Universités à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Lille 2

**Assesseur(s) :** Muschert Susanne, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Lille 2

**Membre(s) extérieur(s) :** Choqueuse Martin, Docteur en Pharmacie, Lille



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2  
Droit et Santé

### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Madame Stéphanie DAMAREY Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

### Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie

Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire

M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Melle	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
<hr/>			
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	CREN	Yves	Information Médicale - Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Madame Stéphanie DAMAREY Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

## Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
------	-----	--------	-------------

Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales

			et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Melle	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	CREN	Yves	Information Médicale - Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

À mon directeur de thèse, Monsieur Juergen Siepmann, Professeur de Pharmacotechnie Industrielle à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, je vous remercie sincèrement de m'avoir fait l'honneur d'encadrer mon travail, de votre aide et vos conseils ainsi que de présider le jury de cette thèse.

Je suis également très reconnaissante envers le Docteur Susanne Muschert, Maître de Conférences en Pharmacotechnie Industrielle à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille qui a gentiment accepté de faire partie du jury.

À Martin Choqueuse, Docteur en Pharmacie, diplômé de la Faculté de Pharmacie de Lille, je te remercie énormément pour tes encouragements et ta présence au sein du jury.

À toute l'équipe de la Pharmacie du Faubourg des Postes, un grand merci pour votre accueil chaleureux et votre bonne humeur au quotidien.

Je remercie ensuite ma famille, mes grands-parents toujours présents, attentionnés et à l'écoute lorsque j'ai besoin d'eux.

Merci à mes parents qui m'ont guidé vers cette voie médicale et m'ont permis d'étudier dans les meilleures conditions. Je vous aime fort.

Merci à mes sœurs, Sophie, Alexia et Cyrielle et aussi à Jean-Michel, Bob et Matthieu, les meilleurs beaux-frères que je pouvais espérer avoir, et à mes frères Pierre-Charles, Pierre-Baptiste et Pierre-Marie pour toute votre énergie et pour cette complicité inconditionnelle qu'il existe entre nous malgré la distance.

Merci à Charline pour ton réconfort et ton enthousiasme plus qu'agréable à chacun de mes projets depuis la plus petite enfance. Sans oublier Gabrielle, Lucille et Amalia pour les instants de bonheur qu'ils m'apportent.

Merci à Thomas, pour la patience dont tu as fait preuve pendant ces études et surtout pour ton amour démesuré et tout ce que l'on partage chaque jour.

Je remercie enfin tous mes amis et amies pour les très bons moments passés ensemble et tout ceux qui restent encore à venir... je n'en doute pas.

<b>INTRODUCTION</b>	<b>15</b>
<b>PARTIE 1 : VIEILLISSEMENT FACIAL</b>	<b>16</b>
<b>1. VIEILLISSEMENT CUTANÉ</b>	<b>16</b>
<b>1.1. MÉCANISMES DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ</b>	<b>16</b>
1.1.1. VIEILLISSEMENT INTRINSÈQUE	16
Théorie génétique	16
Théorie de Hayflick et perte des télomères	17
Théorie de la glycation ou cross-linking	18
Métalloprotéinases	19
Théorie hormonale	19
Théorie des radicaux libres et du stress biologique	21
1.1.2. VIEILLISSEMENT EXTRINSEQUE	22
Action du soleil sur le vieillissement facial	22
Action du tabac sur le vieillissement facial	28
Action de l'alcool et de la nutrition sur le vieillissement facial	28
Action du stress, de la pollution et des médicaments sur le vieillissement facial	29
<b>1.2. SIGNES DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ</b>	<b>29</b>
1.2.1. SIGNES DU VIEILLISSEMENT CHRONOLOGIQUE	29
Épiderme	29
Jonction dermo-épidermique	30
Derme	30
Hypoderme	31
1.2.2. SIGNES DU VIEILLISSEMENT HÉLIODERMIQUE	31
Épiderme	31
Derme	32
<b>2. VIEILLISSEMENT MUSCULO-APONÉVROTIQUE ET SQUELETTIQUE</b>	<b>34</b>
<b>2.1. PTOSE ET SYSTÈME MUSCULO-APONÉVROTIQUE</b>	<b>34</b>
<b>2.2. VIEILLISSEMENT VOLUMÉTRIQUE</b>	<b>35</b>
2.2.1. VIEILLISSEMENT DU TISSU GRAISSEUX	35
2.2.2. VIEILLISSEMENT DES BASES OSSEUSES	37
Expansion	37
Déméralisation, résorption osseuse et perte des dents	37
<b>2.3. HYPERTONIE MUSCULAIRE</b>	<b>38</b>
2.3.1. MÉCANISMES DU VIEILLISSEMENT MUSCULAIRE	38
2.3.2. SIGNES DU VIEILLISSEMENT MUSCULAIRE	38
<b>3. VIEILLISSEMENT MORPHOLOGIQUE ET TOPOGRAPHIQUE</b>	<b>39</b>
<b>3.1. VIEILLISSEMENT MORPHOLOGIQUE</b>	<b>39</b>
<b>3.2. VIEILLISSEMENT TOPOGRAPHIQUE</b>	<b>39</b>
3.2.1. VIEILLISSEMENT DU TIERS SUPÉRIEUR DU VISAGE	39

3.2.2.	VEILLISSEMENT DU TIERS MOYEN DU VISAGE	40
3.2.3.	VEILLISSEMENT DU TIERS INFÉRIEUR DU VISAGE ET DU COU	40
<b>3.3.</b>	<b>VEILLISSEMENT ET POPULATIONS</b>	<b>41</b>
<b>PARTIE 2 : TECHNIQUES D'INJECTION EN MÉDECINE ESTHÉTIQUE</b>		<b>41</b>
<b>1.</b>	<b>TOXINE BOTULIQUE</b>	<b>41</b>
<b>1.1.</b>	<b>DESCRIPTION DE LA TOXINE BOTULIQUE</b>	<b>41</b>
<b>1.2.</b>	<b>INDICATIONS DE LA TOXINE BOTULIQUE</b>	<b>43</b>
1.2.1.	ANATOMIE ET FONCTION DES MUSCLES DE LA RÉGION FRONTALE	43
1.2.2.	RIDES TRAITÉES PAR LA TOXINE BOTULIQUE	45
1.2.2.1.	RIDES GLABELLAIRES	45
1.2.2.2.	RIDES FRONTALES	46
1.2.2.3.	RIDES DE LA PATTE D'OIE	46
1.2.2.4.	RIDES DU NEZ	47
1.2.2.5.	RIDES DE LA RÉGION PÉRI-OCULAIRE	48
1.2.2.6.	RIDES DE LA RÉGION PÉRI-BUCCALE	48
1.2.2.7.	RIDES DU COU ET DU DÉCOLLETÉ	49
<b>1.3.</b>	<b>EFFICACITÉ ET EFFETS INDÉSIRABLES DE LA TOXINE BOTULIQUE</b>	<b>49</b>
<b>2.</b>	<b>PRODUITS DE COMPLEMENT</b>	<b>52</b>
<b>2.1.</b>	<b>LÉGISLATION DES PRODUITS DE COMPLEMENT</b>	<b>53</b>
2.1.1.	DÉFINITION DES PRODUITS DE COMPLEMENT	53
2.1.2.	SURVEILLANCE DU MARCHÉ DES PRODUITS DE COMPLEMENT	53
2.1.3.	TRAÇABILITÉ ET MATÉRIOVIGILANCE DES PRODUITS DE COMPLEMENT	54
<b>2.2.</b>	<b>PRÉSENTATION DES PRODUITS DE COMPLEMENT</b>	<b>54</b>
2.2.1.	DÉFINITION D'UN PRODUIT DE COMPLEMENT IDÉAL	54
2.2.2.	CLASSIFICATION DES PRODUITS DE COMPLEMENT	54
2.2.2.1.	PRODUITS RÉSORBABLES	55
2.2.2.1.1.	TECHNIQUES D'INJECTION	55
2.2.2.1.2.	COLLAGÈNE	56
2.2.2.1.2.1.	DÉFINITION DU COLLAGÈNE	56
2.2.2.1.2.2.	DIFFÉRENTS COLLAGÈNES INJECTABLES	57
2.2.2.1.3.	ACIDE HYALURONIQUE	61
2.2.2.1.3.1.	DÉFINITION DE L'ACIDE HYALURONIQUE	61
2.2.2.1.3.2.	INDICATIONS DES ACIDES HYALURONIQUES	62
2.2.2.1.3.3.	DIFFÉRENTS ACIDES HYALURONIQUES	63
2.2.2.1.4.	EFFETS INDÉSIRABLES DES PRODUITS RÉSORBABLES	68
2.2.2.1.4.1.	EFFETS INDÉSIRABLES IMMÉDIATS	68
2.2.2.1.4.2.	EFFETS INDÉSIRABLES SEMI-RETARDÉS	69
2.2.2.1.4.3.	EFFETS INDÉSIRABLES RETARDÉS	69
2.2.2.2.	PRODUITS LENTEMENT RÉSORBABLES	70
2.2.2.2.1.	ACIDE HYALURONIQUE ASSOCIÉ AU DEXTRAN	70
2.2.2.2.2.	ACIDE L-POLYLACTIQUE	70
2.2.2.2.3.	CÉRAMIQUES : HYDROXYAPATITE DE CALCIUM (RADIOSSÉ)	71
2.2.2.3.	PRODUITS NON RÉSORBABLES	72
2.2.2.3.1.	AQUAMID	72

2.2.2.3.2. REDEXIS	73
2.2.2.3.3. EFFETS INDÉSIRABLES DES PRODUITS NON RÉSORBABLES	73
2.2.2.3.3.1. POLYMÉTHYLMÉTACRYLATE	74
2.2.2.3.3.2. HYDROGELS ACRYLIQUES (OUTLINE, EVOLUTION)	74
2.2.2.3.3.3. ALKILIMIDES (BIO-ALCAMID)	75
2.2.2.3.3.4. DIMÉTHYLSILOXANE	75
<b>2.3. CONSULTATIONS DE MÉDECINE ESTHÉTIQUE</b>	<b>76</b>
2.3.1. INTERROGATOIRE	76
2.3.2. EXAMEN CLINIQUE	76
2.3.3. INFORMATIONS ET RECOMMANDATIONS AU PATIENT	77
2.3.4. CONSULTATION DE CONTRÔLE ET SUIVI	78
2.3.5. CHOIX DU PRODUIT	78
<b>3. PRODUITS INJECTABLES VOLUMATEURS</b>	<b>78</b>
<b>3.1. DIFFÉRENTS VOLUMATEURS</b>	<b>79</b>
<b>3.2. INDICATIONS DES VOLUMATEURS</b>	<b>79</b>
3.2.1. VISAGES RONDS	79
3.2.2. VISAGES LONGS	79
3.2.3. VISAGES INTERMÉDIAIRES	79
3.2.4. COMPLEMENT DES CERNES	79
3.2.5. EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS	80
<b>4. LIPOFILLING : COMPLEMENT PAR LA GRAISSE AUTOLOGUE</b>	<b>80</b>
<b>5. MÉSOLIFT OU REVITALISATION</b>	<b>82</b>
<b>6. CHOIX DU PRODUIT EN FONCTION DU SITE</b>	<b>82</b>
<b>6.2. RIDES INTERSOURCILIÈRES OU DE LA GLABELLE</b>	<b>83</b>
<b>6.3. RÉGION FRONTOTEMPORALE</b>	<b>83</b>
<b>6.4. RÉGION PÉRIORBITAIRE</b>	<b>83</b>
6.4.1. ZONE SOURCILIÈRE	83
6.4.2. ZONE SOUS-PALPÉBRALE	83
6.4.3. RIDES DE LA PATTE D'OIE	84
<b>6.5. SILLONS NASOGÉNIENS</b>	<b>84</b>
<b>6.6. RIDES JUGALES</b>	<b>84</b>
<b>6.7. LÈVRES ET RÉGION PÉRIBUCCALE</b>	<b>84</b>
<b>6.8. RÉGION LABIOMENTONNIÈRE</b>	<b>85</b>
<b>PARTIE 3 : MÉDECINE ESTHÉTIQUE : PEELINGS ET LASERS</b>	<b>85</b>
<b>1. PEELINGS CHIMIQUES</b>	<b>85</b>

<b>1.1. PEELINGS SUPERFICIELS</b>	<b>85</b>
<b>1.2. PEELINGS MOYENS</b>	<b>86</b>
<b>1.3. PEELINGS PROFONDS</b>	<b>87</b>
<b>2. LASERS</b>	<b>88</b>
<b>2.1. LASERS ABLATIFS</b>	<b>88</b>
2.1.1. LASERS CO2	88
2.1.2. LASERS ERBIUM YAG	89
2.1.3. INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS	89
2.1.4. INFORMATIONS DU PATIENT	90
<b>2.2. LASERS FRACTIONNELS</b>	<b>90</b>
2.2.1. LASERS FRACTIONNELS NON ABLATIFS	91
2.2.2. LASERS FRACTIONNELS ABLATIFS	92
<b>2.3. LASERS DE REMODELAGE</b>	<b>93</b>
2.3.1. DÉFINITION DU RAYONNEMENT LASER	93
2.3.2. DIFFÉRENTS TYPES DE LASERS DE REMODELAGE	94
2.3.2.1. LASERS À SOLIDES	94
2.3.2.2. LASERS À COLORANTS (LIQUIDES)	94
2.3.2.3. LASERS À INFRAROUGE	95
2.3.3. INDICATIONS	95
<b>2.4. LUMIÈRE INTENSE PULSÉE (IPL)</b>	<b>95</b>
<b>2.5. LED (LIGHT EMITING DIODES)</b>	<b>96</b>
<b>2.6. RADIOFRÉQUENCE</b>	<b>96</b>
<b>2.7. LUMIÈRE INFRAROUGE POLYCHROMATIQUE PULSÉE</b>	<b>97</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>98</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>99</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>101</b>

## **TABLE DES FIGURES**

<i>Figure 1 : General schema of the Maillard reaction (4)</i>	18
<i>Figure 2 : Mécanismes du vieillissement cutané intrinsèque (10)</i>	22
<i>Figure 3 : Spectre électromagnétique solaire</i>	22
<i>Figure 4 : Pénétration des rayons solaires dans le tissu cutané</i>	23
<i>Figure 5 : Effets des UV B sur les bases azotées (12)</i>	24
<i>Figure 6 : Mechanisms of skin photoageing(19)</i>	27
<i>Figure 7 : Peau atrophique plissée (28)</i>	30
<i>Figure 8 : Phototypes et capital solaire (30)</i>	31
<i>Figure 9 : Lentigo actinique</i>	32
<i>Figure 10 : Érythrose interfolliculaire du cou et nuque rhomboïdale (34)</i>	32
<i>Figure 11 : Kystes et comédons de Favre-Racouchot (35)</i>	33
<i>Figure 12 : Hyperplasies sébacées séniles</i>	33

Figure 13 : Couperose ou télangiectasie faciales	33
Figure 14 : SMAS	35
Figure 15 : Cordes platysmales (38)	35
Figure 16 : La pommette (40)	36
Figures 17 et 18 : Évolution des différentes localisations adipeuses de la pommette (40)	36
Figure 19 : Perte osseuse par chute des dents (41)	37
Figure 20 : Perte du soutien de la lèvre liée à l'édentement (41)	38
Figure 21 : Mode d'action de la toxine botulique (49)	42
Figure 22 : Muscles peauciers de la balance musculaire frontale (52)	43
Figure 23 : Dissection anatomique du muscle releveur de la paupière (52)	44
Figure 24 : Les points classiques d'injection du tiers supérieur du visage (54)	46
Figure 25 : Résultats des injections de toxine botuliques sur les rides glabellaires (54)	46
Figure 26 : Avant et après injection de toxine botulique sur les rides frontales	46
Figure 27 : Injection de la patte d'oie (55)	47
Figure 28 : Injection de la toxine botulique dans le menton (60)	49
Figure 29 : Ptosis palpébral à droite par déficience du releveur (64)	52
Figure 30 : Relèvement excessif de la partie latérale des sourcils (65)	52
Figure 31 : Techniques d'injection (69)	55
Figure 32 : Synthèse du collagène (70)	56
Figure 33 : Comparaison entre les peaux jeune et mature (71)	57
Figure 34 : Injection de collagène dans les sillons nasogéniens (avant et une semaine après)	58
Figure 35 : Atteinte vasculaire, nécrose de la peau et cicatrice dues à l'injection de ZYPLAST dans les rides glabellaires (73)	58
Figure 36 : Injections de ZYPLAST dans les lèvres	58
Figure 37 : Ecchymoses après injections de collagène bovin le long du sillon nasogénien chez une patiente qui prenait de l'aspirine quotidiennement (73)	59
Figure 38 : Granulomes après injection de collagène (74)	60
Figure 39 : GLYMATRIX technology (76)	60
Figure 40 : Acide hyaluronique : structure de base disaccharidique (a) et début de polymérisation (b) (77)	61
Figure 41 : Liste des produits injectables de comblement des rides déclarés en France (octobre 2011)	63
Figure 42 : Acide hyaluronique réticulé d'origine non animale (81)	66
Figure 43 : Gamme TEOSYAL (81)	66
Figure 44 : Ecchymoses trois jours après injections d'acide hyaluronique dans les cernes (85)	68
Figure 45 : Œdème de la lèvre supérieure deux jours après injection d'acide hyaluronique (85)	68
Figure 46 : Réactivation herpétique après injection des lèvres (86)	68
Figure 47 : Nécrose partielle du front après injection glabellaire d'acide hyaluronique (86)	68
Figure 48 : Abscesses microbiens après injection de RESTYLANE (86)	69
Figure 49 : Réactions granulomateuses suite à l'injection de collagène bovin dans les sillons nasogéniens (à gauche) et d'acide hyaluronique dans la lèvre supérieure (à droite)(87)	69
Figure 50 : Papules et nodules linéaires avec infiltration indurée au niveau de la glabelle, des plis nasogéniens et autour des lèvres après l'injection d'acide hyaluronique (88)	69
Figure 51 : Résultat après trois séances (et 1ml d'acide hyaluronique dans la partie basse des sillons nasogéniens) (90)	71
Figure 52 : Granulomes après injection d'acide L-poly lactique (91)	71
Figure 53 : Avant et après traitement par Radiessse des sillons nasogéniens (92)	72
Figure 54 : Nodules dans la lèvre inférieure après injection de microsphères de CaHA (87)	72
Figure 55 : Patiente avant et 2 ans après l'injection de 4ml d'AQUAMID dans les sillons nasogéniens (94)	73
Figure 56 : Formation d'un abcès 2 semaines après injection de 2ml d'AQUAMID (94)	73
Figure 57 : Nodules inflammatoires et pseudoabcès après injection d'AQUAMID (75)	73
Figure 58 : Nombreux nodules fibreux et symptomatiques dans la muqueuse buccale 8 mois après injection d'AQUAMID (95)	74
Figure 59 : Réaction granulomateuse dans les lèvres après injection de DERMALIVE (87)	74
Figure 60 : Granulomes apparus respectivement 5 ans, 7 ans et 6 ans après injection de DERMALIVE (96)	74
Figure 61 : Granulomes après injections d'hydrogels acryliques (91)	74

<i>Figure 62 : Avant et après exérèse chirurgicale des granulomes dans les lèvres et paracommissures dus aux injections de DERMALIVE (97)</i>	75
<i>Figure 63 : Œdème de la lèvre supérieure après injection de BIO-ALCAMID (87)</i>	75
<i>Figure 64 : Œdème de la joue et nodules indurés apparu 1 an et demi après injection de BIO-ALCAMID (96)</i>	75
<i>Figure 65 : Énorme granulome intersourcilier apparu 6 ans après injection de silicone fluide (96)</i>	75
<i>Figure 66 : Différents exemples d'examens histopathologiques de granulomes (87)</i>	76
<i>Figure 67 : Volumétrie du visage. Acide L-poly lactique (98)</i>	79
<i>Figure 68 : Avant et après comblement des creux de cerne par PERLANE (100)</i>	80
<i>Figure 69 : Zones de prélèvement pour le visage (région sous-mentale, face interne des genoux et des cuisses) (102)</i>	81
<i>Figure 70</i>	81
<i>Figure 71 : Complication d'un herpès labial suite à un peeling à l'acide glycolique (105)</i>	86
<i>Figure 72 : Résultats cliniques d'un peeling profond chez une patiente de 68 ans et une patiente de 48 ans (108)</i>	87
<i>Figure 73 : Dépigmentation totale après peeling au phénol (109)</i>	87
<i>Figure 74 : Principe des lasers ablatifs (110)</i>	88
<i>Figure 75 : Avant et après traitement par laser ablatif CO2 ultrapulsé (110)</i>	89
<i>Figure 76 : Avant et après traitement lasers CO2 d'un rhinophyma (111)</i>	90
<i>Figure 77 : Principe des lasers fractionnels non ablatifs (110)</i>	91
<i>Figure 78 : Photovieillissement avant et après laser fractionnel non ablatif FRAXEL (110)</i>	91
<i>Figure 79 : Principe des lasers fractionnels ablatifs (110)</i>	92
<i>Figure 80 : Amélioration après 3 séances de laser fractionnel ablatif (110)</i>	92
<i>Figure 81 : Principe du remodelage laser (113)</i>	93
<i>Figure 82 : Schéma de principe d'un laser (114)</i>	94

# PLACE DE LA MÉDECINE ESTHÉTIQUE DANS LE VIEILLISSEMENT FACIAL

## INTRODUCTION

L'apparence est un langage culturel primordial en ce siècle, régi par le **pouvoir de l'image**. Ainsi tout ce qui touche à l'apparence, la moindre tâche cutanée, peut entraver la relation avec autrui et toute altération esthétique est susceptible d'altérer sa propre image de soi. La «belle peau» est représentée dans les médias (presse, télévision, internet) comme une peau jeune, lisse et saine. Être «bien dans sa peau» est une garantie de santé et donc de productivité dans notre société occidentale fondée sur la consommation et sur le normatif : la beauté est devenue un impératif absolu.

Le vieillissement est alors vécu comme une dégradation à retarder le plus possible. Pourtant on sait que l'allongement de la durée de vie est inexorable. La durée de vie médiane est passée de 76 à 83 ans entre 1970 et 2000. En extrapolant, on obtient une durée de vie médiane de 91 ans en 2050 et de 95 ans en 2100. Les prochaines années, en France, verront l'explosion des papy-boomers et en une dizaine d'années, la population âgée entre 50 et 65 ans va augmenter de plus de 3,7 millions d'individus alors que celle de 25 à 49 ans va diminuer d'environ 1 million. Vieillir est inéluctable et il faut l'accepter. Mais **bien vieillir** en retardant le plus possible les signes du vieillissement est devenu maintenant une exigence légitime et réaliste.

Le patient esthétique est un patient singulier car il n'est pas malade mais il est volontaire, informé et finance lui-même ses soins. Le motif essentiel de consultation concerne les rides, les demandes sont plus nombreuses vers la quarantaine et jusqu'à 65 ans et concernent surtout des personnes professionnellement actives et des femmes. La recherche de **naturel** est constante dans la consultation esthétique française. Les hommes sont moins nombreux (environ 10%) mais leur demande et leur consommation esthétique est en très forte hausse. En tant que **pharmaciens d'officine** et donc professionnels de santé, et de par notre contact privilégié avec les patients, il nous incombe d'être à chaque moment à la pointe de l'actualité dans tous les domaines de santé y compris la médecine esthétique. Le pharmacien constituant un garant de sécurité pour ces patients, il est capable de les informer, de les prévenir ou simplement de répondre à leurs inquiétudes, et ce de manière raisonnée, ici par exemple sur les dangers potentiels de certains procédés esthétiques. On pourra alors les rassurer, les orienter ou au contraire les mettre en garde notamment face à l'émergence de ventes sur Internet de produits à visée esthétique n'ayant aucune certification et fiabilité reconnues.

Dans notre étude et avant toute intervention lors d'une consultation esthétique, une analyse soigneuse du vieillissement du visage, ses mécanismes et répercussions cliniques, sera entreprise. Le vieillissement facial n'étant pas que cutané mais aussi musculaire, osseux et adipocytaire. Elle justifiera ensuite le recours à différentes techniques médicales plus ou moins invasives. Aujourd'hui les actes **non-chirurgicaux** permettent de traiter de nombreux aspects de l'esthétique du visage. Ils nécessitent, toutefois, une formation médicale théorique et pratique dans les divers champs d'action : l'acquisition d'un savoir et d'un savoir-faire représentant le préalable indispensable. Enfin concernant chacune de ses pratiques et chacun des produits envisagés, le déroulement de l'intervention, le coût, les suites et les risques comparatifs seront considérés et expliqués de façon claire et précise au patient.

## PARTIE 1 : VIEILLISSEMENT FACIAL

Corriger le vieillissement facial ne signifie pas de traiter uniquement la peau mais aussi les tissus sous-cutanés, comme le muscle avec la toxine botulique, ou de redonner du volume pour compenser la fonte graisseuse. Il faut avant tout comprendre le mécanisme de vieillissement de toutes ces structures pour ensuite pouvoir proposer les solutions les mieux adaptées et les combiner afin d'obtenir le meilleur résultat possible.

### 1. VIEILLISSEMENT CUTANÉ

Le vieillissement cutané est la résultante de plusieurs facteurs intriqués entre-eux, surtout sur les zones découvertes comme le visage. Avant de pouvoir établir un projet de correction de ces altérations, il faut d'abord évaluer la part de chacun de ces facteurs.

#### 1.1. MÉCANISMES DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ

Le vieillissement cutané est un processus multifactoriel complexe. On différencie généralement :

- le vieillissement intrinsèque, qui concerne l'ensemble du revêtement cutané génétique et sensible aux modifications hormonales ainsi qu'aux radicaux libres ;
- le vieillissement extrinsèque, lié aux effets néfastes des rayons du soleil mais également conséquence des agressions environnementales comme la pollution et le tabac et des modes de vie des individus.

##### 1.1.1. VIEILLISSEMENT INTRINSÈQUE

Le vieillissement intrinsèque est un processus naturel et physiologique qui progresse lentement et de façon inéluctable. À ce jour, plusieurs théories tentent d'expliquer son origine.

##### **Théorie génétique**

Le vieillissement chronologique ou intrinsèque peut se définir comme un phénomène biologique intimement lié à la structure génétique de l'Homme. D'ailleurs diverses études menées chez les jumeaux ont montré que la durée de vie entre jumeaux homozygotes est statistiquement plus fortement liée qu'entre jumeaux hétérozygotes ou entre frères et sœurs.

Cette théorie affirme que la grande partie de l'information génétique nécessaire à la production des protéines cellulaires et retrouvée dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) détermine le vieillissement. Des altérations acquises du matériel génétique interviendraient alors dans son processus. Lors de la réplication, le matériel génétique est dupliqué à l'identique avant d'être transmis de la cellule-mère à la cellule-fille. Puis la transcription de l'ADN en ARN messager permet sa traduction sous forme de protéines. Toutes ces étapes représentent autant de risques d'une mauvaise transmission de l'information génétique. C'est pourquoi l'organisme dispose de contrôles, ils pourront

détecter les erreurs de transcription et/ou de traduction qui surviennent au cours des cycles cellulaires et les corriger. Cependant avec l'âge on constate une augmentation de la fréquence des altérations de l'ADN (délétion, mutation) et des anomalies de sa réparation.(1)

Outre ces événements aléatoires, l'organisme humain est aussi la cible incessante d'agents génotoxiques tels que les radiations. Face à ces attaques, des systèmes de réparation efficaces de l'ADN se mettent en place et rétablissent le fonctionnement normal des cellules. Le vieillissement survient alors lorsque s'accumulent des anomalies : les mécanismes de défenses naturels sont surpassés, les points de contrôle sont inactifs et/ou les systèmes de réparations ne sont plus effectifs.

Dans de telles conditions des pathologies graves peuvent surgir et souvent caractérisées par un vieillissement accéléré : ce sont les syndromes progéroïdes. La maladie génétique *Xeroderma pigmentosum* en est un exemple flagrant. Elle se caractérise par l'absence de processus de réparation efficaces et donne lieu à une hypersensibilité aux rayonnements ultraviolets directement responsable de l'apparition de mélanomes et cancers cutanés. L'organisme est rapidement confronté à une accumulation d'erreurs qui ne sont plus maîtrisables.

Les patients atteints du *syndrome de Down*, associé à la trisomie 21, présentent un vieillissement précoce des structures cérébrales et cardiovasculaires et la durée moyenne de leur vie est très raccourcie.

Dans le cas du *syndrome de Werner*, affection autosomique récessive, le gène codant pour les hélicases est muté. Ces enzymes ne sont plus capables de dérouler la double-hélice d'ADN et de corriger correctement les erreurs de réplication. Un grand nombre de protéines non fonctionnelles est synthétisé et le vieillissement précoce se traduit par l'apparition prématurée d'artériosclérose, de cataracte, d'ostéoporose, de cancers et du vieillissement des phanères et de la peau.(2)

Ces exemples d'anomalies congénitales soulignent le rôle des dommages du matériel génétique dans le vieillissement et l'importance des processus de réparation de l'ADN et celle des gènes qui contrôlent ces processus. En revanche, il n'a pas encore été mis en évidence de gènes directement responsables du vieillissement.

#### **Théorie de Hayflick et perte des télomères**

Un autre facteur génétique tient une place essentielle dans la machination du vieillissement : la perte des télomères. Il s'agit de séquences nucléotidiques répétitives situées aux extrémités des chromosomes dont l'enchaînement redondant est constitué par des bases thymidiques, adénosiques et guanosiques (TTAGGG). Elles ne codent pas mais protègent l'ADN de leur détérioration et des fusions entre chromosomes.

L'ADN-polymérase ne duplique pas la totalité des télomères qui se raccourcissent alors au fur et à mesure des mitoses successives et donc avec l'âge (réduction moyenne de 21 nucléotides par an). La perte régulière des séquences télomériques permet le décompte des divisions écoulées et une fois la longueur télomérique critique atteinte, le processus de sénescence se déclenche. En effet, la configuration en boucle des télomères dans l'espace associée à la chromatine masque l'expression de certains gènes. La disparition des télomères annule cette répression et active les gènes impliqués dans la sénescence. Seule une enzyme spécifique, la télomérase est capable de maintenir et d'allonger les répétitions télomériques. Elle n'est cependant retrouvée que dans les cellules embryonnaires et les cellules malignes. Même si la perte progressive des télomères est utile contre la prolifération exagérée et la cancérogénèse, c'est une sorte d'horloge génétique initiatrice de la sénescence répliquative des cellules somatiques normales qui signe l'avènement du vieillissement cellulaire.(3)

Par ailleurs, le vieillissement cutané résulte, comme le vieillissement global de l'organisme, d'un ralentissement progressif de la prolifération cellulaire et de l'aptitude de la cellule à synthétiser les protéines et lipides entrant dans la composition des tissus. Hayflick a mis en évidence en 1961 le mécanisme de sénescence en cultivant des cellules *in vitro*. Il montre que le vieillissement s'accompagne d'une perte reproductible du potentiel de division de certaines cellules somatiques après un certain nombre de divisions. Les cellules sénescents atteignent ainsi un point critique au-delà duquel leur capacité de prolifération est nulle et finissent par mourir par apoptose principalement. Au niveau cutané, des cellules sénescents émergent et s'accumulent telles que les kératinocytes, les cellules de l'épiderme mais aussi les fibroblastes dermiques qui effectuent un nombre limité de divisions cellulaires (environ 180 à 200 mitoses successives chez l'Homme) avant de rester bloquer en phase G0 du cycle cellulaire définitivement. Il ne leur reste plus qu'à s'accumuler, perdre leur pouvoir de synthèse et désorganiser les structures avoisinantes (collagène et élastine).

### Théorie de la glycation ou cross-linking

La peau est un organe en renouvellement permanent. Tout comme les os, les cellules de la peau meurent et se renouvellent chaque jour. Avec l'âge, le taux de renouvellement devient plus faible et des protéines modifiées sont produites en plus grande quantité sans être entièrement éliminées. Au stade moléculaire, on s'aperçoit que les molécules séjournent plus longtemps dans les cellules vieillissantes et leurs structure et activité s'altèrent peu à peu à cause notamment de modifications post-traductionnelles. Parmi elles, la glycation non enzymatique s'établit en plusieurs étapes successives non enzymatiques décrites selon la réaction de Maillard :

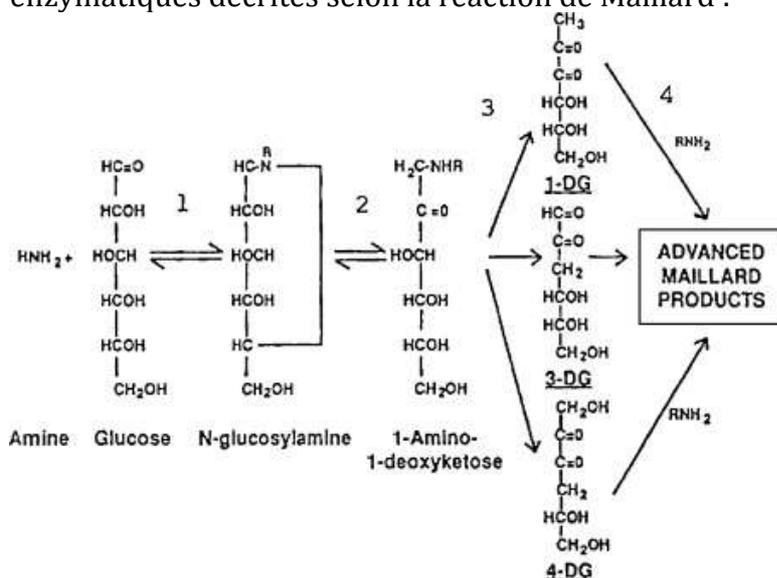


Figure 1 : General schema of the Maillard reaction (4)

À l'occasion notamment d'un excès de sucre dans le sang, les radicaux glucidiques du glucose et du pentose réagissent spontanément avec les groupements amines libres (Lysine, Arginine) des acides aminés des protéines pour former une base de Schiff conduisant à la formation de produits terminaux de glycation appelés AGE (advanced glycation endproducts) ou produits de Maillard.

Les produits avancés de glycation se multiplient avec le temps altérant la structure, les fonctions et le métabolisme des protéines (troubles d'associations des protéines de la matrice, perte d'activité des protéines enzymatiques ou des facteurs de croissance, troubles de fixation des substrats).

La réaction de Maillard est dépendante du temps d'exposition des protéines. Concernant la peau les cibles de cette réaction sont donc les protéines tissulaires à longue demi-vie

tels que les collagènes de types 1 et 4, la laminine et la fibronectine. C'est au niveau du collagène dermique que la glycation est la plus importante. Les AGE induisent la formation de pontages moléculaires entre les fibres de collagène, les rendant plus résistant à la protéolyse. Il en résulte la réticulation progressive des fibres protéiques entre-elles et une rigidification irréversible des fibres collagéniques. Le tissu de soutien perd son élasticité.

On sait actuellement que les AGE contribuent au déclin de l'ensemble des structures vieillissantes en particulier les systèmes artériel, nerveux, cardiovasculaire, osseux et musculaire en plus du système cutané (5). Et ils sont fortement présents dans des pathologies du sujet âgé telles que la maladie d'Alzheimer, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ou encore dans la polyarthrite rhumatoïde (6). Les AGE possèdent également un rôle pro-inflammatoire et sont capables d'activer des RAGE, récepteurs spécifiques aux AGE, retrouvés notamment aux niveaux des kératinocytes, cellules dendritiques et fibroblastes, et de stimuler la libération de facteurs de croissance ou de médiateurs de l'inflammation.

C'est plus récemment que la glycoxydation a été décrite comme participant également à la formation des AGE. Réaction non enzymatique dépendante de la concentration en sucre, de l'importance du stress oxydatif et du temps, elle génère des produits d'oxydation très réactifs et source importante d'AGE lorsqu'ils se lient aux protéines. La troisième voie amenant à la formation des AGE est la voie des polyols.(6)

Au cours du diabète de type 2, il se produit aussi une glycation protéique exagérée, glycémie-dépendante. Aussi le diabète est considéré par certains aspects comme un modèle de vieillissement accéléré.

#### **Métalloprotéinases**

Le fonctionnement des systèmes enzymatiques est aussi affecté lors du vieillissement. On assiste à l'activation du complexe AP-1 composé des protéines c-Jun et c-Fos. Il s'agit d'un facteur de transcription qui contrôle à la fois l'expression des gènes codant pour les métalloprotéinases (MMP) et ceux de la synthèse des procollagènes 1 et 3. La synthèse des collagènes 1 et 3 tend alors à diminuer, le blocage de TGFβ diminue aussi la synthèse du collagène alors qu'augmente la production de métalloprotéinases MMP1 (collagénases), MMP3 (stromelysine-1) et MMP9 (gélatinases) qui dégradent le collagène.

Les radicaux libres produits naturellement par l'organisme accentuent l'action du complexe AP-1. Il se forme peu à peu un grand déséquilibre entre la formation et la destruction de la matrice extracellulaire par les MMP.

#### **Théorie hormonale**

Cette théorie est basée sur le constat que la production et l'activité des hormones diminuent avec l'âge. L'hypothalamus répond aux divers stimuli de l'organisme en sécrétant des hormones à l'origine de divers processus métaboliques. Au cours du vieillissement, la sécrétion de nombreuses hormones est modifiée et ce changement de contexte hormonal peut influencer sur le reste de l'organisme. La peau est un organe hormono-dépendant sensible aux stéroïdes sexuels.

L'androgénodépendance de la peau est bien établie : l'impact des hormones stéroïdiennes sur le tissu cutané semble être au centre du processus du vieillissement cutané. La principale production d'androgènes chez la femme est représentée par le Δ4 androstènedione d'origine surtout ovarienne, la dihydroépiandrostérone (DHEA) et accessoirement par la testostérone dont seule la fraction libre (5 %) est active, sachant que la plus grande partie circule liée à une protéine de transport SBP (sex-binding-protein).

La DHEA a toujours suscité beaucoup d'intérêt. Il s'agit d'une pro-hormone d'origine presque exclusivement surrénalienne. Sa transformation en androgènes et/ou œstrogènes est sous la dépendance des enzymes exprimées par les récepteurs cellulaires des tissus cibles, ce qui permet un contrôle local des stéroïdes sexuels en fonction des besoins locaux. La DHEA a plusieurs actions : elle augmente la production de sébum, l'hydratation de la peau et l'épaisseur du derme et améliore le teint du visage. D'ailleurs une supplémentation en DHEA chez des femmes âgées en bonne santé s'est accompagnée d'effets positifs sur la perte osseuse, l'état cutané et la qualité de vie. Par ailleurs, grâce à une sulfatase, la glande sébacée peut convertir le sulfate de DHEA également d'origine surrénalienne en DHEA, puis en  $\Delta 4$  androstènedione pour enfin la métaboliser en testostérone. C'est l'enzyme 5-alpha-réductase (types 1 et 2) qui réduit la testostérone en dihydrotestostérone (DHT), androgène réellement actif capable de se fixer sur les récepteurs cellulaires cutanés sur : les follicules pileux, les sébocytes, les glandes sudorales, les kératinocytes de l'épiderme, les papilles dermiques et les fibroblastes du derme.(7)

Les androgènes augmentent les mitoses et le turn-over épidermique : l'épiderme s'épaissit. Ils stimulent aussi l'activité des fibroblastes dermiques, la sécrétion, le volume et la prolifération des glandes sébacées, le nombre et la taille des cellules matricielles du follicule pileux.

Après 40 ou 50 ans, les niveaux de certaines hormones (œstrogènes, progestérone et testostérone) vont diminuer, induisant ménopause et andropause. Les modifications cutanées qui surviennent à la ménopause, tout en faisant partie du vieillissement intrinsèque, méritent une considération particulière. Elles donnent souvent à la femme l'impression d'un « coup de vieux ».

La préménopause se caractérise par la diminution puis la disparition de la sécrétion de progestérone, alors que persiste une sécrétion quasi normale d'œstradiol, de DHEA et de  $\Delta 4$  androstènedione. La progestérone inhibe de manière compétitive la conversion de la testostérone en DHT par affinité supérieure avec la 5-alpha-réductase. La progestérone est une hormone anti-androgénique puissante et la dihydroprogestérone (DHP) inhibe le transport de la DHT sur son récepteur. On constatera alors une hyperandrogénie relative. La femme dont la peau contient les récepteurs à ces hormones a la sensation d'avoir une peau plus sèche, qui tire et paraît rouge-rosée. La richesse en récepteurs aux androgènes et l'activité de l'enzyme 5-alpha-réductase sont plus élevées, surtout aux niveaux des cellules sébacées et des fibroblastes des matrices papillaires des poils et des cheveux. Cela engendre une hyperséborrhée, de l'acné et une hyperpilosité localisées sur le visage.

En ménopause, le taux d'œstradiol tend à diminuer, détériorant petit à petit l'état des différentes couches de la peau. En effet les œstrogènes :

- stimulent la prolifération épidermique et augmentent la teneur en collagène du derme par activation du facteur autocrine TGF-béta des fibroblastes.
- augmentent la teneur en eau du derme en stimulant l'acide hyaluronique-synthétase qui synthétise l'acide hyaluronique.
- inhibent la croissance du poil et la sécrétion des glandes sébacées.

Quant au derme, il est particulièrement riche en récepteurs aux œstrogènes, améliorant grandement la qualité et la concentration des fibres élastiques. On comprend alors pourquoi la disparition œstrogénique au cours de la ménopause est à l'origine de l'atteinte du tissu cutané chez la femme.

Il est démontré actuellement que le traitement hormonal substitutif agit en augmentant l'épaisseur cutanée, mais aussi probablement la sécrétion de sébum et l'élasticité de la peau.(8)(9)

La sécrétion de l'hormone de croissance diminue avec l'âge contribuant au vieillissement cutané, osseux et musculaire : on constate une diminution de la masse

musculaire avec augmentation de la masse grasseuse et une diminution du raffermissement de la peau. Les altérations de la sécrétion de la mélatonine, hormone produite par la glande épiphyse sous l'influence de la lumière sont décrites au cours du vieillissement et pourraient intervenir dans les perturbations des cycles nyctéméraux observées chez les personnes âgées, ainsi que dans certains troubles du sommeil et dans certains troubles cognitifs. Enfin les hormones thyroïdiennes exercent de nombreux effets sur le métabolisme et le développement cellulaire et l'hypothyroïdie, surtout chez la femme à l'approche de la ménopause détermine un ralentissement de ce métabolisme basal avec une peau qui devient épaisse et sèche.

#### **Théorie des radicaux libres et du stress biologique**

Les radicaux libres, molécules dotées d'un nombre impair d'électrons, sont des espèces radicalaires formées dans la cellule lors du métabolisme de l'oxygène. Possédant une très grande réactivité, ils entraînent des lésions macromoléculaires de la cellule en réagissant avec les lipides notamment membranaires, les protéines et les acides nucléiques, altérant de manière importante la cellule jusqu'à provoquer sa mort. L'organisme est pourvu de plusieurs systèmes de protection capables de neutraliser les radicaux libres. Des systèmes enzymatiques comme la superoxyde dismutase (SOD), le glutathion peroxydase ou la catalase et les vitamines antioxydantes vont les inactiver et d'autres systèmes vont plutôt réparer les dommages occasionnés par les radicaux libres. Avec le temps la production de radicaux libres est augmentée alors que les capacités de réparation cellulaire s'amointrissent. Un état de stress oxydatif s'installe progressivement, les dégâts moléculaires oxydatifs s'accumulent et sont directement responsables du vieillissement.

Concernant les mitochondries, elles sont la principale source énergétique des cellules en produisant l'ATP. Malheureusement, ce processus génère des radicaux libres : la chaîne respiratoire mitochondriale libère un haut niveau d'espèces réactives de l'oxygène et de radicaux libres. Cette production est d'autant plus augmentée au cours du vieillissement alors que les systèmes de protection deviennent moins efficaces.

Un autre système de protection de l'organisme, les heat shock protéines (HSP), fonctionne moins bien au cours du vieillissement. Les HSP sont produites en réponse à des agressions diverses, tels que les chocs thermiques, les traumatismes, les glucocorticoïdes ou les agressions infectieuses ou métaboliques. Les HSP rendent les cellules plus résistantes en les protégeant et en stimulant les systèmes de réparation cellulaire et le catabolisme des macromolécules endommagées. Cependant lors du vieillissement, la sécrétion de ces HSP s'affaiblit et leurs effets cellulaires se réduisent par défaut de transduction du signal.

En conséquence il n'existe pas une théorie universelle et unique du vieillissement. Le vieillissement intrinsèque est un processus de nature multicausale qui ne peut être expliqué par un seul et unique phénomène biologique. Il implique un nombre varié de gènes, plus d'une centaine de gènes interviennent indirectement dans la longévité, et des événements stochastiques viennent moduler son évolution en induisant des dommages oxydatifs s'accumulant au fil du temps.

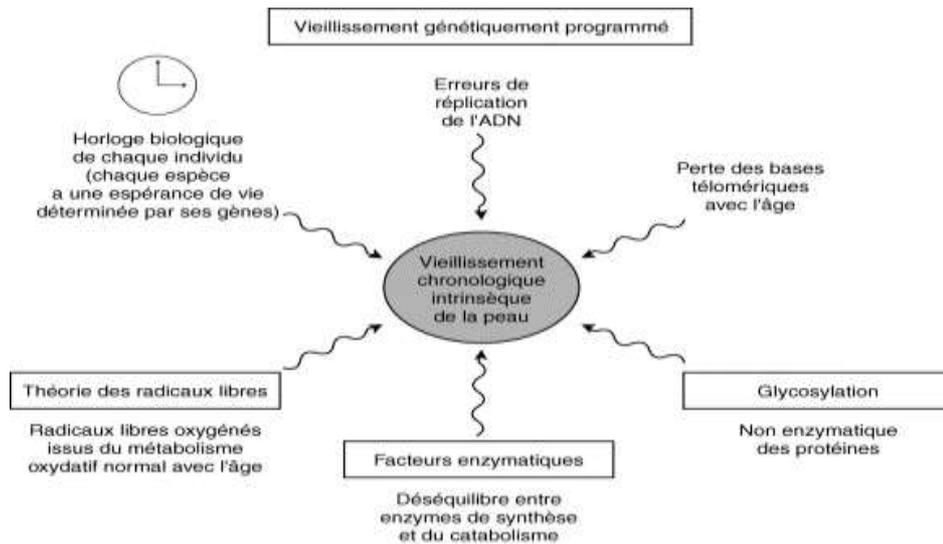


Figure 2 : Mécanismes du vieillissement cutané intrinsèque (10)

### 1.1.2. VIEILLISSEMENT EXTRINSEQUE

Parallèlement à ce vieillissement intrinsèque qui touche chacun d'entre nous quelque soit notre mode de vie, cohabite le vieillissement extrinsèque qui est grandement influencé par nos habitudes de vie. Aux agressions extérieures correspondent les facteurs environnementaux (soleil, pollution) mais aussi les atteintes que notre corps subit tout au long de sa vie (tabac, alcool, stress). L'exposition à ces agressions peut être plus ou moins maîtrisée par l'Homme.

#### Action du soleil sur le vieillissement facial

Le soleil a indéniablement des effets bénéfiques sur l'organisme. On peut citer ses bienfaits thérapeutiques dans la dermatite atopique, le psoriasis ou encore l'ictère néonatal mais aussi antirachitique car il permet la synthèse finale de la vitamine D3 et psychologiques positifs dans les états dépressifs saisonniers.

En revanche, le soleil est un gigantesque émetteur de rayonnements nocifs pour la peau soumise, dès lors, à l'héliodermie c'est-à-dire au vieillissement actinique, photo-induit. Le rayonnement solaire :

Le soleil émet des radiations électromagnétiques représentées par un spectre continu qui s'étend des rayons cosmiques aux ondes radios. Filtrés par l'atmosphère, deux tiers de ces rayonnements parviennent jusqu'à la Terre. Les rayons cosmiques, gamma, X et UV C n'atteignent pas sa surface.

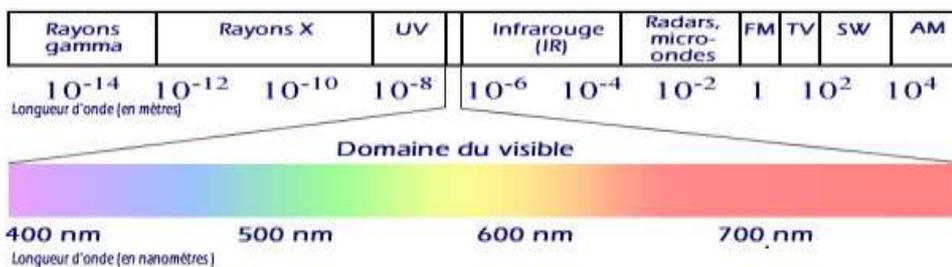


Figure 3 : Spectre électromagnétique solaire

Le spectre de la lumière visible perçu par l'œil humain se concentre entre 380 et 700 nanomètres, aux limites supérieure et inférieure des rayons ultraviolets (UV) et infrarouges (IR) respectivement.

On sait que l'énergie des radiations est inversement proportionnelle à leur longueur d'onde. Parmi les rayons qui parviennent jusqu'à l'Homme, ce sont donc les UV qui seront responsables des interactions peau-lumière.

On distingue trois types d'UV :

- les UV A, peu énergétiques, courts (320 à 340 nm) et longs (340 à 400 nm) ;
- les UV B, plus énergétiques (280 à 320 nm) mais filtrés par le verre ;
- les UV C, très énergétiques (100 à 280 nm) et heureusement arrêtés par la couche d'ozone.

Par ailleurs, les rayons lumineux sont, eux-mêmes, fonctions de l'environnement :

- les saisons, la latitude, l'heure et l'altitude modifient le rayonnement direct. En effet, l'atmosphère nous protège en absorbant une part des rayons UV B, seulement cette part est diminuée en été, en milieu de journée lorsque le soleil est au zénith et en altitude, en montagne par exemple avec une augmentation de 4% d'UV B tous les 300 mètres ;
- la composition de l'air (poussières, gouttelettes d'eau, nuages, molécules de l'atmosphère) aura un impact sur la diffusion du rayonnement lumineux et donc sur sa composition ;
- enfin la nature du sol sur lequel reflète la lumière n'est pas négligeable. L'herbe ne réfléchit que 3% des rayons, l'eau 5%, le sable 20% et la neige 80%.

Au total l'Homme est exposé, en proportions variables, à l'énergie lumineuse des rayons UV B et UV A (10%), à la lumière visible (40%) et aux rayons IR (50%) dont les conséquences sur le vieillissement cutané seront cumulatives.

La pénétration du rayonnement solaire dépend à la fois de sa longueur d'onde et de la barrière cutanée. La barrière cornée constitue l'un des systèmes de défenses naturelles de l'Homme. En effet, la couche cornée va empêcher la pénétration des rayons du soleil en réfléchissant une partie des photons du spectre visible et infrarouge par ses filaments de kératine et en absorbant 70% des UV B grâce à ses lipides de surface contenus dans le sébum, à l'acide urocanique présent dans la sueur et aux acides aminés de la kératine. Les pigments mélaniques (phaémélanines et eumélanines) contenus dans les couches de l'épiderme filtrent aussi les rayons visibles, 20% des UV B et 60% des UV A : ces pigments sont donc une seconde protection naturelle de l'organisme humain. Seuls 10% des UV B, 40% des UV A et 20 à 30% du visible atteignent le derme. Les rayons IR, les moins énergétiques, parviennent jusqu'à l'hypoderme et entraînent une sensation de chaleur.(11)

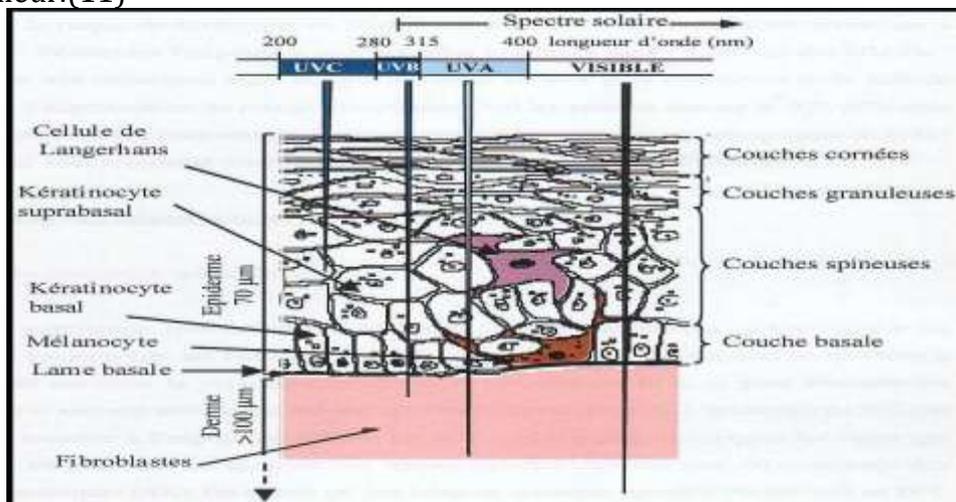
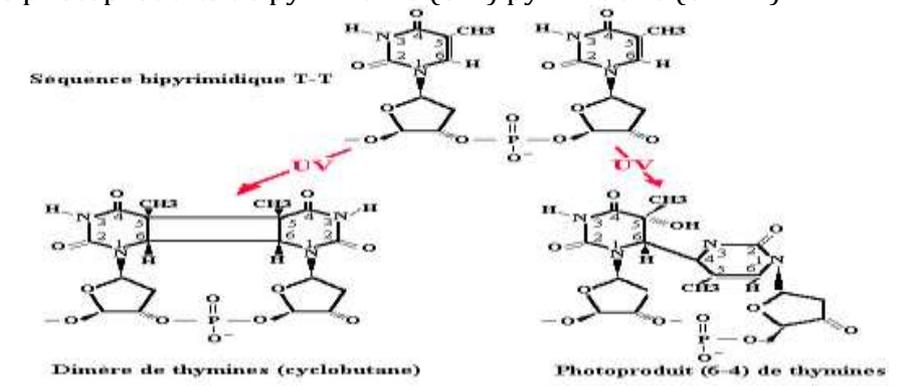


Figure 4 : Pénétration des rayons solaires dans le tissu cutané

Les UV A et UV B sont tous deux impliqués dans les phénomènes d'héliodermie et de photocarcinogénèse. Ils possèdent, cependant, des modes d'action différents : les UV B altèrent directement les structures de l'organisme alors que les UV A produisent des espèces oxygénées réactives (EOR) intermédiaires responsables des dommages occasionnés.

**- Les ultraviolets de type B :**

Ils détériorent l'ADN, l'ARN et les protéines. Les UV B émettent des photons dont l'énergie est absorbée par les bases de l'ADN. Cette énergie provoque la formation d'une liaison covalente entre deux pyrimidines adjacentes d'un même brin conduisant à un dimère de pyrimidine. Il s'établit alors soit deux liaisons entre les carbones C5 et C6 de deux bases pyrimidiques : par exemple TT, TC, CT ou CC ; soit une seule liaison entre les carbones C6 et C4 le plus souvent sur les sites TC, parfois TT ou CC. Les deux principaux types de photo-dommages générés sont : les dimères cyclobutyliques de pyrimidines (CPD) et les photoproduits de pyrimidine (6-4) pyrimidone (6-4PP).



**Figure 5 : Effets des UV B sur les bases azotées (12)**

On obtient une importante distorsion de la double-hélice avec de fortes courbures de l'ADN. Ces déformations se répercutent sur la réplication, la transcription et la fixation des protéines à l'ADN. Il est connu que ces dommages ont un potentiel mutagène très élevé et mènent aux mutations de nucléotides C->T et CC->TT. Ce sont principalement ces mutations qui sont responsables des cancers de la peau non-mélanocytiques.

Les UV, en particulier les UV B mais aussi les UV A, lèsent également le système immunitaire cutané par photo-immunosuppression et engendrent :

- une diminution des cellules de Langerhans, cible principale des UV, ceux-ci inhibant leur pouvoir de présentation de l'antigène et leur capacité de stimuler des lymphocytes T (LT) allogéniques,
- une diminution des lymphocytes T circulants,
- une augmentation de synthèse de cytokines immunosuppressives, en particulier l'IL 10 et une diminution de la libération des cytokines immunoactivatrices par les kératinocytes, tel que l'IL 12
- une induction de la production de LT régulateurs (13), tout ceci conduisant à une susceptibilité accrue aux infections, une augmentation de fréquence des cancers cutanés, une réponse atténuée aux vaccinations, une diminution des réactions d'hypersensibilité de contact.(14)

Les lipides de la peau contenant au moins deux doubles liaisons conjuguées absorbent directement les rayons UV B comme la provitamine D3 (7-dihydrocholestérol). Sa photolyse au niveau épidermique la transforme en pré-vitamine D3 dont l'isomère actif est la vitamine D3. Au niveau cutané, la vitamine D entraîne une diminution de la prolifération des kératinocytes souches indifférenciés et proliférants et une stimulation des kératinocytes quiescents en transit vers la différenciation. La vitamine D et ses analogues ont un effet immunosuppresseur sur les cellules immunocompétentes qui expriment le récepteur à la vitamine D (VDR), en particulier les cellules de Langerhans

et les lymphocytes T et la vitamine D entraîne une inhibition de la prolifération des fibroblastes, une inhibition des dépôts de collagène, avec augmentation de l'activité de la collagénase. Enfin la vitamine D et ses analogues de synthèse altèrent la perméabilité épidermique en augmentant la perte transépidermique en eau. D'autre part, la vitamine D accélère le turnover des cellules du stratum corneum par le biais d'une kératinisation prématurée.(15)

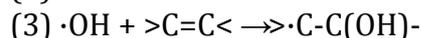
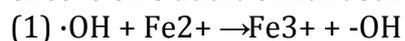
#### - Les ultraviolets de type A :

Ils forment des espèces réactives de l'oxygène (EOR) à l'origine des dégâts attribués aux UV A.

Les EOR sont produits continuellement dans notre corps soit par des réductions monoélectroniques de l'oxygène qui génère alors des radicaux libres comme l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ) ou le radical hydroxyle ( $\cdot OH$ ), soit par des mécanismes non radicalaires qui forment le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) ou l'oxygène singulet ( $^1O_2$ ). (16)

Il est important de noter le rôle de second messager que les radicaux superoxydes peuvent jouer au niveau des mécanismes de signalisation cellulaire. Ils sont ainsi impliqués dans les phénomènes d'apoptose (mort cellulaire programmée), dans la prolifération des cellules musculaires lisses, dans l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales, ou bien encore dans l'agrégation plaquettaire. De plus, les radicaux  $O_2^-$  sont capables de modifier l'activité enzymatique de tyrosine kinases et de sérine/thréonine kinases conduisant en aval à activer des facteurs de transcription. Mis à part leur rôle physiologique, ces EOR sont douées d'une forte toxicité responsable, en partie du vieillissement de par les réactions de photosensibilisation et de photo-oxydation qu'ils engendrent.

En raison de leur extrême réactivité, les radicaux hydroxyles ( $OH\cdot$ ) sont les EOR les plus toxiques. Puissants agents oxydants, ils s'attaquent à la plupart des molécules organiques et inorganiques présentes dans les cellules, parmi lesquelles l'ADN, les protéines, les lipides, les acides aminés, les sucres et les métaux. Ils agissent selon trois modes d'actions : en arrachant soit un électron (1) soit un atome d'hydrogène (2) ou encore en s'additionnant sur les doubles liaisons (3).



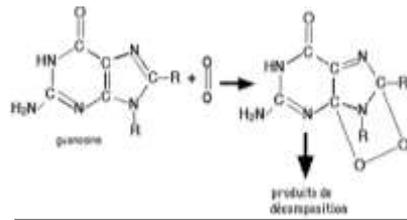
Par exemple, dans le cas de l'ADN, le radical hydroxyle réagit avec les bases en s'additionnant sur les doubles liaisons. Le radical hydroxyle peut également réagir avec les acides gras polyinsaturés des phospholipides membranaires et des lipoprotéines, initiant ainsi des chaînes de peroxydation lipidique. De même, les acides aminés constitutifs des protéines sont très sensibles à l'attaque des radicaux hydroxyles. En outre, lorsqu'une protéine possède une fonction enzymatique, les radicaux hydroxyles sont susceptibles d'inactiver, tout au moins en partie, le site actif.

Paradoxalement, les radicaux superoxydes  $O_2^-$  sont peu réactifs vis-à-vis des molécules biologiques (acides nucléiques, protéines, lipides...) et les cibles privilégiées de  $O_2^-$  sont peu nombreuses : on peut citer les superoxydes dismutases (SOD), les ions  $Fe^{3+}$  ou encore l'ascorbate. Toutefois, ces derniers demeurent des espèces potentiellement toxiques via leurs réactions avec le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et le monoxyde d'azote ( $NO\cdot$ ), générant respectivement des radicaux  $OH\cdot$  et des peroxydinitrites ( $ONOO^-$ ). Ces deux espèces sont particulièrement réactives vis-à-vis des cibles biologiques. Enfin, la dismutation sous l'action de l'enzyme SOD des  $O_2^-$  conduit à la formation de peroxyde d'hydrogène.

Le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) cause d'importants dommages cellulaires à concentration relativement faible. Du fait de sa forte solubilité dans l'eau, il pénètre facilement les membranes biologiques, entraînant la dégradation des protéines, la

libération de fer, l'inactivation d'enzymes et l'oxydation de l'ADN, de lipides ou encore de thiols.

Quant à l'oxygène singulet (1O<sub>2</sub>), il résulte directement de l'action photochimique des rayons ultraviolets sur le dioxygène. Très instable, l'oxygène singulet est capable d'oxyder, sans catalyse, diverses molécules biologiquement importantes. Parmi les nucléosides, il oxyde quasi exclusivement les dérivés de la guanosine, produisant le biomarqueur de stress oxydant, la 8-oxo-7,8-dihydro-2'-désoxyguanosine. En attaquant les lipides non saturés, il participe aussi au processus de peroxydation lipidique, le cholestérol réagit avec l'oxygène singulet en formant un endoperoxyde qui se rompt et devient un hydroperoxyde. Enfin l'oxygène singulet applique ses propriétés biodestructrices sur les aminoacides, en particulier sur l'histidine et l'acide ascorbique.



**Cible membranaire :** les doubles liaisons des acides gras polyinsaturés qui constituent les membranes cellulaires se rompent sous l'action des EOR en libérant des radicaux libres, c'est la lipoperoxydation. Elle va altérer les structures et fonctionnalités des membranes biologiques (membranes cytoplasmiques et des organites) et des autres éléments contenant des lipides, en modifiant les potentiels et transports transmembranaires, les flux ioniques, en inactivant des récepteurs et en dérégulant des systèmes messagers. Les protéines de l'ensemble membranaire sont à leur tour touchées par la peroxydation et lorsqu'un niveau élevé de peroxydation est atteint, certaines protéines (heat-shock-proteins, hème-oxygénase, ferritine) sont activées dans le but de neutraliser les radicaux libres formés.

Les lipides peroxydés formés sont très instables et se décomposent spontanément en dérivés aldéhydiques dont le dialdéhyde malonique (DMA) et le 4-hydroxynonanal (HNE). Ces composés sont très cytotoxiques et mutagènes en raison de leur facilité à former des liaisons stables avec des groupes amines des protéines, les bases azotées des acides nucléiques de l'ADN et le groupe thiol des glutathions.

**Cible protéique :** les protéines sont aussi la cible des ERO, en particulier certains acides aminés comme la cystéine, la méthionine et la tyrosine. Cette oxydation joue un rôle dans la maturation et dans la signalisation mais peut aussi conduire à une toxicité cellulaire. Les protéines modifiées par oxydation voient leur configuration spatiale altérée, elles perdent leurs propriétés biologiques, s'agrègent et deviennent beaucoup plus sensibles à l'action destructrice des protéases et notamment du protéasome. Une oxydation plus franche des protéines peut conduire à leur carbonylation et à leur dénaturation. D'ailleurs les protéines carbonylées constituent le marqueur le plus utilisé pour mettre en évidence l'oxydation des protéines au cours du vieillissement : elles s'accumulent au niveau des fibroblastes, mais aussi d'autres types cellulaires, de façon exponentielle avec l'âge. Les protéines oxydées deviennent aussi très hydrophobes, soit par suppression de groupements amines ionisables, soit par extériorisation des zones hydrophobes. Elles vont alors former des amas anormaux associés aux lipides sous le terme de lipofuscines.

On peut aussi citer l'exemple de la protéine p53, antioncogène indispensable à la survie cellulaire. Elle représente un point de contrôle majeur dans la répllication de l'ADN autorisant ou non le passage de la cellule en phase S de l'interphase. Les EOR vont oxyder ses groupements thiols, sa conformation dans l'espace va changer et ses points

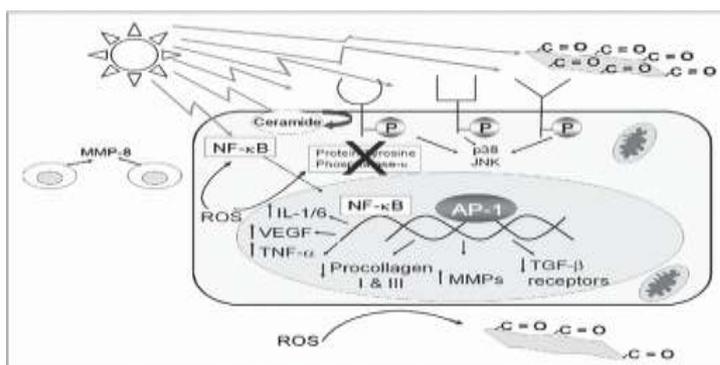
de contact avec l'ADN alors ne sont plus accessibles. P53 ne fixe plus correctement l'ADN et devient inactive. Ne pouvant plus exercer ses effets régulateurs sur la réplication de l'ADN, les mutations vont s'accumuler.

Cible enzymatiques : l'oxydation des acides aminés soufrés entraîne une perte des groupements thiols (SH). Les enzymes antioxydantes sont la cible des processus d'oxydation générés par les irradiations solaires car elles contiennent très souvent ces groupements thiols. Les systèmes de défense antioxydante deviennent alors défaillants et ne peuvent plus compenser l'action excessive des EOR.

Cibles macromoléculaires : des macromolécules cutanées se comportent comme chromophores et absorbent les rayons ultraviolets, notamment l'élastine et le collagène, la desmosine et l'isodesmosine. L'exposition chronique aux UV A augmente la fraction insoluble du collagène participant au photovieillessement. Elle transforme aussi l'élastine par accumulation d'un produit de glycoxylation des protéines tissulaires, la Ncarboxyméthyllysine, intervenant dans l'hyperplasie des fibres élastiques au cours du phénomène d'élastose solaire.

L'irradiation UV des fibroblastes et des kératinocytes induit une auto-activation de récepteurs membranaires de cytokines et de facteurs de croissance qui via les tyrosines kinases et la voie de signalisation cellulaire des MAPKinases vont stimuler l'expression et l'activation du facteur de transcription AP-1. Ainsi, l'activation d'AP-1, plus marquée que dans le vieillissement lié à l'âge, favorise à la fois une baisse de la synthèse du collagène de type 1 et l'hyperexpression de plusieurs métalloprotéinases matricielles (MMP) : MMP-1 (collagénase-1), MMP-3 (stromélysine- 1), MMP-9 (gélatinase B) impliquées dans la dégradation des fibres collagènes et élastiques (17). Les MMP dont il existe quatorze variétés infiltrent précocement la peau dans le photovieillessement, conduisant à une destruction du collagène surtout, mais aussi de l'élastine, des protéoglycanes et de la laminine. L'équilibre normal entre les MMP et leurs inhibiteurs est ainsi déplacé vers l'augmentation des MMP. (18)

Les espèces réactives de l'oxygène modifient aussi le programme génétique des fibroblastes en induisant une augmentation de l'expression du gène de l'élastine, responsable de l'élastose actinique. La sensibilité des fibroblastes aux signaux de transduction des facteurs de croissance tels que le TGF-béta kératinocytaire est diminuée, d'où la diminution de la capacité de division de ces fibroblastes.



**Figure 6 : Mécanismes of skin photoageing(19)**

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO ou ROS) générées par le métabolisme aérobie et après irradiation par les UV activent le facteur de transcription NF-kappaB, qui induit l'expression de cytokines proinflammatoires. Les ERO

inhibent l'enzyme tyrosine-phosphatase menant à l'activation du récepteur et donc au signalement intracellulaire à travers les MAP kinases, p38 et JNK. Cela va activer la transcription nucléaire du complexe AP-1. Cela va accroître la transcription des MMP et inhiber l'expression des gènes codant pour les procollagènes 1 et 3 et les récepteurs au TGF-b, ayant pour conséquence finale une diminution du renouvellement de la matrice du derme. Les neutrophiles sont recrutés par activation du NF-kappaB libérant des MMP-8 qui accentuent la dégradation de la matrice. Enfin les ERO induisent la formation de groupes carbonyles (C=O) et l'accumulation de protéines oxydées. De par leur réactivité et leurs cibles, les ERO ont été incriminées dans la pathogénie d'un

grand nombre de pathologies comme le cancer, les maladies cardiovasculaires, les maladies dégénératives et le diabète. Notons que ces pathologies sont intimement associées au vieillissement.

#### **Action du tabac sur le vieillissement facial**

Le tabac est un important facteur environnemental impliqué dans le vieillissement cutané, il majore en particulier le photovieillissement. Outre le teint cireux et jaunâtre, l'aspect flasque et ridé des fumeurs, le tabac a de nombreux effets :

- la fumée déshydrate le stratum corneum expliquant en partie la diminution de l'épaisseur de la couche cornée.
- il altère la vascularisation de la peau, d'abord de façon transitoire : la consommation de tabac s'en suit directement d'une diminution du flux sanguin, majorée par l'augmentation de la vasopressine ; puis permanente : le tabac libère des thiocyanates et augmente le taux de carboxyhémoglobine à l'origine d'une ischémie relative du derme, la cicatrisation est fortement retardée.
- il représente une source importante de radicaux libres, les goudrons du benzopyrène ont une toxicité directe sur l'ADN des cellules de la peau et les autres composants chimiques (monoxyde de carbone, aldéhydes, phénols, nicotine et autres substances toxiques) qui émanent également de la fumée sont pro-oxydants et inflammatoires. Le stress oxydatif tabagique favorise la prolifération d'ions superoxydes par les polynucléaires neutrophiles et l'induction des MMP.
- il augmente exagérément les élastases sériques et diminue l'alpha-1-anti-trypsinase : les fibres élastiques sont alors dégradées et d'autres fibres élastiques, dystrophiques, sont nouvellement synthétisées. Il apparaît une élastine plus épaisse et plus fragmentée, présente dans les dermes moyen et profond : l'élastose tabagique vient donc s'ajouter à l'élastose actinique qui elle, se manifeste dans le derme superficiel.
- les composés aldéhydiques participent à la réticulation des collagènes qui se traduit par des rides profondes et marquées.
- il possède un effet hyperœstrogène relatif : il majore l'hydroxylation des estrogènes, augmentent la production locale d'androgènes et bloquent l'activité des aromatasés. On assiste à une ménopause précoce chez les fumeuses.

Au total, la peau vieillie prématurément, elle se dessèche et s'atrophie. Le nombre de rides faciales est proportionnel au nombre de paquets-années de cigarettes fumées, particulièrement en ce qui concerne les rides radiaires péribuccales et dans la région du canthus externe.(20)

#### **Action de l'alcool et de la nutrition sur le vieillissement facial**

La prise régulière d'alcool provoque une carence d'absorption ainsi que des troubles vasculaires et des anomalies de la coagulation. On voit ainsi se développer, même chez des sujets jeunes, les imperfections cutanées qui sont le lot des personnes âgées : angiomes stellaires, télangiectasies, purpura, rhinophyma.

En ce qui concerne les apports nutritionnels, la peau « se nourrit » principalement de vitamines, oligoéléments et acides gras essentiels que lui apporte un régime alimentaire équilibré. Les vitamines A, C, E, K et caroténoïdes sont indispensables à la lutte contre le vieillissement grâce à leur action antioxydante sur les radicaux libres. Les oligoéléments zinc, cuivre, sélénium, manganèse et silicium, possèdent un rôle structural et antioxydant notamment comme cofacteurs d'enzymes antioxydantes. L'excès de glucose, en revanche, est néfaste au long terme par formation de complexes glyqués, comme dans le cas du diabète (21). Enfin les acides gras essentiels des familles oméga-3 et oméga-6, soient les acides linoléiques et gamma-linoléniques, sont les constituants des phospholipides membranaires. Ils participent à la fonction « barrière » de la peau et au maintien de son hydratation et sont précurseurs de prostaglandines qui interviennent

dans la kératinisation et les phénomènes immunitaires. Les carences alimentaires en ces différents éléments seront un accélérateur inévitable du vieillissement de la peau.(22)

#### **Action du stress, de la pollution et des médicaments sur le vieillissement facial**

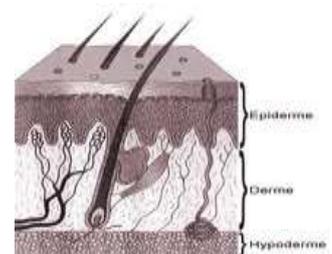
Bien que les mécanismes exacts qui sous-tendent les effets du stress sur le vieillissement sont encore largement inconnus, il est admis que le stress participe au vieillissement en agissant sur le niveau d'oxydation des molécules biologiques et sur la longueur des télomères : l'activité de la télomérase diminue lorsque l'organisme est soumis à un stress psychologique permanent et de longue durée.(23,24)

Le vent, le froid, la pollution industrielle, urbaine et agricole perturbent l'hydratation cutanée avec une augmentation de la perte transépidermique de l'eau. Ils modifient le film hydrolipidique, la couche cornée perd en souplesse et l'efficacité de la barrière cutanée est diminuée. La couche d'ozone protège des irradiations solaires UV au niveau de la stratosphère. En revanche, dans la troposphère, l'ozone est un des polluants les plus oxydants, ils forment les « smogs » ou brouillards urbains. L'ozone est généré par l'action des rayonnements solaires sur le monoxyde et le dioxyde d'azote et sur les hydrocarbures des gaz d'échappement des automobiles. La pollution par l'ozone (O<sub>3</sub>) déclenche l'oxydation directe des lipides de la bicouche membranaire des cellules épidermiques, essentiellement les acides gras polyinsaturés. Il forme des radicaux libres ainsi que du malonalaldéhyde (MDA) dans l'épiderme superficiel incluant le stratum corneum. En plus de son activité de peroxydation, l'ozone est responsable d'une déplétion en vitamines E (alpha tocophérol) et C (acide ascorbique) antioxydantes.(25) Sans parler des traitements hormonaux et antibiotiques à l'origine d'une photosensibilisation de la peau au soleil. Certains médicaments ont des effets indésirables fragilisant la peau, c'est le cas des glucocorticoïdes au long court qui génèrent une atrophie cutanée ou encore des diurétiques et des dérivés de la vitamine A qui dessèchent la peau.

## 1.2. SIGNES DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ

### 1.2.1. SIGNES DU VIEILLISSEMENT CHRONOLOGIQUE

Le vieillissement cutané se traduit alors par des modifications anatomiques qui s'accroissent au fil des années : la peau paraît de plus en plus déshydratée, dépigmentée, sèche, moins dense, moins élastique puis moins tonique enfin flétrie. Epiderme aminci, jonction dermo-épidermique aplatie, derme et hypoderme atrophiés : le vieillissement cutané touche toutes les couches de la peau.



#### **Épiderme**

L'examen histologique confirme la sénescence de tous les constituants de la peau, sauf la couche cornée, faite de cellules mortes qui est plutôt épaissie. Le processus de desquamation est accéléré, la desquamation augmente de façon anarchique : la peau est rugueuse, elle perd de son éclat.

Le turn-over épidermique diminue de 50% entre 20 ans et 70 ans : les kératinocytes sont moins nombreux et moins cohérents entre-eux, les crêtes épidermiques disparaissent, l'épaisseur de l'épiderme tend à diminuer (6 à 7% tous les dix ans) : la peau s'affine, on peut percevoir les veines sur le visage des personnes âgées.

Le nombre de cellules de Langerhans diminue et s'accompagne d'une baisse de l'immunité à médiation cellulaire.

Les mélanocytes, responsables de la pigmentation mélanique et déjà peu prolifères, diminuent en nombre (10% tous les dix ans) et se répartissent de façon aléatoire. Leur morphologie apparaît de plus en plus hétérogène en taille et en distribution du pigment mélanique. Il en résulte une mauvaise protection vis-à-vis des radiations actiniques et l'apparition de taches hyper- ou hypo-pigmentées chez les peaux matures.

Avec l'âge, le film hydrolipidique de la couche cornée de l'homme demeure riche en lipides sébacés, malgré l'apport moindre de lipides épidermiques (surtout les céramides), contrairement à la femme chez qui, la sécrétion sébacée s'effondre : la peau devient sèche. A cela s'ajoute la perte d'activité des glandes sudoripares qui aggrave cette sécheresse.

#### **Jonction dermo-épidermique**

Ondulée au départ, elle perd progressivement son aspect sinueux, s'étire, s'aplanit et détermine un allongement de la peau. Cela est dû aux altérations des fibres élastiques du derme papillaire et à des modifications de la jonction elle-même. Chez le sujet jeune, les fibres élastiques oxytalanes, microfibrilles les plus fines et superficielles, en candélabre, connectées vers les couches plus profondes du derme à des fibres arciformes, les fibres élaunines un peu plus grosses et aussi verticales à la jonction derme papillaire et réticulaire, forment un réseau tridimensionnel qui constitue l'armature des papilles dermiques. Au cours du vieillissement cutané, ces fibres oxytalanes et élaunines s'effilochent et perdent leur orientation, d'où l'affaissement de la jonction dermo-épidermique qui n'est plus maintenue. (26,27)

De plus, les intégrines, récepteurs hétérodimères transmembranaires situés dans les kératinocytes basaux diminuent. Il en résulte une altération et une faiblesse des hémidesmosomes et une diminution de la laminine 5 qui compose la lamina lucida. Le collagène de type 4 diminue également, d'où un amincissement de la lamina densa et des altérations des plaques d'ancrage, le collagène de type 7 diminue aussi, d'où une diminution et une faiblesse des fibrilles d'ancrage.

Ces atteintes de la jonction dermo-épidermiques aboutissent à la perte de connexion entre le derme et l'épiderme expliquant les ridules et plus tard les plis visibles de cette peau qui ressemble à un vêtement trop grand.



**Figure 7 : Peau atrophique plissée (28)**

#### **Derme**

Le derme est le siège de modifications histologiques et biochimiques intenses au cours du vieillissement. Les fibroblastes diminuent en nombre et en taille. Leur capacité de prolifération et de synthèse se détériore par diminution de la réponse aux facteurs de croissance (IL-1 et EGF) et augmentation de la sensibilité aux inhibiteurs de croissance (TNF-alpha). Le métabolisme des fibroblastes est affaibli de façon telle que les protéines de la matrice extracellulaire qu'ils génèrent (collagènes, élastine, protéoglycanes) sont insuffisantes en quantité et de mauvaise qualité.

En effet la matrice extracellulaire est moins fluide moins hydratante. Les protéoglycanes et les glycoprotéines de structure sont modifiées, l'acide hyaluronique, dont les propriétés hygroscopiques donc viscoélastiques sont fondamentales, diminue considérablement.

Les faisceaux de collagène se dissocient, s'amincissent, deviennent graciles. Les fibres se désorganisent et tendent à s'orienter parallèlement à la surface du derme papillaire.

Leur extensibilité diminue, leur résistance à la traction augmente et leur pouvoir hydratant diminue.(29)

### Hypoderme

Les modifications structurales du collagène et des protéoglycanes atteignent l'hypoderme. Il existe une atrophie cutanée au niveau de l'ensemble du visage et une accumulation de graisse au niveau de la paupière inférieure donnant un aspect de poche.

#### 1.2.2. SIGNES DU VIEILLISSEMENT HÉLIODERMIQUE

Le visage est une zone photo-exposée : à ce niveau, les deux processus, déterminisme génétique et facteurs extrinsèques agissent de façon simultanée. Malgré cette mixité de causes, des chercheurs ont pu mettre en évidence les particularités du vieillissement actinique en comparant, par exemple, les parties du corps habituellement couvertes comme l'intérieur des bras à celles du visage.

La capacité de la peau à se protéger du soleil en synthétisant des mélanines définit le capital soleil. On sait que ce capital soleil n'est pas le même pour tous les individus et varie beaucoup en fonction des phototypes tels qu'ils ont été définis par Fitzpatrick puis plus tard par Jeanmougin qui associa à la carnation certains caractères phénotypiques.

Phototype	Cheveux	Carnation	Taches de rousseur	Tendance aux coups de soleil	Bronzage
I	Roux	Laitéuse	+++	Constante +++	Non
II	Blonds	Clare	++	Constante ++	Hâle léger
III	Châtains	Clare	+	Fréquente	Hâle clair
IV	Bruns	Mate	0	Rare	Foncé
V	Très bruns	Mate	0	Exceptionnelle	Très foncé
VI	Noirs	Noire	0	Jamais	Noir

**Figure 8 : Phototypes et capital solaire (30)**

Ainsi la peau des sujets au phototype clair, blonds et surtout roux, vieillit beaucoup plus rapidement que celle des sujets qui ont une peau mate ou foncée. Chez le sujet noir, les mélanosomes sont de plus grande taille, isolés et répartis sur toute la hauteur de l'épiderme jusqu'à l'intérieur de la couche cornée alors que chez le sujet blanc ils sont de plus petite taille, souvent groupés et ils ne sont retrouvés que dans les couches profondes de l'épiderme. Par ailleurs, le phénotype « peau claire » est sous la dépendance du gène MC1R qui code pour le récepteur à la MSH. Chez les sujets à phototype élevé, l'activation de MC1R après exposition UV conduit à la synthèse d'eumélanine, photoprotectrice. Chez les sujets roux un allèle non fonctionnel est responsable de la faible capacité au bronzage et à la photoprotection naturelle. (31) L'intensité et la durée des expositions solaires conditionnent aussi le photovieillissement et celui-ci débute dès l'enfance, période de grande vulnérabilité, car les dégâts propagés par les rayons ultraviolets sont cumulatifs.

### Épiderme

À ce niveau, l'irradiation UV B, compte tenu de sa longueur d'onde, est principalement responsable des évolutions produites. Au cours du photovieillissement, l'épaisseur de l'épiderme est augmentée avant de s'amincir aux stades ultimes, des zones atrophiques alternent avec des zones acanthosiques.

D'abord les kératinocytes augmentent en nombre, leur forme change et empêche leur adhérence avec les kératinocytes voisins. Ils se retrouvent dans les couches profondes

de l'épiderme et non plus en surface et des cellules *sunburns*, correspondant à des kératinocytes en apoptose, apparaissent. Les cornéocytes s'accumulent et ne sont plus cohérent entre-eux, une xérose parfois prurigineuse est perceptible. Le visage, les oreilles et le cuir chevelu chez les chauves sont le lieu de naissance de plaques squameuses plus ou moins surélevées et colorées, symptômes d'une kératose actinique sénile ou solaire, non négligeable car d'évolution cancéreuse.



Ensuite les mélanocytes se distribuent de façon irrégulière le long de la membrane basale de l'épiderme. Outre leur répartition, leur taille et leur dendricité sont aussi anormales, leur fonction de mélanisation semble perturbée. On observe des troubles de la pigmentation : éphélides et lentigos actiniques.

**Figure 9 : Lentigo actinique**

Puis les cellules de Langerhans se transforment et perdent leur capacité à capturer des exo-antigènes. L'immunité à médiation cellulaire est atteinte, expliquant la survenue plus fréquente de zones chez les personnes âgées.(32)

Enfin les cellules de Merkel, mécanorécepteurs sensibles au toucher, qui migrent de la couche épineuse vers la couche cornée et la disparition des corpuscules de Meissner entraînent une perte des sensations tactiles et de sensibilité à la pression.

#### Derme

Les rayons UV A sont ici les principaux acteurs des modifications. Moins énergétiques, ils pénètrent plus profondément dans la peau et touchent, en premier lieu, les fibres élastiques du derme superficiel : on parle d'élastose solaire, c'est-à-dire de dystrophie du tissu élastique. On observe une hyperplasie des fibres élastiques et des dépôts de microfibrilles qui leur confèrent en microscopie électronique un aspect tigré caractéristique. Les fibres élastosiques sont plus épaisses, fragmentées, s'enchevêtrent et le rapport desmosine/hydroxyproline qu'elles contiennent est quatre fois supérieur à la normale. De plus, normalement orientées perpendiculairement à la surface de la peau, elles s'orientent, sous l'effet des UV A, de façon parallèle à la surface. Seule une mince bande sous-épidermique, l'espace de Grenz, est respectée. Dans la partie supérieure du derme réticulaire, les fibroblastes, dont les capacités prolifératives sont fortement accrues, forment de gros amas d'élastine amorphe et granuleuse qui donnent cet aspect jaunâtre à la peau : elle est dite citréine.(33)

Au cou, sur les faces latérales et le décolleté, la peau est plutôt amincie, avec l'apparence très inesthétique d'érythroïse interfolliculaire du cou ne respectant que le losange situé à l'ombre du menton. La peau est atrophique, rouge par augmentation de la visibilité du réseau vasculaire, et les follicules pilo-sébacés forment de petites élevures blanches en relief sur le fond rouge donnant un aspect de « chair de poule ». Sur la nuque, la peau est plutôt épaissie, parcourue de rides profondes entrecroisées : c'est la nuque losangique, ou nuque rhomboïdale.



**Figure 10 : Érythroïse interfolliculaire du cou et nuque rhomboïdale (34)**

Le derme moyen et profond est moins altéré mais on remarque une dégénérescence des fibres de collagène. Les fibres de collagène matures insolubles diminuent, alors que les fibres de collagènes solubles augmentent. Le collagène de type 3 augmente par rapport au collagène de type 1. Dans la phase précoce du photovieillessement, un infiltrat inflammatoire (mastocytes, polynucléaires neutrophiles) se constitue dans le derme

comportant des métalloprotéinases telles que la stromélysine et la collagénase interstitielle à l'origine de la dégradation des fibres de collagène.(32)

La peau exposée a perdu ses propriétés biomécaniques, son élasticité et apparaît flasque et distendue.

Les macromolécules de la substance fondamentale du derme, protéoglycanes et glycosaminoglycanes, sont augmentées. Elles se déposent préférentiellement dans les zones élastosiques et leurs anomalies de structure expliquent qu'elles ne remplissent plus leur fonction d'hydratation, d'où l'aspect déshydraté de la peau.

Des comédons et des microkystes sont souvent présents, notamment dans les régions temporo-malaires, réalisant au maximum l'élastoïdose à kystes et comédons de Favre et Racouchot.



Figure 11 : Kystes et comédons de Favre-Racouchot (35)

Il n'y a pas augmentation de la sécrétion sébacée mais les modifications de texture liées à la perte d'élasticité expliquent cette rétention sébacée. Des adénomes sébacés dits séniles, mais qu'il faudrait qualifier de solaires parsèment, sous forme de petites papules à centre ombiliqué, les zones les plus séborrhéiques : front, nez, joues.



Figure 12 : Hyperplasies sébacées séniles

Les vaisseaux ont une paroi épaissie avec duplication de leur membrane basale quand l'héliodermie est peu importante. Au contraire lorsqu'elle le devient, les vaisseaux se raréfient et ont des parois amincies et des zones de dilatations focales. On parle de télangiectasie ou couperose présente sur les zones les plus insolées : dos du nez, joues, arcades sourcilières, houppe du menton.



Figure 13 : Couperose ou télangiectasie faciales

Et surtout il y a des **rides**, le marqueur le plus frappant et le plus redouté du vieillissement cutané pour les patients. D'abord simples ridules superficielles, elles se creusent au fil des années pour devenir de larges sillons profonds chez les personnes âgées, traduisant la perte progressive de l'élasticité de la peau. C'est un événement qui se met en place naturellement avec l'âge mais qui est accéléré par la libération des radicaux libres, c'est pourquoi le photovieillissement joue toujours un rôle important dans la genèse des rides qui siègent d'ailleurs en priorité sur les zones photo-exposées : le cou et le visage. Les rides sont la conséquence des phénomènes vus ci-dessus : épiderme aminci hyperkératosique, élastose actinique du derme, diminution du collagène avec l'âge et la carence oestrogénique. On note aussi que les retinacula cutis, fins et délicats chez le sujet jeune, ont tendance à se raccourcir et s'épaissir avec en leur sein des myofibroblastes. Ils attirent et maintiennent alors la peau en profondeur,

combinant leur action à celle de l'hypertonie musculaire sous-jacente, expliquant la permanence de certaines rides.

On classe généralement les rides en différents groupes :

- les rides d'expression : résultantes de la traction répétitive des muscles peauciers sur une peau de moins en moins tonique, elles sont perpendiculaires à la direction de ces muscles. Ce sont les rides frontales et glabellaires, rides des joues, rides de la patte d'oie, rides du sillon nasogénien ;

- les rides liées à l'atrophie cutanée : fines, multiples et correspondant à des plissements irréguliers qui sont en relief par rapport à la surface de la peau ;

- les rides de plissement : liées à la distension, la pesanteur et l'atrophie cutanée ou aux contraintes positionnelles nocturnes (plicatures frontales obliques du sommeil ou rides de l'oreiller). Elles se confondent avec les plis d'affaissement qui ne sont pas de véritables rides ;

- les rides liées à l'exposition chronique ultra-violette : plicatures profondes qui délimitent les amas d'élastose actinique. Le « plissé soleil » de la lèvre supérieure est un bon marqueur de l'excès de soleil pour la qualité de la peau.

Les rides peuvent aussi être gradées selon la classification de Glogau (36):

Type 1 (ou stade 0) : Petites ridules

Photovieillissement discret et débutant : petites anomalies pigmentaires (lentigos solaires), pas de kératoses, rides minimales, patient jeune (28 à 35 ans), pas de maquillage ou très peu pour ces discrètes altérations.

Type 2 (ou stade 1) : Rides d'expression

Photovieillissement débutant à modéré : lentigos solaires précoces et visibles, kératoses actiniques palpables mais non visibles, rides au sourire au niveau de la patte d'oie et en région péribuccale, patient de la quarantaine. Les femmes appliquent en général légèrement du fond de teint.

Type 3 (ou stade 2) : Rides permanentes

Photovieillissement évolué, lésions dyschromiques nettes, kératoses visibles, rides même au repos, patient de 50 ans ou plus. Les patientes appliquent beaucoup de fond de teint, le maquillage devient obligatoire.

Type 4 (ou stade 3) : Rides de tout type

Photovieillissement sévère, peau gris jaunâtre, cancers cutanés précoces, rides entrelacées partout, sans peau indemne, patient de 60 à 75 ans. Le maquillage n'est guère possible car il majore l'aspect craquelé.

## 2. VIEILLISSEMENT MUSCULO-APONÉVROTIQUE ET SQUELETTIQUE

Le vieillissement facial concerne la peau mais également l'architecture : le squelette et les tissus sous-cutanés : graisse, muscles et aponévroses. En effet le support musculo-adipeux sur lequel repose la peau donne au visage son galbe, sa plénitude et sa jeunesse, et actuellement, l'étude clinique de la volumétrie du visage est un élément important pour le choix de la technique correctrice.

Trois mécanismes sont en jeu :

- la ptose des parties molles ;
- les modifications volumétriques, l'atrophie des structures sous-cutanées et les modifications du squelette ;
- l'hypertonie musculaire.

## 2.1. PTOSE ET SYSTÈME MUSCULO-APONÉVROTIQUE

Au niveau de la face, le tissu sous-cutané est représenté par une couche musculoaponévrotique particulière appelée système musculoaponévrotique superficiel (SMAS). Sous ce terme générique, on retrouve selon les auteurs des structures différentes. Le SMAS (Figure 14) comprend au sens strict du terme le fascia parotidien dans la région faciale, le muscle platysma dans la région cervicale auquel il est attaché, le fascia temporal superficiel qui se poursuit dans la région temporale et le petit muscle risorius (inconstant) tendu du fascia superficiel du muscle masséter au modiolus.(37)



Figure 14 : SMAS

SMAS unissant le fascia parotidien en bas et le fascia temporal superficiel en haut sous lequel apparaît le fascia inominé. (37)

Le système musculoaponévrotique superficiel est composé d'éléments d'origine musculaire situés dans un même plan et formant une structure continue. On peut distinguer deux types de SMAS : - le type 1, un réseau de septums fibreux enveloppant des lobules de tissus graisseux, trouvé dans la partie postérieure de la face en arrière du sillon nasogénien, au niveau du front, recouvrant la parotide, les régions zygomatique et infra-orbitaire ;

- le type 2, un réseau de fibres collagènes et élastiques entremêlées à des fibres musculaires, trouvé en avant du sillon nasogénien au niveau des lèvres supérieures et inférieures.

Il ne faut pas confondre le SMAS avec les muscles peauciers de la face qui possèdent une insertion périostée profonde et une insertion cutanée superficielle, et qui vont donc traverser les tissus sous-cutanés au cours de leur trajet. Le SMAS, très dense à la partie latérale de la face (au niveau du fascia parotidien) s'affaiblit donc en avant de la parotide et est traversé par les muscles peauciers et le corps adipeux de la bouche, rendant son individualisation par la dissection très difficile. Au cours du vieillissement normal, il se produit un relâchement du SMAS, à l'exception du fascia parotidien qui reste assez adhérent à la glande. Le platysma se réduit chez le sujet âgé. Ce phénomène va faciliter la constitution de hernies graisseuses entre les muscles peauciers de la face, particulièrement entre les deux muscles zygomatiques et entre les deux muscles platysmas, qui aggravent la ptose cutanée.



Figure 15 : Cordes platysmales (38)

L'atrophie et la distension du SMAS vont mettre en évidence les cordes platysmales du cou.

## 2.2. VIEILLISSEMENT VOLUMÉTRIQUE

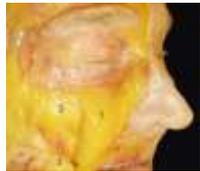
### 2.2.1. VIEILLISSEMENT DU TISSU GRAISSEUX

Les masses graisseuses de la face évoluent dans le sens de la régression ou au contraire de la surcharge.



L'involution graisseuse touche le front, le nez avec une jonction dorsum-glabelle qui s'affaisse, les tempes qui significativement se creusent, la zone périorbitaire qui va évoluer vers un aspect de squelettisation, la zone malaire en créant une vallée des larmes. Le territoire mandibulaire haut, le menton et la zone périorale perdent aussi du tissu graisseux.(39)

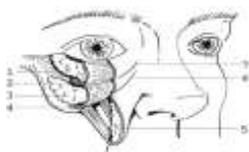
**Figure 16 : La pommette (40)**



Les différentes localisations adipeuses de la pommette sont représentées par le coussinet adipeux pré-malaire (1), la graisse de l'espace prézygomatique (2), et la partie antérieure du corps de la boule de Bichat (3) et son éventuel prolongement malaire.

La graisse de l'espace prézygomatique prend part à la constitution des poches malaïres. Avec l'âge, le ligament rétenseur de l'orbiculaire ou septum orbitomalaire, plus lâche que le ligament zygomaticocutané, se détend davantage. De plus, le coussinet adipeux pré-malaire sous-cutané, ptose lui aussi, et découvre ainsi la face antérieure de l'orbiculaire. Celui-ci, déhiscent, découvert à sa face antérieure, perd son rôle de contention de la graisse qui se situe à sa face profonde, et ce d'autant plus que le tissu cutané en regard a perdu ses capacités élastiques. Aussi, l'ensemble de la loge prézygomatique ptose, plus encore au niveau de son toit que de sa limite inférieure.

**Figures 17 et 18 : Évolution des différentes localisations adipeuses de la pommette (40)**



1 : protrusion de la portion rétroseptale du corps adipeux orbitaire. 2 : relâchement du septum orbitomalaire. 3 : ptose modérée de la graisse de l'espace prézygomatique. 4 : fixité du ligament zygomaticocutané. 5 : ptose et atrophie du coussinet adipeux pré-malaire. 6 : sillon médiojugal. 7 : pli palpébrojugal.



Il se forme ainsi un bourrelet musculocutané, au contenu adipeux : la poche malaire (4). À sa limite supérieure, se dessine le pli palpébrojugal (5), correspondant au septum orbitomalaire. Un sillon médiojugal (3), encore appelé vallée des larmes, apparaît dans le prolongement du pli naso-jugal (2), dessinant la limite inférieure de la poche malaire et correspondant au système ligamentaire zygomaticocutané.

Les tissus graisseux sous-cutanés jouent un rôle majeur dans l'évolution de l'aspect du sillon nasolabiogénien. En effet, lors du vieillissement, la ptose du système adipocutané superficiel de la pommette se heurte au sillon nasolabiogénien, zone de transition structurelle des tissus sous-cutanés et d'insertion musculocutanée du système musculaire releveur de la lèvre. Ce même sillon quant à lui, reste fixe. Ainsi retenus, les tissus mous forment un pli nasolabiogénien qui rend le sillon nasolabiogénien sous-jacent plus marqué.

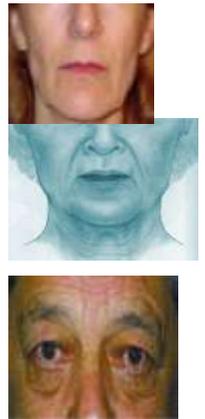
Le sillon labiomandibulaire et les bajoues ne sont pas visibles chez les sujets jeunes et minces, et tendent à être plus marqués au cours du vieillissement. Ce phénomène est la conséquence de plusieurs facteurs anatomiques. Tout d'abord, le sillon est dû à la présence, dans sa moitié supérieure, d'insertions cutanées du muscle déprimeur de l'angle de la bouche (depressor anguli oris) au bord antérieur de celui-ci. Dans sa moitié inférieure, c'est le ligament ostéocutané mandibulaire qui dessine le sillon. Ce sillon est aussi la zone frontière entre la joue (où la graisse sous-cutanée est importante), et la

région mentonnière (où elle est très pauvre). Lors du vieillissement, la graisse génienne ptose le long du sillon entraînant la constitution de la bajoue.

Ces plis nasolabiogéniens marqués, se prolongeant en plis labiomandibulaires, puis en plis d'amertume par abaissement des commissures labiales, donnent un air triste et vieilli au visage.

La surcharge graisseuse, favorisée par la diminution du métabolisme basal, se retrouve surtout au niveau du rebond mentonnier, dans la région sous-mentonnière et au niveau jugal, même chez les patients qui ne sont pas du tout en surcharge pondérale.

Au niveau des paupières, le septum (couche fibreuse qui sépare la graisse palpébrale sous-cutanée de la graisse orbitaire) devient déhiscent et laisse se constituer des hernies graisseuses qui forment les poches palpébrales. L'aponévrose du releveur de la paupière supérieure devient également déhiscente, ce qui favorise la constitution d'un ptosis dit involutif ou sénile. Il se produit une saillie de la partie latérale de l'arcade sourcilière due à la résorption du tissu adipeux sourcilier, l'apparition de rides frontoglabellaires et d'une ptose frontosourcilière. Tout cela abouti bien sûr à un vieillissement du regard.



## 2.2.2. VIEILLISSEMENT DES BASES OSSEUSES

### Expansion

Le squelette facial évolue avec le vieillissement. La partie supérieure de la face s'élargit et s'approfondit, sa projection augmente de 6%, le sinus frontal de 9 à 14% et la mandibule de 7%. On observe un développement de la proéminence de l'arcade supraorbitaire, les protubérances osseuses deviennent plus grossières et les bosses frontales proéminentes avec, chez l'homme, une augmentation de l'angle naso-frontal. Enfin, la projection et la forme du menton se modifient, avec pseudoprogнатisme par rotation mandibulaire entraînant un aspect de concavité générale du profil facial. En effet, le menton ressort et semble vouloir rejoindre la pointe du nez qui s'abaisse chez les personnes très âgées. Il n'y a donc pas diminution du volume osseux facial mais au contraire une expansion de la corticale externe.

### Déminéralisation, résorption osseuse et perte des dents

À cette expansion s'associe une déminéralisation. Les structures osseuses, du fait d'une déminéralisation progressive (accélérée par la ménopause), présentent une involution qui peut, en particulier chez les personnes très âgées, modifier l'apparence. Cette involution touche surtout les maxillaires. L'amincissement de l'os alvéolaire peut conduire à la chute des dents. L'affinement de la partie supérieure du maxillaire supérieur aggrave le relâchement cutané et les rides labiales supérieures.

Les bases osseuses maxillaires et mandibulaires se composent de deux parties : l'os alvéolaire et l'os basal. L'os alvéolaire est la partie des os maxillaires et mandibulaires qui supporte les dents. Son existence est d'ailleurs liée à la présence de celles-ci sur les arcades dentaires puisqu'il se résorbe progressivement après leur disparition. Alors que l'os basal est la partie des os maxillaires et mandibulaires qui supporte l'os alvéolaire et beaucoup plus résistant sur les plans physiologique et fonctionnel.(41)



A : processus alvéolaire du maxillaire

B : os alvéolaire du mandibulaire

C : sinus maxillaire

**Figure 19 : Perte osseuse par chute des dents (41)**

La perte des dents entraîne immédiatement une résorption de l'os alvéolaire qui les soutenait. Cette résorption est plus rapide dans les mois qui suivent l'édentation et trois à quatre fois plus importante à la mandibule qu'au maxillaire.



**Figure 20 : Perte du soutien de la lèvre liée à l'édentement (41)**

### 2.3. HYPERTONIE MUSCULAIRE

#### 2.3.1. MÉCANISMES DU VIEILLISSEMENT MUSCULAIRE

Deux notions antagonistes décrivent le vieillissement des muscles faciaux :

- d'un côté, on admet que les muscles de la mimique s'allongent avec le temps. La correction du vieillissement nécessite alors une remise en tension musculaire ;
- de l'autre côté, la théorie du Face Recurve défend que le tonus de repos des muscles de la mimique augmente. Avec le temps leur raccourcissement chasserait vers la surface la graisse profonde. Dans ce cas, la toxine botulique préventive serait le traitement de choix. (42)

#### 2.3.2. SIGNES DU VIEILLISSEMENT MUSCULAIRE

Dans la partie supérieure du visage, il existe une hypertonie musculaire réactionnelle à l'atrophie et la fibrose musculaire. Cette hypertonie concerne :

- les muscles abaisseurs du front, particulièrement le muscle orbiculaire qui rétrécit les fentes palpébrales et abaisse les sourcils et les corrugators et le procérus, puissants abaisseurs ;
- le frontal, muscle releveur responsable de rides frontales transversales permanentes qui lutte contre la ptose du front et des sourcils et contre l'hypertonie du muscle orbiculaire.

Dans la partie basse du visage, l'hypertonie musculaire peut accentuer certains plis :

- abaissement des commissures labiales et accentuation des plis d'amertume par le muscle depressor anguli oris ;
- accentuation du pli labio-mentonnier et aspect en peau d'orange de la houppe du menton liée au muscle mentalis.

La contraction répétée des muscles de la face et du cou crée des rides plus ou moins profondes :

- les ridules fines, discrètes au début, puis groupées et multidirectionnelles ;
- les rides plus profondes : quand elles sont associées à une contracture musculaire, elles prennent le nom de rides d'expression, orientées perpendiculairement à l'axe du raccourcissement du muscle ;
- les sillons : lorsque la peau se relâche, ou lorsqu'il existe une ptose au-dessus d'une zone fixe, se créent les sillons (les sillons nasogéniens par exemple) ou les plis.

Les ridules répondent bien au relissage et aux injections de comblement superficielles.

Les rides d'expression sont le champ d'action de la toxine botulique.

Les sillons sans ptose sont traités par les produits de comblement, les plis par une remise en tension cutanée (lifting cervico-facial).

### 3. VIEILLISSEMENT MORPHOLOGIQUE ET TOPOGRAPHIQUE

#### 3.1. VIEILLISSEMENT MORPHOLOGIQUE

Il dépend de la forme du squelette, de la morphologie et des volumes de la face. On différenciera alors les types short face (face courte) et long face (face longue). Cette définition est squelettique.

L'importance des reliefs osseux, en particulier de la mandibule et du malaire, est un facteur important. Des « pommettes saillantes » retarderont l'effet de ptose. Au contraire, une hypomandibulie favorisera l'apparition précoce d'un relâchement du tiers inférieur cervico-facial. De même, au niveau des maxillaires, la fonte de l'os alvéolaire et la perte dentaire accentuent le vieillissement péribuccal.

Dans les « visages courts », les visages sont pleins et ptosés. Une remise en tension chirurgicale est le traitement de choix. Les « visages longs » vieillissent en se creusant. Ce sont les visages émaciés qui nécessitent une correction des volumes. La remise en tension est peu ou pas adaptée. Dans la majorité des cas, ces deux caractéristiques sont associées, nécessitant des traitements complémentaires. La troisième situation correspond aux « visages hyperkinétiques », traités essentiellement par la toxine botulique, associée parfois à un relissage cutané.

#### 3.2. VIEILLISSEMENT TOPOGRAPHIQUE

Le visage peut être séparé en trois parties :

- la partie supérieure, constituée du front, de la glabelle, des arcades sourcilières, des régions temporales et des paupières supérieures ;
- la partie moyenne, comprenant les paupières inférieures, la joue, elle-même décomposée en zone antérieure, moyenne et postérieure, et la lèvre supérieure ;
- la partie inférieure, composée de la lèvre inférieure, du menton, et des portions verticale et horizontale de la face antérieure du cou.

##### 3.2.1. VIEILLISSEMENT DU TIERS SUPÉRIEUR DU VISAGE

Les premiers signes du vieillissement apparaissent souvent au tiers supérieur du visage. Des rides surviennent au niveau du front et de la glabelle, des ridules au niveau de la région temporo-orbitaire (patte d'oie). Le relâchement et l'amincissement du muscle frontal produisent des rides frontales horizontales qui, de simples rides d'expression, peuvent se transformer en sillons profonds voire replis. L'hypertrophie du muscle procerus et des muscles corrugators sont à l'origine des « rides du lion », rides d'expression souvent très profondes. Le procerus est responsable des rides horizontales, les corrugators de rides obliques. La glabelle devient plus proéminente en raison de la chute des tissus et de l'expansion des sinus frontaux. La dépression temporale s'accroît, et l'arcade orbitaire externe, en raison de la résorption du tissu graisseux sourcilier et de l'expansion osseuse, devient proéminente.



**Patte d'oie et rides frontoglabellaires**

La paupière supérieure devient plus lourde, avec une accentuation des poches palpébrales, moins maintenues par un septum orbitaire qui s'affaiblit et qui perd de sa tonicité avec l'âge. Le relâchement de la galea aponeurotica, ajouté au poids du sourcil et du coussinet adipeux de Charpy, entraîne une ptose du front et du sourcil. Le muscle

frontal réagit par une hypercontraction qui peut soit compenser, soit être insuffisante, entraînant alors une ptose fronto-sourcilière. L'œil devient plus petit du fait de l'hypertonie de l'orbiculaire, la fente palpébrale diminue jusqu'à amputer parfois le champ visuel.



**Ptose sénile**



Au contraire, l'évolution par fonte graisseuse mène à une « **squelettisation** » de l'orbite.

### 3.2.2. VEILLISSEMENT DU TIERS MOYEN DU VISAGE



La paupière inférieure présente, de façon variable, une hypertrophie graisseuse sous forme de poches interne, moyenne ou externe, et un excès cutané. Le bombement de ces poches est dû à un excès graisseux mais aussi à un relâchement du septum les recouvrant. Le muscle orbiculaire se relâche favorisant l'apparition de poches graisseuses et d'une hernie du sub-ocularis oculi fat pad (SOOF), tandis que le ligament canthal externe se détend, entraînant parfois une chute du canthus externe. Le relâchement des muscles peauciers du tiers moyen de la face accentue la

chute de la graisse sous-cutanée, qui semble s'accumuler dans les parties antérieure et inférieure et en revanche manquer dans les parties latérales et supérieure. Ainsi, un pli nasogénien épaissi déborde sur un sillon nasogénien approfondi. L'os malaire s'aplatit et recule.(43)

Le zygoma, la région malaire et sous-malaire, vidés de leur graisse, se squelettisent, tandis que les « bajoues » apparaissent à partir de la trentaine et se majorent progressivement. La fonte graisseuse est particulièrement notable au niveau de la « boule de Bichat », ce qui aggrave la squelettisation du visage. Le relâchement cutané et musculaire qui apparaît au niveau des joues majore le sillon nasogénien et fait apparaître un pli d'amertume péribuccal.



Le muscle orbiculaire des lèvres s'atrophie et se relâche. Associé à l'affinement et l'altération dermique de la lèvre supérieure et à la contraction musculaire chronique (majorée chez le fumeur), cela provoque l'apparition progressive de rides verticales chronodermiques ou rides superficielles d'héliodermie qui « laissent filer le rouge à lèvres », caractéristique du vieillissement de la lèvre supérieure. Le profil labial supérieur et le vermillon s'aplatissent. (44)

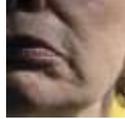
La perte des dents et l'affinement ostéoporotique de la partie antérieure du maxillaire supérieure majorent le relâchement cutané labial supérieur.

### 3.2.3. VEILLISSEMENT DU TIERS INFÉRIEUR DU VISAGE ET DU COU

Le vieillissement de l'étage cervico-mentonnier est particulièrement marqué par la chute de graisse et son accumulation dans la partie inférieure des joues. L'ovale du visage perd sa définition avec l'apparition de la ptose cutanée et musculaire. Elle crée, à

partir de la trentaine, les bajoues, majorées par l'affaissement graisseux, qui peuvent déborder sous le rebord mandibulaire. La pointe du menton chute et passe sous la ligne mandibulaire.

L'hypotonie et le relâchement du muscle orbiculaire des lèvres, du muscle depressor anguli oris créent des rides verticales de la lèvre inférieure, des commissures et du menton et majorent la profondeur du sillon nasogénien. Dans la prolongement de ce dernier, une ride labiomentonnière apparaît : c'est le pli d'amertume.



Le cou présente un affaissement cutané et musculaire qui peut être important. Il s'associe à un diastasis des bords internes du muscle platysma, définissant le « fanon » et les bandes platysmales. Enfin, le profil cervical devient convexe avec tassement et hyperlordose du rachis cervical, raccourcissant le cou.



### 3.3. VIEILLISSEMENT ET POPULATIONS

Les populations d'origine asiatique possèdent des pommettes saillantes qui retardent l'affaissement cutané. Par contre elles présentent un nombre plus important de tâches pigmentaires liées au vieillissement que celles d'origine européenne.

Celles d'origine slave associent projection du squelette facial et peau fine. Elles vieillissent plus par rétraction que par ptose.

Les signes visibles du vieillissement sont généralement retardés d'**une décennie** chez les populations non caucasiennes, asiatiques, indiennes, africaines. Ces populations ont l'avantage de posséder dans leur peau un taux plus élevé de mélanine et de mélanosomes qui vont jouer comme un filtre anti-UV réduisant de cinq fois l'atteinte du derme superficiel par la lumière UV. La mélanine protégeant alors davantage ces peaux des dommages actiniques. Les ridules et les rides d'expression apparaissent plus tardivement. En revanche, une fois installée, la ptose des parties molles est aussi importante que dans les populations blanches.(45) (46)

## PARTIE 2 : TECHNIQUES D'INJECTION EN MÉDECINE ESTHÉTIQUE

En-dehors des produits cosmétiques qui ont toujours été une aide dans la lutte contre le vieillissement, il est des cas où cette aide devient insuffisante. Il est alors nécessaire de s'adresser à des techniques de rajeunissement plus offensives qui sont l'emploi de produits de comblement ou la toxine botulique parmi d'autres techniques toujours plus novatrices.

### 1. TOXINE BOTULIQUE

Depuis dix ans, son utilisation esthétique est devenue exponentielle. Les rides dynamiques du tiers supérieur du visage sont sa principale indication.

#### 1.1. DESCRIPTION DE LA TOXINE BOTULIQUE

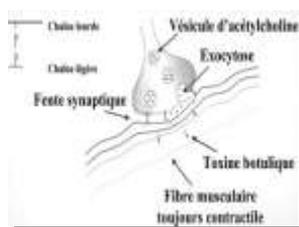
La bactérie anaérobie responsable du botulisme, *Clostridium botulinum*, a été isolée en 1897 puis utilisée à des fins thérapeutiques à partir de 1977. Son usage esthétique dans la correction des rides ne se répand au Canada et aux USA puis en Europe qu'en 1992. Enfin l'AMM du VISATABEL est obtenue en 2003, en mars 2009 pour l'AZZALUR et en septembre 2010 pour le BOCOUTURE dans la correction des rides glabellaires, plus précisément dans le « traitement des rides verticales intersourcilières observées lors du froncement des sourcils, lorsque celles-ci entraînent un retentissement psychologique ».

*Clostridium botulinum* produit sept toxines sérologiquement distinctes. C'est la toxine botulique de type A qui est utilisée en cosmétique, avec trois produits : le BOTOX (Laboratoires Allergan), le DYSPORT (Laboratoires Galderma) et le XEOMIN (Laboratoires Merz) dont les unités ne sont pas équivalentes. En France, seuls le VISTABEL (onabotulinumtoxinA), l'AZZALUR (abobotulinumtoxinA) et plus récemment le BOCOUTURE (incobotulinumtoxinA), qui sont des présentations du BOTOX, du DYSPORT et du XEOMIN à usage cosmétique, ont pour l'instant l'AMM. Les spécialistes autorisés à injecter du VISATBEL, de l'AZZALUR et du BOCOUTURE dans le cadre de l'AMM sont les dermatologues, les chirurgiens plasticiens, maxillo-faciaux et de la face et du cou et les ophtalmologistes ayant une bonne expérience de l'utilisation de la toxine botulinique.(47)

La toxine botulinique est formée d'une chaîne protéique lourde et d'une chaîne légère unies par un pont disulfure. Elle se fixe aux récepteurs au niveau des terminaisons nerveuses présynaptiques cholinergiques de la plaque motrice neuromusculaire et sa chaîne légère, après translocation dans le cytoplasme neuronal, déclenche l'attaque protéolytique d'une protéine de la protéine SNAP-25 (25-kDa synaptosomal-associated protein). Elle bloque alors de façon réversible la libération d'acétylcholine (AC). Le muscle n'est plus capable de se contracter, il s'atrophie.(48)

L'effet est cependant transitoire (deux à cinq mois) car à partir du 28<sup>ème</sup> jour, la sécrétion d'acétylcholine se rétablit au niveau des plaques neuromusculaires d'abord par bourgeonnement de la fibre nerveuse neutralisée qui établit d'autres connexions avec le muscle, puis par rétablissement de la libération d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice elle-même, les bourgeons de suppléance disparaissent. Grâce à ce mode d'action, la toxine botulique atténuée, après deux à trois jours, les rides glabellaires voire les effacent mais son effet s'estompe c'est pourquoi les injections doivent être répétées après quatre à six mois.

**Figure 21 : Mode d'action de la toxine botulique (49)**



La toxine est internalisée dans la vésicule présynaptique puis la chaîne lourde et la chaîne légère se séparent. La chaîne légère va alors bloquer la libération d'AC au niveau de la fente synaptique ; la contraction musculaire n'est plus possible. La repousse axonale par phénomène de sprouting permet la reconstitution d'une nouvelle plaque motrice, la contraction est de nouveau possible.

La présentation de cinquante unités de VISTABEL est pratique, car elle permet de traiter chez le même patient les rides glabellaires, frontales et de la patte d'oie. Le VISATBEL est conservé au réfrigérateur entre +4°C et +8°C, les cinquante unités de toxine botulique contenues dans le flacon sont diluées avec 1,25 ml de chlorure de sodium à 0,9% afin d'obtenir une unique dilution pour toutes les injections (4U/0,1ml). Le produit restant, non utilisé, dans le flacon ne devra pas servir pour un autre patient (AMM : un flacon par malade). Les 125 unités Speywood contenues dans un flacon d'AZZALUR seront elles, diluées dans 0,63 ml de sérum physiologique à 0,9% pour une concentration finale de

10U/0,05ml. Quant aux 50 unités de BOCOUTURE, elles seront reconstituées avec 1,25ml de sérum physiologique à 9mg/ml (0,9%) correspondant à une concentration de 40U/1ml. (50)

Il n'existe pas actuellement d'études démontrant des différences d'efficacité clinique significatives entre ces trois formulations de BoNTA (botulinum toxin type A).(51)

## 1.2. INDICATIONS DE LA TOXINE BOTULIQUE

C'est au niveau des rides d'expression de la partie supérieure du visage que la toxine botulique présente les meilleurs résultats. Il s'agit de rides dynamiques, très dépendantes des contractions musculaires. Leur permanence est fonction de trois facteurs :

- le photovieillissement de la peau qui perd son élasticité,
- la modification des retinacula cutis qui, fins et délicats chez le sujet jeune, deviennent courts et trapus avec des myofibroblastes d'orientation verticale et même des petites fibres musculaires qui attirent la ride vers la profondeur,
- l'hypertonie musculaire, souvent permanente chez le sujet âgé, au niveau des muscles glabellaires, frontal et orbiculaires.

Les techniques de rajeunissement, autres que la toxine botulique, n'agissent pas sur la composante musculaire et ne peuvent donc obtenir sur les rides frontoglabellaires que des résultats partiels.

### 1.2.1. ANATOMIE ET FONCTION DES MUSCLES DE LA RÉGION FRONTALE

Ce traitement permet d'obtenir des résultats extrêmement satisfaisants à condition d'acquérir préalablement des connaissances sur l'anatomie et la fonction des muscles de la région frontale. Ces muscles superficiels de la face sont des muscles peauciers, car ils adhèrent à la peau au moins par une de leur extrémité, l'autre insertion étant osseuse. Intimement liés entre eux par échanges de fibres, ils forment un véritable nappage superficiel complété, là où il y a des espaces libres entre les muscles, par le fascia superficialis, l'ensemble constituant le SMAS (système musculoaponévrotique superficiel). Ces muscles qui sont tous pairs et symétriques à l'exception de l'orbiculaire des lèvres, sont tous innervés par le nerf facial.

Dans la région frontale, il y a un seul élévateur des sourcils, le muscle frontal, et plusieurs muscles abaisseurs. Il existe une balance qu'il faudra respecter ou améliorer entre ce muscle élévateur et les muscles abaisseurs.

#### **Figure 22 : Muscles peauciers de la balance musculaire frontale (52)**



F : frontal, P : Procerus, C : corrugator, O : orbiculaire : portion orbitaire et palpébrale

**Le muscle frontal** est la partie antérieure du muscle occipito-frontal, dont les portions frontale et occipitale sont unies par la galea aponeurotica. Muscle très plat, en éventail, pair et symétrique, il est inséré à la face profonde de la peau sur les deux tiers internes des sourcils et la région intersourcillière, précroisant le muscle orbiculaire et le muscle corrugator avec lesquels il présente des interdigitations. Il en a aussi dans sa partie inférieure entre les sourcils avec le procerus. Entre les deux muscles frontaux, existe un diastasis aponévrotique amusculaire en V, plus ou moins ouvert. La limite externe du muscle se situe au niveau de la crête osseuse temporale et la face profonde du muscle est séparée de l'os frontal par du tissu cellulaire lâche, l'espace virtuel de Merckel, qui permet la mobilisation du front et des sourcils. La contraction de sa partie inférieure élève les sourcils, alors que celle de la partie

supérieure abaisse la lisière frontale du cuir chevelu et l'ensemble du muscle est responsable des rides frontales transversales. On l'apparente au muscle de l'attention, l'étonnement.(50)

**Les muscles glabellaires** sont tous abaisseurs des sourcils. Ils sont étroitement intriqués.

- **le muscle corrugator** (ou muscle sourcilier) est un muscle symétrique, long de trois ou quatre centimètres, à direction transversale, légèrement oblique vers le haut, avec une insertion interne osseuse sur l'os frontal au niveau de l'éminence glabellaire et une insertion cutanée externe au-dessus de la partie médiane des sourcils. C'est un muscle profond, précroisé par le procerus, le frontal et la portion orbitaire de l'orbiculaire. Il est surtout adducteur des sourcils, responsable des rides glabellaires verticales (rides du lion) et plus accessoirement abaisseur de la tête des sourcils. C'est le muscle de la douleur.(50,53)

- **le muscle procerus** a la forme d'une pyramide inversée (ou muscle pyramidal). Il s'insère sur les os propres du nez et sur les cartilages triangulaires et remonte en recouvrant le corrugator pour aller s'insérer sur la peau intersourcilière où il se confond avec le muscle frontal. C'est un muscle pair et symétrique, mais les deux corps musculaires sont très proches et échangent des fibres, se confondant pratiquement en un seul muscle. Le procerus est antagoniste du frontal et abaisse la tête des sourcils et la peau de la région glabellaire, où il est responsable des rides horizontales. C'est le muscle de l'agression.(50)

- **le muscle depressor supercilii**, peut être négligé dans la pratique de la toxine botulique.

**Le muscle orbiculaire des paupières** comporte une portion palpébrale, formée de deux demi-anneaux supérieur et inférieur et une portion orbiculaire formant un large anneau plat elliptique, recouvrant le rebord orbitaire, la partie antérieure de la fosse temporale, une partie du malaire, l'apophyse frontale du maxillaire et plusieurs muscles faciaux (corrugator, petit zygomatique, l'élévateur de la lèvre supérieure, l'origine du grand zygomatique). Il s'attache aux ligaments palpébraux interne et externe et a un rapport intime avec la peau, sauf dans sa partie inférieure orbitaire qui est recouverte par la graisse jugo-malaire. C'est un muscle sphinctérien, assurant l'occlusion des paupières, leur clignement, la protection du globe oculaire et favorisant la pompe lacrymale. Son hypertonie, qui peut être neutralisée par la toxine botulique, est responsable de l'abaissement des sourcils car il est antagoniste du frontal, des rides de la patte d'oie, du rétrécissement de la fente palpébrale. C'est le muscle de la réflexion.

**Le muscle releveur de la paupière** s'insère au sommet de l'orbite, au-dessous du trou optique, et son corps musculaire s'épanouit en avant en large éventail au niveau de la paupière supérieure où il est inséré sur le cartilage tarse et sur la peau palpébrale. Il faut éviter de l'atteindre par diffusion au cours de l'injection de toxine botulique au niveau du corrugator, en respectant la zone tabou (pas d'injection trop médiane) et en ne piquant pas, pour le point d'injection externe du corrugator, à moins de dix millimètres au dessus du rebord de l'arcade orbitaire, qui ne correspond pas au sourcil et qu'il faut bien repérer par palpation.



**Figure 23 : Dissection anatomique du muscle releveur de la paupière (52)**

La description anatomique de ces muscles et leurs fonctions permet de mieux comprendre la balance musculaire frontale, avec un seul élévateur, le muscle frontal, alors que les autres muscles sont abaisseurs. Le sourcil est le repère permettant

d'apprécier cette balance, où cependant l'antagonisme musculaire ne s'exerce pas partout de la même façon :



- au tiers interne du sourcil, il y a antagonisme entre le frontal élévateur et le procerus, le depressor supercilli, le corrugator, abaisseurs ;
- au tiers médian du sourcil, l'opposition s'exerce entre le frontal élévateur et l'orbiculaire abaisseur ;
- au tiers externe du sourcil, il n'y pas d'opposition et seul l'orbiculaire abaisseur exerce son action.

Un examen soigneux du visage, à l'état statique et dynamique permet de bien apprécier le rôle de ces muscles dans la formation des rides, leur puissance, l'équilibre de la balance entre le muscle frontal élévateur et les muscles abaisseurs, et de choisir les points d'injection et les doses en sachant que patient est différent, dans la forme du visage et des sourcils, la topographie des rides et la force des muscles responsables. On appréciera aussi l'état de la peau, fine ou épaisse, et le degré de photovieillessement. On peut prédire un meilleur résultat si la peau est fine et que le facteur musculaire prédomine sur le photovieillessement.

Des photographies avant traitement à l'état statique et dynamique sont très utiles pour objectiver la puissance des muscles frontaux et glabellaires, juger ensuite du résultat du traitement, mettre en évidence une éventuelle asymétrie préexistante en cas de problème médico-légal.

#### 1.2.2. RIDES TRAITÉES PAR LA TOXINE BOTULIQUE

##### 1.2.2.1. RIDES GLABELLAIRES

Les rides glabellaires, qui donnent au visage un aspect triste et soucieux, représentent l'indication principale. Au niveau de la glabelle, les trois principaux muscles à neutraliser sont le procerus, abaisseur des sourcils, et les deux corrugators qui sont non seulement abaisseurs mais puissants adducteurs des sourcils, responsables des rides glabellaires verticales.

Cela peut se faire avec trois points d'injection seulement, mais souvent plutôt cinq, soit un point à la base du nez pour la ride horizontale du procerus et quatre points pour les muscles corrugators.

C'est pour le corrugator que l'injection est la plus délicate car les muscles de la région sont étroitement intriqués et il faut absolument éviter tout risque de diffusion vers le releveur de la paupière en respectant la « zone tabou » d'un centimètre au moins au-dessus de la pupille, jusqu'à deux centimètres au-dessus du rebord orbitaire. Il ne faut pas piquer trop externe et trop bas et toujours injecter à un centimètre au moins au-dessus du rebord orbitaire. Le corrugator est habituellement injecté en deux points de chaque côté :

- un point situé au niveau de l'insertion interne du muscle, profondément, presque au contact osseux, 11 millimètres au-dessus du rebord orbitaire et à 7 millimètres de la ligne médiane;
- un autre point à 11 millimètres au-dessus du rebord osseux et à 15 millimètres à l'extérieur du premier point, un peu moins profondément, mais suffisamment quand même pour bien atteindre le corrugator et pas l'orbiculaire et le frontal qui le précroisent.

Le biseau de l'aiguille est dirigé vers le haut, l'aiguille est verticale ou plus ou moins oblique. L'injection doit être lente. S'il y a un petit hématome, il faut comprimer

légèrement, et vers le haut et la ligne médiane, pour ne pas chasser la toxine botulique vers le releveur de la paupière.

L'injection du procerus est beaucoup plus facile, en un point situé à l'intersection de la ligne médiane et de l'angle naso-frontal.

**Figure 24 : Les points classiques d'injection du tiers supérieur du visage (54)**



En fonction de l'importance des rides glabellaires, on obtient habituellement soit un effacement quasi-total, soit une atténuation très appréciable de ces rides à l'état statique et au froncement. Parfois, pour les rides verticales très profondes qui ne s'atténuent que très partiellement avec la toxine botulique, il est utile, pour compléter le résultat, d'associer, seize à trente jours après l'injection de toxine botulique, un comblement avec de l'acide hyaluronique.

**Figure 25 : Résultats des injections de toxine botuliques sur les rides glabellaires (54)**



La contraction forcée des corrugators avant traitement permet de visualiser les zones d'insertion des corrugators et leur effet adducteur et abaisseur sur la tête du sourcil.

L'effet lissant de la toxine botulinique sur les rides du tiers supérieur du visage est installé au 15<sup>e</sup> jour.

#### 1.2.2.2. RIDES FRONTALES

Elles sont souvent traitées aussi pour préserver l'équilibre de la balance entre éleveurs et abaisseurs des sourcils, dans le cadre d'un traitement des rides glabellaires, mais elles peuvent l'être aussi isolément hors AMM.

Ces rides, sous dépendance du muscle frontal élévateur des sourcils, sont remarquablement effacées par l'injection de petites doses de toxine botulique, réparties en un dizaine de points ou davantage, assez superficiels car le muscle est très mince, aiguille oblique vers le haut. Il ne faut pas trop neutraliser la partie basse du frontal (ne pas injecter les 2 cm au-dessus du sourcil), pour ne pas trop réduire l'élévation des sourcils qui donne au visage un aspect plus jeune et plus ouvert, surtout chez l'homme qui a déjà souvent des sourcils horizontaux et assez bas. La présence d'une calvitie nécessitera une ou deux rangées de points supplémentaires afin d'éviter un plissement disgracieux à la lisière du cuir chevelu.

Bien que la zone médiane du front soit théoriquement amusculaire, il vaut mieux l'injecter aussi, car en fait quelques fibres musculaires sont souvent présentes.

**Figure 26 : Avant et après injection de toxine botulique sur les rides frontales**



#### 1.2.2.3. RIDES DE LA PATTE D'OIE

Elles sont dépendantes des muscles orbiculaires, sphinctériens et abaisseurs des sourcils et apparaissent aux environs de 20-25 ans. Au départ, elles représentent des rides dynamiques puis deviennent statiques avec le temps. Elles peuvent aussi être

traitées hors AMM par la toxine botulique : répartie de chaque côté en trois points latéraux équidistants, sans descendre trop bas en raison des risques de diffusion vers le muscle grand zygomatique avec abaissement de la commissure labiale et déformation de la bouche lors du sourire. L'injection, très superficielle, est pratiquée à un centimètre au moins du rebord orbitaire, aiguille oblique vers l'extérieur, pour éviter tout risque de diplopie par diffusion vers les muscles oculomoteurs. Il faut éviter de piquer les veinules souvent présentes au niveau de la patte d'oie.

Le taux de réponse au traitement se révèle meilleur chez les sujets de moins de 50 ans quatre semaines après l'injection, le changement d'élasticité de la peau semblant participer à ce résultat. On peut aussi relever la queue du sourcil (effet œil de biche) en injectant la toxine à ce niveau dans l'orbiculaire qui agit seul comme abaisseur dans cette zone externe, sans opposition du frontal. Ou encore effacer une ride persistante sus sourcilière latérale après traitement des rides frontales, qui peut s'expliquer par la présence de quelques fibres musculaires frontales s'étendant au-delà de la crête temporale non neutralisées par la toxine botulique.(55)

**Figure 27 : Injection de la patte d'oie (55)**



(a) Les rides périorbitaires apparaissent lorsque l'on demande au patient de sourire. (b) Deux semaines après l'injection de BoNTA : légère élévation latérale du sourcil et réduction significative des rides périorbitaires lors du sourire.

#### 1.2.2.4. RIDES DU NEZ

**Les rides dites de Bunny** (ou Bunny lines), rides latéro-nasales obliques vers le bas et vers l'avant, sont les plus fréquentes. Elles dépendent du muscle nasalis pars transversa, pair et symétrique, qui croise en écharpe transversalement la partie moyenne du nez et s'unit au muscle opposé par une lame aponévrotique recouvrant l'arête nasale. Ces rides apparaissent au sourire et sont évidentes au froncement. Elles peuvent aussi survenir ou se majorer de façon compensatoire après traitement par la toxine botulique des rides glabellaires. (56)



Elles sont facilement effacées par l'injection bilatérale de toxine botulique, à huit millimètres de l'arête nasale dans la partie moyenne de la face latérale du nez, au-dessus de l'aile narinaire. L'injection ne doit pas être trop postérieure pour éviter la diffusion vers le muscle orbiculaire ou les muscles releveurs de la lèvre et de l'aile du nez. Si le résultat est incomplet, cela est souvent dû à d'autres petits muscles.



**Les rides naso-alaires** sont dues au muscle nasalis pars alaris, dilatateur des narines, petit court et plat, s'étendant dans l'épaisseur de l'aile du nez, au contact du cartilage alaire. L'injection symétrique de la neurotoxine, à quatre millimètres au-dessus du bord libre de la narine, à mi-distance de la pointe du nez et du sillon nasogénien, ne doit pas être trop postérieure pour éviter la diffusion vers les muscles releveurs de la lèvre et avoir une asymétrie au sourire.

**Les rides naso-orbitaires**, dues à la portion nasale du muscle orbiculaire, seront traitées par deux injections symétriques.

**Les rides naso-ciliaires**, dues à la portion ciliaire de l'orbiculaire, seront aussi traitées par deux injections symétriques, un peu plus haut.

#### 1.2.2.5. RIDES DE LA RÉGION PÉRI-OCULAIRE

Concernant **les rides de la paupière inférieure**, il faut être très prudent à ce niveau et l'objectif doit être d'atténuer et pas forcément d'effacer les ridules par l'injection à quatre millimètres du rebord ciliaire, à l'aplomb de la pupille, dans la pars palpebralis du muscle orbiculaire. L'injection doit être très superficielle car la peau et le tissu sous-cutané sont très fins à ce niveau. Le risque est, en diminuant le tonus musculaire, d'accentuer la visibilité des poches graisseuses palpébrales et de favoriser un œdème lymphatique de stase au niveau de la paupière inférieure. Des doses excessives pourraient donner un œil trop rond.

**L'ouverture de la fente palpébrale** est diminuée par le vieillissement en raison de l'hypertonie du muscle orbiculaire sphinctérien et parfois de l'excédent cutané.

L'hypertonie musculaire peut être atténuée par une injection deux millimètres au-dessus plutôt qu'au-dessous du canthus externe. Là encore, l'injection devra être très superficielle.

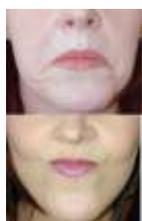
#### 1.2.2.6. RIDES DE LA RÉGION PÉRI-BUCCALE

**Les rides d'expression péribuccales** et les rides radiaires labiales, lorsqu'elles sont dynamiques peuvent être atténuées par l'injection très prudente de toxine botulique au niveau du muscle orbiculaire des lèvres. Seulement le risque de perturber la fonction est majeur si l'on dépasse les faibles doses recommandées. Il peut y avoir gêne à l'élocution (difficulté à prononcer les lettres « dures » comme le P), tassement sous labial des aliments, incontinence pour les boissons, les aliments liquides, la salive et cela va durer quatre mois. C'est pourquoi on privilégiera d'autres techniques comme le comblement, comportant moins de risques, pour atténuer ces rides.

L'injection se fait dans la lèvre blanche, à deux millimètres au-dessus du vermillon. La zone médiane est évitée afin de conserver l'arc de Cupidon. C'est surtout la lèvre supérieure qui est ainsi traitée, mais les mêmes doses et sites d'injection sont applicables à la lèvre inférieure.

En revanche, cette technique n'est pas indiquée s'il s'agit du « plissé soleil » du photovieillissement, qui relève des lasers ablatifs ou des techniques de photothermolyse fractionnée.(57)

**L'abaissement des commissures labiales** donne au patient un air triste et amer. On peut le corriger en neutralisant par une injection bilatérale le depressor anguli oris, muscle triangulaire qui s'insère sur la partie antérieure de la ligne oblique mandibulaire et monte obliquement et en avant vers la commissure labiale qu'il abaisse.(58)



L'injection se fait dans la partie inférieure du muscle car une injection trop haute pourrait diffuser vers le muscle orbiculaire des lèvres (12 mm au-dessus du rebord mandibulaire et 12 mm en arrière de la ligne verticale venant de la commissure). Il est préférable que l'injection reste sous-cutanée, supra-musculaire, pour ne pas traverser ce muscle et atteindre plus profondément le muscle depressor labii inferioris, abaisseur de la lèvre inférieure.(59)

L'aspect peau d'orange du menton peut s'accentuer avec l'âge, de même que **la ride labiomentonnaire**. Cela est lié à une hypertonie du muscle mentonnier qui s'insère sur la partie profonde de la peau du menton et monte en houppe vers les saillies alvéolaires des incisives et des canines où se situe son insertion osseuse. La correction s'effectue en injectant la toxine au niveau du menton à cinq millimètres de la ligne médiane.

L'injection doit rester assez médiane pour éviter la diffusion vers le muscle depressor labii inferioris et assez basse pour ne pas atteindre le muscle orbiculaire des lèvres.(60)



**Figure 28 : Injection de la toxine botulique dans le menton (60)**

#### 1.2.2.7. RIDES DU COU ET DU DÉCOLLETÉ

Le cou est drapé par le muscle peaucier du cou, formant une nappe musculaire aplatie, le platysma. Il tend et plisse la peau du cou, élève la peau de la région pectorale et abaisse celle du menton et des joues, ainsi que la commissure labiale. Avec l'âge, le tissu cutané-graisseux du cou se relâche et se ptose, poursuivant vers le bas le relâchement jugal, effaçant l'angle cervico-mentonnier. L'hypertonie liée au vieillissement ramasse les fibres les plus antérieures sur leur bord médian pour former les cordes platysmales et plus latéralement les fanons. Les rides horizontales du cou et obliques du décolleté sont liées au relâchement de la peau, plus important que celui du muscle, et à la pesanteur.



**Les cordes platysmales**, repérées par contraction cervicale forcée et pincées entre pouce et index sont injectées de façon étagée tous les deux centimètres (ne pas dépasser la dose maximum de chaque côté pour éviter dysphagie et troubles respiratoires et de la posture). Au cours de la première séance, il est prudent de faire des doses totales plus faibles en espaçant les points d'injection de trois plutôt que de deux centimètres.(61)



**Le relâchement cervical** peut être atténué et un léger effet lifting obtenu en injectant sur une ligne transversale suivant le rebord mandibulaire deux centimètres au-dessous, la toxine tous les trois centimètres.

**Les rides obliques du décolleté** peuvent être moins visibles si l'on injecte quelques points espacés.

#### 1.3. EFFICACITÉ ET EFFETS INDÉSIRABLES DE LA TOXINE BOTULIQUE

Avant les injections aucune préparation particulière n'est nécessaire et aucune anesthésie ne sera réalisée. Le jour de l'injection, il n'est pas besoin d'être à jeun. Pour les femmes, il convient de prévoir de venir sans maquillage ou de l'enlever avant les injections. Il est très important de minimiser les risques de saignement des régions traitées en évitant de prendre de l'aspirine pendant les quinze jours qui précèdent les injections et les quinze jours qui les suivent. Il convient de respecter les contre-indications suivantes :

- certaines maladies neuromusculaires comme la myasthénie ;
- la grossesse et l'allaitement : le fait d'être enceinte, même de quelques jours seulement, nécessite impérativement de repousser la date des injections après la grossesse et l'arrêt de l'allaitement éventuel. Il convient par conséquent en cas de doute d'effectuer les examens nécessaires et d'en communiquer les résultats à votre médecin ;
- la toxine botulique est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue à la neurotoxine botulinique A ou à la sérum-albumine et de traitement par les aminosides.

Il convient aussi de respecter un certain nombre de précautions :

- si vous êtes soigné par ailleurs par des injections de toxine botulique pour des spasmes pathologiques, si vous avez eu un épisode de paralysie des muscles de la face, si vous souffrez d'une maladie neuromusculaire ou de troubles de la coagulation, vous devez en faire part au praticien qui vous prend en charge pour ces injections de toxine botulique. Celui-ci jugera alors avec votre médecin traitant de l'opportunité des injections sur votre personne et de la manière de procéder s'il y a lieu ;

- si, d'ici les injections, vous prenez des médicaments de type anticoagulants ou aspirine ou antibiotiques ou si vous avez un ennui de santé quelconque (notamment infection, grippe, abcès dentaire...) vous devez impérativement en faire part à votre médecin avant l'injection ;

- d'une manière générale, vous ne devez pas hésiter à mentionner à votre praticien le moindre problème de santé rencontré afin que celui-ci apprécie l'opportunité des injections. Dans le même ordre d'idée, vous devez lui faire part de toutes vos interrogations et mentionner tous les traitements dont vous avez pu faire l'objet ou dont vous faites encore l'objet.

Pendant les deux heures qui suivent les injections, il vous est recommandé de ne pas faire de sport intensif et de ne pas vous allonger. Il convient également d'éviter les manipulations du visage ou les massages appuyés pendant les 24 heures qui suivent la séance. Il est très important de minimiser les risques de bleus ou de saignement des régions traitées pendant les quinze jours qui précèdent et les quinze jours qui suivent les injections (afin de limiter le risque de fuite du produit vers les muscles périphériques).

Par ailleurs, pendant les trois jours qui suivent les injections, il est souhaitable de fortement contracter les muscles injectés trois fois par jour pendant environ cinq secondes par muscle.

Habituellement, les suites de ces injections sont simples. Quelques marques un peu gonflées subsistent 20 à 30 minutes, puis disparaissent. Les patients peuvent reprendre leurs activités normalement après les injections.

Quelques rares effets indésirables peuvent apparaître. Ils sont transitoires. Il peut s'agir de :

- rougeur : une rougeur localisée aux points d'injection a été parfois signalée et persiste rarement au-delà de trois à six jours ;

- ecchymoses : des bleus sont en fait rarement observés au niveau des zones d'injection et peuvent perdurer quelques jours ;

- œdèmes : un gonflement, le plus souvent autour des yeux, peut s'installer progressivement en quatre à cinq jours, pour décroître ensuite en quelques jours à quelques semaines ;

- troubles de la sensibilité : une sensation de tension ou de fixité du front, de la bouche ou du cou, suivant les zones injectées, ainsi qu'une modification de la sensibilité souvent liée à une sensation de cartonnement peuvent persister plusieurs jours ;

- douleurs fugaces oculaires ou faciales : de telles douleurs ont été décrites dans les zones injectées de manière tout à fait exceptionnelle.

Quoi qu'il en soit, dans les suites de ces injections, n'hésitez surtout pas à recontacter votre praticien si vous avez la moindre inquiétude.

L'efficacité de la neurotoxine n'est pas immédiate : les résultats sont visibles au bout de quelques jours mais, pendant environ quinze jours, les effets sur le visage peuvent être variables (voire asymétriques à certains moments) avant de finir par se stabiliser. Le résultat obtenu après la première séance dure en moyenne trois à six mois au terme desquels l'injection peut être renouvelée

Les injections doivent être pratiquées plusieurs fois avec des intervalles de trois à six mois afin d'obtenir une certaine stabilité du résultat. À partir de la deuxième injection, les résultats peuvent être plus durables (six à huit mois). Il convient ensuite de répéter les injections tous les trois à six mois. Il est cependant recommandé de ne jamais rapprocher à moins de trois mois les séances d'injections pour éviter notamment de créer une résistance au produit par un « effet vaccin ». L'aspect du résultat peut être stabilisé au-delà de trois injections mais dans certains cas, il convient d'avoir recours à au moins huit à dix injections pour obtenir une certaine stabilisation du résultat. À l'inverse, il convient de remarquer que, si l'on arrête les injections, le muscle traité retrouve sa fonction d'avant les injections.

Dans quelques cas, des imperfections localisées (persistance de petites ridules) peuvent être observées sans qu'elles constituent de réelles complications. Elles dépendent de l'aspect de surface de la peau. Il peut exister aussi des résultats insuffisants et même asymétriques : ils sont dus au fait que nous avons des muscles plus ou moins puissants et surtout souvent asymétriques. Ces imperfections sont en général traitées par une injection complémentaire de toxine botulique, le mois suivant l'injection. Il convient de remarquer que, si une injection complémentaire localisée peut parfois être souhaitable après une injection pour parfaire le résultat, celle-ci ne doit pas être réalisée avant le quinzième jour car les balances musculaires mettent environ quinze jours pour s'établir.

Une asymétrie des deux côtés du visage ainsi que des rides plus marquées d'un côté que de l'autre existent le plus souvent avant l'injection. Enfin, le muscle responsable de la ride peut être plus puissant d'un côté que de l'autre. Cela est généralement analysé avant l'injection. Dans une telle hypothèse, les injections se feront suivant une technique adaptée et légèrement différente d'un côté par rapport à l'autre. Malgré cette précaution, une asymétrie résiduelle peut persister et est éventuellement susceptible de bénéficier d'une injection complémentaire.(62)

Les complications sont très rares : le **ptosis de la paupière supérieure** est le risque essentiel. Certes, ce ptosis, plus ou moins accentué, est transitoire et moins durable que l'effet de la toxine botulique sur les rides puisqu'il s'agit d'une diffusion, mais il dure quand même quatre à cinq semaines pendant lesquelles l'aspect du visage est très inesthétique. En effet il survient le plus souvent par diffusion de la toxine dans le muscle releveur de la paupière supérieure à partir du procerus, depressor supercillii ou du corrugator à travers le septum orbitaire. Son traitement est uniquement symptomatique et ne diminue pas sa durée. L'Apraclonidine 0,5 % (IOPIDINE) et la phényléphédrine (NÉOSYNÉPHRINE HYDROCHLORIDE 2,5) peuvent être administrées à raison de une à deux gouttes, trois fois par jour. Mais ces agents mydriatiques puissants, s'ils stimulent le muscle de Muller, agoniste du releveur, produisent des troubles graves de l'accommodation, qui limitent notablement leur emploi. Cet incident survient dans 0,5 à 5% des cas en fonction de l'expérience de l'opérateur et peut être évité ou limité par une bonne connaissance de l'anatomie des muscles frontaux et une technique correcte

avec un choix raisonné des points d'injection. Le patient est prié de ne pas masser la zone injectée dans les jours qui suivent.(63)



**Figure 29 : Ptosis palpébral à droite par déficience du releveur (64)**

La **ptôse des sourcils** est la complication la plus fréquemment observée lors du traitement des rides frontales. En effet, la partie inférieure du muscle *frontalis* est responsable du mouvement des sourcils et spécifiquement de leur élévation. Chez les patients ayant un blépharochalasis, des sourcils bas ou une ptôse frontale (particulièrement les patients âgés ou les hommes), il faut respecter le tiers inférieur du muscle *frontalis* et éviter d'injecter isolément le frontal : toujours associer le traitement de la glabelle. L'aspect **Méphisto** est dû au relèvement du sourcil dans sa portion externe par hypercontraction compensatrice des fibres latérales du *frontalis* et cet effet peut être prévenu par l'injection latéro-externe du *frontalis* par de petites quantités de toxine botulique.(63)



**Figure 30 : Relèvement excessif de la partie latérale des sourcils (65)**

Enfin, l'injection du muscle orbiculaire trop interne lors du traitement des rides de la patte d'oie expose au risque de diffusion vers les muscles oculomoteurs ou vers le muscle grand zygomatique ayant pour conséquences respectives une diplopie ou une asymétrie du sourire. En prévention il est indispensable d'injecter à 1 cm en dehors du rebord orbitaire osseux palpable et dans sa portion supérieure et d'éviter tout massage consécutif à l'injection.

Certains patients se plaignent de céphalées, habituellement transitoires. La formation d'anticorps vis-à-vis de la toxine botulique paraît vraiment exceptionnelle dans le cadre de l'utilisation cosmétique du produit.

La toxine botulique peut être combinée à d'autres techniques destinées à corriger le photovieillessement (laser resurfacing, photothermolyse fractionnée, remodelage, peelings, injections de comblement) ou à supprimer la ptose (lifting cervicofacial et lipofilling). Au niveau frontal, la toxine botulique a tendance à supplanter le lifting endoscopique car elle beaucoup plus maniable et moins invasive.

## 2. PRODUITS DE COMPLEMENT

Non invasives et efficaces, les techniques de comblement des rides et des sillons au niveau du visage se sont beaucoup développées dans les années 1980 avec la mise au point du collagène bovin et surtout depuis 1996 avec la commercialisation d'une autre molécule, l'acide hyaluronique, dans le domaine du comblement. En dix ans, cette molécule a totalement révolutionné la prise en charge du vieillissement cutané. L'évolution des produits, leur multiplication, les progrès des techniques d'injection en font actuellement le pivot des thérapeutiques esthétiques de comblement, de restauration des volumes et de revitalisation.

Quelques autres produits, plus lentement dégradables et non dégradables, largement utilisés, ont été et sont encore à l'origine de nombreux effets secondaires très tardifs, à type de granulomes très visibles, défigurant parfois les patientes. La prudence incite donc à ne pas les utiliser.

## 2.1. LÉGISLATION DES PRODUITS DE COMPLEMENT

### 2.1.1. DÉFINITION DES PRODUITS DE COMPLEMENT

Les produits utilisés pour les injections de comblement font partie des **dispositifs médicaux** et se distinguent en cela des médicaments : en effet, l'action principale d'un dispositif médical implantable est obtenue par moyen physique alors que pour un médicament, elle est obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou par métabolisme.

De plus, ces dispositifs injectables de comblement des dépressions cutanées utilisés dans le comblement des rides du visage répondent à la définition des **dispositifs invasifs chirurgicaux de long terme**, puisqu'ils sont introduits de manière invasive dans la peau, à l'aide d'une seringue, et sont destinés à demeurer en place pendant une période d'au moins trente jours. Ils suivent de plus la même règle de classification que les implants. Ils sont issus de l'extension de l'utilisation des dispositifs de comblement des volumes corporels, qualifiés de dispositifs médicaux de par leur action de modification anatomique du patient, utilisés à des fins reconstructrices dans le traitement par exemple de la lipoatrophie faciale, des cicatrices invalidantes ou de l'asymétrie morphologique.

Le cadre réglementaire des dispositifs médicaux et notamment le Code de la Santé Publique définissent des exigences de santé et de sécurité. En ce qui concerne l'exigence générale, « les dispositifs médicaux doivent être conçus et fabriqués de telle manière que leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients, ni la sécurité et la santé des utilisateurs... étant entendu que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard du bienfait apporté au patient... ».

L'évaluation de la balance bénéfice/risque relative à un dispositif médical dans une indication médicale se différencie de celle d'un dispositif utilisé uniquement à des fins esthétiques, tel que les produits de comblement des rides. En effet, alors que le bénéfice apporté par un dispositif dans une application médicale est objective, mesurable et a un intérêt direct pour la santé du patient, le succès d'une intervention esthétique est principalement lié au ressenti de la personne. Quant à l'évaluation des risques, un risque acceptable, au regard d'un bénéfice médical important, ne le sera plus, au regard d'une seule amélioration esthétique.(66)

### 2.1.2. SURVEILLANCE DU MARCHÉ DES PRODUITS DE COMPLEMENT

La diversification des produits, l'augmentation du nombre de fabricants, leur caractéristique « invasive » et leur large utilisation pour des personnes non malades impliquent de potentielles complications et nécessitent par conséquent une surveillance particulière en termes de contrôle de marché et de vigilance par les autorités sanitaires. Achetés sur Internet, des produits pénètrent en France le plus souvent par transport postal, ce qui rend difficile leur détection et leur permet d'échapper aux contrôles réguliers par les autorités sanitaires. Même proposés sous un nom connu déjà commercialisé ces dispositifs médicaux ne font pas toujours l'objet d'un marquage CE médical et dans ces conditions, ni la qualité, ni les conditions de conservation ne peuvent être garanties. Les produits de comblement des rides doivent porter le

marquage CE qui atteste de la conformité, revendiquée par le fabricant, aux exigences réglementaires européennes de la directive 93/42/CEE modifiée par la 2007/47/CE et permet leur libre circulation sur le marché européen. C'est pourquoi, avant d'injecter un dispositif médical implantable quel qu'il soit, le médecin doit toujours s'assurer que le produit utilisé bénéficie bien du marquage CE : il serait pénalement responsable en cas d'utilisation en-dehors de ce marquage. On note que ces produits font partie des dispositifs médicaux présentant un potentiel élevé de risques pour la santé humaine (classe IIb/III). Il est essentiel de s'en tenir strictement aux recommandations du fabricant telles qu'elles sont énoncées dans la notice d'usage.(66)

### 2.1.3. TRAÇABILITÉ ET MATÉRIOVIGILANCE DES PRODUITS DE COMPLEMENT

De par leur caractéristique invasive et le grand nomadisme des candidats dans le domaine de l'esthétisme, les produits injectables de comblement des rides doivent être tracés lors de chaque injection. Le patient recevant l'injection doit être informé des références du produit injecté (nom commercial, fabricant, numéro de lot) ainsi que des circonstances de l'injection (médecin, lieu, indications et site d'injection). Son dossier médical comportera l'étiquette autocollante correspondant à la seringue utilisée pour chaque injection.

La matériovigilance a pour objectif d'éviter la reproduction d'incidents et risques d'incidents graves mettant en cause les dispositifs médicaux. Les praticiens ont l'obligation réglementaire de signaler ces incidents graves à l'Afssaps. Il existe aussi une structure de vigilance mise en place par le Groupe de Dermatologie Esthétique et Correctrice qui centralise les effets indésirables pour les analyser et mettre la bonne information au bon endroit pour qu'elle puisse être utilisée : VIGIDEC (Vigilance en Dermatologie Esthétique et Correctrice).(67)

## 2.2. PRÉSENTATION DES PRODUITS DE COMPLEMENT

### 2.2.1. DÉFINITION D'UN PRODUIT DE COMPLEMENT IDÉAL

Les médecins attendent d'un produit de comblement un certain nombre de qualités qui leur permettent de l'employer sans crainte et dans de nombreuses indications (68) :

- marquage CE
- biodégradable
- biocompatible selon les exigences de la norme internationale ISO10993-1 : non irritant, non sensibilisant, non cytotoxique, sans toxicité systémique et non pigmentogène
- facile à injecter
- peu douloureux
- sans risque de migration
- efficacité assez longue (un à deux ans)
- résultats naturels
- bonne tolérance à court terme, avec peu d'effets secondaires immédiats et rapidement réversibles et à long terme, sans granulome
- délai de péremption long (environ deux ans)
- conservation possible à température ambiante
- bon rapport coût/efficacité

### 2.2.2. CLASSIFICATION DES PRODUITS DE COMPLEMENT

La grande majorité de ces produits sont destinés à être dégradés puis éliminés par l'organisme. Mais certains d'entre eux sont en partie ou non éliminés et ainsi persistent en totalité ou en partie définitivement dans le tissu. On peut alors les classer en trois catégories principalement selon leur durée de présence dans l'organisme :

- **les produits résorbables**, dérivés pour la majorité d'acides hyaluroniques d'origine animale ou issus de la biofermentation, ils peuvent subir des modifications chimiques qui leur procurent une durée de présence dans l'organisme de trois à six mois.

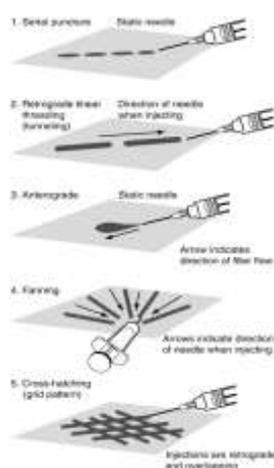
- **les produits lentement résorbables** dont la durée d'effet est située entre six mois et deux ans.

- **les produits non résorbables**, présents définitivement dans le corps, ils peuvent être fabriqués par exemple à partir de polymères acryliques ou méthacryliques ou gel de polyacrylamide et associés ou non à un matériau résorbable (acide hyaluronique, collagène...). Si dans certains cas une extraction du produit est possible, elle ne sera que partielle.

Il est à noter que le silicone liquide injectable (non résorbable) à visée esthétique est interdit en France depuis 2001.

#### 2.2.2.1. PRODUITS RÉSORBABLES

##### 2.2.2.1.1. TECHNIQUES D'INJECTION



Pour chaque type de produit de comblement et de surcroît dans chaque gamme, le choix d'un filler précis impose une technique d'injection adaptée au site traitée, au type de peau, à la profondeur des rides et des dépressions.

Toutefois il existe quelques techniques basiques, assez spécifiques pour être utilisées dans de nombreuses indications. On pratique essentiellement quatre techniques :

- linéaires rétrotraçantes ;
- multipunctures ;
- en éventail ;
- en nappage ou en quadrillage.

**Figure 31 : Techniques d'injection (69)**

**La technique linéaire rétrotraçante** est la plus couramment utilisée : en tenant la seringue parallèlement à la ride ou aux plis à injecter, on pénètre dans la peau et on fait avancer l'aiguille sur toute sa longueur. On la retire lentement en pressant de façon régulière sur le piston pour délivrer une quantité égale de produit tout le long de la ride. On relâche la pression juste avant de retirer l'aiguille afin d'éviter les fuites et la perte de produit. Pour des lignes courtes et superficielles (inférieures à un centimètre) comme les ridules du menton ou de la partie basse des joues, ce traitement peut se faire en une seule injection linéaire rétrotraçante.

**La technique des multipunctures** est plus aisée car d'emblée l'aiguille pénètre au niveau souhaité et dépose une petite partie du produit de comblement avant d'être retirée. Les multipunctures sont ainsi répétées tout le long de la ride, sans laisser d'espace entre chacune d'elles pour obtenir finalement une correction régulière continue.

**La technique en éventail** consiste, à partir d'un seul point de pénétration, à déplacer légèrement l'aiguille en éventail et pratiquer plusieurs mini-injections rétrotraçantes, notamment près des commissures labiales.

Enfin **la technique de nappage** peut être pratiquée dans les régions commissurales et la région périorbitaire et se définit par de multiples injections rétrotraçantes, en quadrillage, à la fois vertical et horizontal.

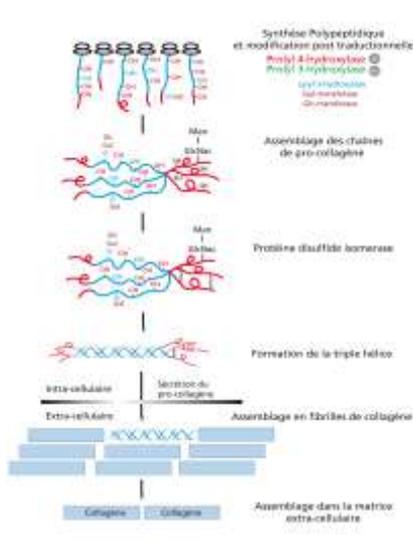
D'autres techniques sont aussi intéressantes :

- **la technique de l'échelle** avec des injections rétrotraçantes perpendiculaires à la ride ;
- **la technique de la fougère ou technique de la fermeture éclair** qui concernent principalement l'injection des rides ou sillons situés au niveau des zones dynamiques du visage, là où la mobilité d'expression entraîne un résultat décevant avec les techniques classiques de comblement. Les injections se font de part et d'autre de la ride ou de la partie centrale du sillon, vers l'extérieur, perpendiculairement à la ligne ou à la dépression, réalisant une zone « matelassée » sous la partie déprimée, résistant ainsi au déplacement répétitif responsables de l'aggravation de la zone ridée ;
- **la technique de la subcision** : cisaillement horizontal du biseau à chaque point d'injection ;
- **la technique du soulèvement** : injection rétrotraçante avec le relèvement de l'extrémité de l'aiguille. Cette technique est utilisée notamment pour le nappage de certaines régions (mésolift).

Quelle que soit la technique choisie, il vaut mieux injecter trop profondément avec de moindres bénéfices esthétiques que d'injecter trop superficiellement et de surcorriger, ce qui risque d'entraîner des irrégularités de surface. En cas de surcorrection, il faut immédiatement masser fermement entre les doigts la zone concernée afin d'écraser ou de mettre en place le produit injecté.

## 2.2.2.1.2. COLLAGÈNE

### 2.2.2.1.2.1. DÉFINITION DU COLLAGÈNE



Le collagène est une protéine formée par l'assemblage de trois chaînes polypeptidiques : les chaînes alpha, enroulées en triple hélice. Une molécule de tropocollagène (ou pro-collagène) est synthétisée dans le derme et l'hypoderme par le fibroblaste, leur composition est caractéristique d'un type de collagène. Puis cette molécule est excrétée dans le milieu extracellulaire et ses propeptides terminaux sont clivés : on obtient une molécule d'atelocollagène. Plusieurs molécules d'atelocollagènes peuvent alors s'associer entre elles selon leur structure biochimique et sous l'influence de la lysyl oxydase, une enzyme cuivre-dépendante, pour former des fibrilles de collagène. Ces fibrilles se regroupent alors en fibres de collagène puis en faisceaux de collagène.

**Figure 32 : Synthèse du collagène (70)**

Chez l'Homme on dénombre une quarantaine de gènes produisant vingt-huit types de collagène, chaque type déterminant une localisation spécifique. Plus d'une dizaine de types de collagène sont présents dans la peau et les types 3, 5 et 6 sont localisées dans les tissus conjonctifs, associés au collagène de type 1, qui lui est prépondérant dans le derme (90%). Le type 7 est retrouvé dans les fibrilles d'ancrage de la jonction dermo-épidermique.

Le collagène est essentiel dans l'architecture cutanée. Il procure à la peau sa résistance mécanique extraordinaire, car à poids égal, la fibre de collagène est plus résistante que l'acier. Son hydrophilie apporte, elle, une plasticité remarquable au revêtement cutané. Dans une peau jeune, les faisceaux de collagènes sont denses, relativement parallèles à la surface cutanée. Au fur et à mesure du temps, les fibres de collagènes se désorganisent et le collagène diminue. La synthèse des pro-collagènes de types 1 et 3 diminue, la peau s'amincit et devient plus fragile. De plus, l'activité des métalloprotéinases augmente, dégradant dans la peau âgée quatre fois plus le collagène que dans la peau jeune.

Dans les zones photo-exposées, on observe une dégénérescence des fibres collagènes avec une densité et une striation moins importantes. Les fibres collagènes matures insolubles, surtout de type 1, sont significativement moins nombreuses dans le derme papillaire, spécialement dans la zone dite de reconstruction. Et le collagène de type 7 aussi. La charpente de la peau s'effondre créant les rides plus ou moins marquées.

**Figure 33 : Comparaison entre les peaux jeune et mature (71)**



Contraste entre une peau jeune, avec un épiderme aux crêtes interpapillaires bien dessinées, un derme dense et une peau âgée, où l'épiderme est atrophique, avec disparition des crêtes interpapillaires et au niveau du derme, perte de la densité collagénique.

#### 2.2.2.1.2.2. DIFFÉRENTS COLLAGÈNES INJECTABLES

**Le collagène d'origine humaine** n'est plus fabriqué.

**Le collagène bovin** n'est plus fabriqué non plus depuis mars 2010 mais encore disponible pendant environ deux ans. Il est extrait du derme bovin, hautement purifié (hydrolyse sélective des terminaisons télopeptidiques de la molécule, fractions les plus antigéniques) et se présente sous trois formes ayant obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France en 1987 et le marquage CE en 1995. Elles contiennent 0,3% de lidocaïne :

- ZYDERM 1 : dosé à 35 mg/ml de collagène non réticulé ;
- ZYDERM 2 : dosé à 65 mg/ml, plus concentré que le précédent ;
- ZYPLAST : dosé à 35mg/ml de collagène réticulé par la glutaraldéhyde à 0,075%, qui va ralentir la dégradation protéolytique et majorer la stabilité du produit in vivo.

Biologiquement assimilable, ce collagène bovin est composé de 95% de collagène de type 1 et de 5% de collagène de type 3. Il s'intègre parfaitement dans la dynamique de la peau et induit une activation fibroblastique avec stimulation de la formation de néocollagène. Après injection, la persistance du ZYDERM est de trois à quatre mois, au-delà desquels intervient une stimulation de la synthèse protéique des fibrocytes avec dissémination dans le tissu dermique. Le ZYPLAST quant à lui, a une persistance plus longue évaluée histologiquement à dix-huit mois.(72)

ZYDERM est indiqué pour les corrections légères et superficielles. ZYPLAST est réservé aux rides profondes, dépressions marquées et lèvres. Les deux peuvent être utilisés seuls ou en complémentarité au niveau d'une même zone à traiter : ZYPLAST, injecté dans le derme moyen et profond, forme une sorte de « matelas » dermique tandis que ZYDERM occupe le derme superficiel, terminant la correction en effaçant le « trait » de la ride.

Tout traitement par collagène bovin est précédé d'un interrogatoire minutieux, d'un examen général et surtout d'un **double test intradermique**. En effet pour détecter la

possibilité de survenue d'une réaction locale après la première ou la seconde injection, des tests cutanés sont effectués avant l'injection du produit de comblement :

- le premier test est réalisé à la face antérieure de l'avant-bras gauche, formant une papule qui doit se résorber dans les 24 heures et ne laisser qu'un relief minime et blanchâtre correspondant au produit dégradable mis en place ;
- le second test est pratiqué deux à trois semaines plus tard, sur la face antérieure de l'avant-bras droit et contrôlé trois jours après.

Les deux tests sont contrôlés une nouvelle fois après six à huit semaines, si la réaction est positive à l'un au moins des deux tests, c'est-à-dire s'il survient un érythème avec ou sans prurit, un léger œdème et/ou une hypersensibilité locale, le traitement par collagène sera interdit. Sinon la première séance d'injections pourra commencer.

L'implant est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents :

- de maladies auto-immunes ;
- de réactions anaphylactiques graves ou de maladies allergiques en phase aiguë ;
- de réactions allergiques à la lidocaïne ;
- de traitements immunosuppresseurs ;
- d'herpès récidivant sur le site prévu de l'injection ;
- d'injections antérieures de produits de comblement non dégradables au niveau de la zone prévue pour l'injection ;
- de maladies granulomateuses ;
- de cicatrices chéloïdiennes ;
- de grossesse ou d'allaitement.

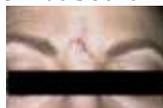
Au niveau des sillons nasogéniens, l'utilisation conjointe de ZYPLAST injecté en profondeur et de ZYDERM injecté plus superficiellement peut améliorer le résultat. Une injection profonde « en triangle » de la zone péri-narinaire complètera très fréquemment le traitement afin de mettre à plat la dépression naso-jugale.



**Figure 34 : Injection de collagène dans les sillons nasogéniens (avant et une semaine après)**

Au niveau des rides frontales, les multi-injections ponctiformes de ZYDERM ou ZYPLAST formeront une ligne régulière, sans surcorrection. Un faible saignement et une impression de remplissage incomplet peuvent parfois apparaître sans qu'il soit nécessaire de réinjecter immédiatement.

Au niveau des rides intersourcilières, ZYDERM uniquement sera injecté en tendant la peau au maximum pour limiter l'extrusion du produit par les pores dilatés. ZYPLAST en zone profonde est susceptible de provoquer ici une nécrose locale et une cicatrice indélébile par effraction ou compression vasculaire.



**Figure 35 : Atteinte vasculaire, nécrose de la peau et cicatrice dues à l'injection de ZYPLAST dans les rides glabellaires (73)**

Au niveau des lèvres, l'ourlet labial doit être injecté avec ZYPLAST. L'aiguille est introduite à la limite supérieure de la lèvre rouge et dépose, par la technique traçante, une quantité régulière de produit jusqu'au milieu de lèvre, en augmentant éventuellement la dose au niveau du philtrum. L'ourlet de la lèvre supérieure sera massé doucement entre pouce et index afin de le modeler et d'assurer son uniformité. Pour la lèvre inférieure, la technique est la même, bien qu'il semble plus esthétique d'injecter préférentiellement le tiers médian de la lèvre.

**Figure 36 : Injections de ZYPLAST dans les lèvres**



Observations frontales et latérales de la zone périorale avant et après injections dans le vermillon des lèvres supérieure et inférieure et dans les commissures labiales.(73)  
La région commissurale sera aussi traitée, en remontant vers la lèvre supérieure, pour « lifter » les coins de la bouche. Les rides labiales verticales fréquentes, profondes en cas d'élastose solaire, peuvent être traitées selon leur profondeur par ZYDERM ou ZYPLAST. Les injections se font obliquement par rapport à la ride par micro-injections, ou sous la ride par injections traçantes. Si les rides sont trop profondes et le tissu trop élastosique, l'amélioration ne sera que très partielle car le produit se déposera sur les berges des rides en les accentuant. Un nappage sous-jacent et entre chaque ride peut diminuer cet aspect gondolé. Si les ridules sont très fines et très nombreuses, il est plus simple de pratiquer un nappage de la région sus-labiale plutôt qu'un traitement de chacune des ridules.

Les rides périorbitaires sont traitées, de préférence, par ZYDERM, par injections traçantes péri et sous-orbitaires, à l'aide de très petites aiguilles, ou si la peau est très épaisse, avec ZYPLAST.

Deux à trois séances d'injection, faites à un mois d'intervalle, sont en général nécessaires à l'obtention de l'amélioration souhaitée même si les résultats sont bons ou voire très bons. Quant aux retouches, leur rythme varie avec l'importance, le nombre et la profondeur des rides. En général, une retouche est nécessaire tous les six à douze mois. La séance varie de 150 à 300 € suivant la dose injectée.

Concernant les effets secondaires, les réactions immédiates sont transitoires et de courte durée. Elles sont souvent liées à la non-observance des recommandations : hématomes punctiformes que l'on peut éviter par l'application de vitamine K avant et/ou immédiatement après les injections; érythème ou léger œdème le long du trajet injecté.



**Figure 37 : Ecchymoses après injections de collagène bovin le long du sillon nasogénien chez une patiente qui prenait de l'aspirine quotidiennement (73)**

Après une injection trop superficielle de collagène bovin, notamment ZYDERM 1 ou 2, on peut observer une ligne blanche visible qui ne disparaît qu'avec la dégradation du produit. Des réactions retardées, érythémateuses ou granuleuses d'hypersensibilité retardée sont aussi possibles. Le collagène bovin peut parfois entraîner, aux sites d'injection, des érythèmes plus ou moins intenses ou des granulomes, érythématoviolacés et indurés, exceptionnellement pseudokystiques et/ou purulents à type d'abcès. Ils sont liés, en général, à un interrogatoire médical absent ou incomplet ayant occulté les contre-indications aux injections. Ils apparaissent en général après plusieurs séances d'injections. Le traitement de ces lésions granulomateuses doit être instauré le plus vite possible : dès l'apparition d'un érythème au site injecté, même léger, il faut prescrire un corticoïde local et le plus souvent oral pendant 15 jours. En règle générale, la résorption est rapide en deux à trois semaines, parfois plus longue (quelques mois) mais la restitution ad integrum est toujours totale.(74)



Figure 38 : Granulomes après injection de collagène (74)

**Le collagène d'origine humaine et de synthèse allogène** tels que COSMODERM 1 et 2 et COSMOPLAST sont obtenus par génie génétique à partir de culture cellulaire de fibroblastes humains. Ces produits autorisés par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis depuis 2003 n'ont pas de marquage CE cependant l'Afssaps « après évaluation du dossier du fabricant », ne s'est pas opposé à leur mise sur le marché (75). COSMODERM est composé de 35 mg/ml de collagène non réticulé, indiqué dans les rides superficielles et COSMOPLAST de 35 mg/ml de collagène réticulé, destiné aux rides plus profondes, avec, dans chacun des deux produits, l'adjonction de 0,3 ml de lidocaïne. Ces collagènes ne nécessitent pas de double test intradermique systématique mais le double test reste indispensable chez les patients allergiques au collagène bovin ou atteints de pathologies auto-immunes et/ou d'allergies graves. Les techniques d'injections sont identiques à celle du collagène bovin. Le modelage est facile et les résultats sont très naturels, notamment au niveau buccal et péribuccal, d'où l'intérêt indiscutable de ce nouveau collagène.

**Le collagène porcine** est extrait du tendon du porc et réticulé par un processus de glycation, le procédé GLYMATRIX, qui utilise un sucre naturel, le delta ribose, dénué de toxicité. De plus, ce processus détruit les parties terminales les plus antigéniques des molécules de collagène le rendant complètement compatible avec le collagène humain. Deux produits sont commercialisés : EVOLENCE et EVOLENCE BREEZE, tous deux dosés à 35 mg/ml de collagène porcine, la différence de fluidité étant déterminée par la longueur des chaînes et les indications différent en fonction de la viscosité.



Figure 39 : GLYMATRIX technology (76)

Les injections se font de préférence par multipunctures rétrotraçantes, aussi bien dans les plis profonds que dans les rides fines, mais les autres techniques d'injection peuvent être utilisées avec de bons résultats. La durée moyenne se situe entre neuf et douze mois.

Il n'est pas nécessaire de pratiquer systématiquement avant injection un double test intradermique avec le collagène porcine, comme cela doit être fait avec le collagène bovin : le risque d'immunogénicité est très faible (inférieur à 0,58%). Il est toutefois préférable de le réaliser en cas de pathologies auto-immune ou d'allergie grave. Les réactions sont en fait le plus souvent dues au collagène lui-même et non pas à la particularité bovine ou porcine. D'ailleurs, les tests intradermiques pratiqués jusqu'alors avec le collagène humain sur des patients allergiques au collagène bovin sont pour la plupart positifs et interdisent toute injection de collagène humain.

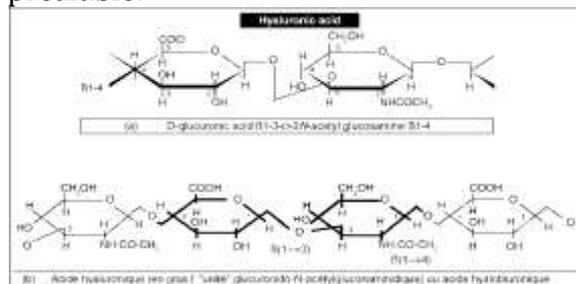
Le collagène porcine est facile à injecter et les résultats obtenus, particulièrement au niveau de la région buccale et des lèvres sont très satisfaisants et naturels. La muqueuse reste très souple et le contour bien dessiné. Le traitement nécessite cependant une anesthésie topique au préalable car s'avère un peu douloureux.

### 2.2.2.1.3. ACIDE HYALURONIQUE

Depuis 1990, cette molécule a été développée pour la chirurgie esthétique et la dermatologie esthétique, deux spécialités où les multiples fonctions physiologiques et les qualités, notamment volumétriques, de l'acide hyaluronique sont intéressantes.

#### 2.2.2.1.3.1. DÉFINITION DE L'ACIDE HYALURONIQUE

L'acide hyaluronique est un biopolymère de la famille des glycosaminoglycanes, un polysaccharide linéaire non ramifié, non sulfaté et comprenant environ cinquante mille disaccharides formés par l'alternance de deux molécules de base : le N-acétylglucosamine et l'acide D-glucuronique et reliés entre elles par des liaisons glycosidiques béta1-3 et béta1-4. À l'inverse du collagène, sa structure chimique est toujours identique et n'a pas de spécificité d'espèce ni de tissu. Son injection ne nécessitera pas de test préalable.



**Figure 40 : Acide hyaluronique : structure de base disaccharidique (a) et début de polymérisation (b) (77)**

Sa concentration moyenne dans le corps humain s'élève à 200mg/kg, 56% sont localisés dans la peau, le reste se répartissant dans de nombreux autres tissus comme le liquide synovial. L'épiderme en contient de 2 à 5 mg/ml, le derme 0,5 mg/ml.

Ce polysaccharide, de très haut poids moléculaire, synthétisé en grande partie dans la membrane des fibroblastes dermiques et de façon moindre dans celle des kératinocytes épidermiques, est un composant majeur de la matrice extracellulaire du derme.

Sa durée de vie dans les tissus est très brève. Dégradé par le système enzymatique intracellulaire, les hyaluronidases, et les radicaux libres, il se renouvelle complètement en moins d'un jour au niveau de l'épiderme et pour un tiers par jour au niveau du derme. Au cours du vieillissement, la diminution de la quantité et une modification de la nature de l'acide hyaluronique induit une détérioration de la qualité des tissus et du processus de réparation. On note alors un dessèchement cutané, une atrophie dermique, un ralentissement de la cicatrisation des plaies et une plus grande fréquence des vergetures. De plus, au moment de la ménopause, la diminution de la progestérone et des oestrogènes engendre un abaissement considérable de l'acide hyaluronique dans le derme.

Ses propriétés physicochimiques sont exceptionnelles (78):

- propriétés hygroscopiques primordiales : l'acide hyaluronique est un grand piègeur d'eau puisque chaque molécule peut absorber de 500 à 1000 fois son volume, ce qui explique ses fortes propriétés volumatrices. Chaque molécule, véritable éponge, assure le contrôle des flux ioniques ainsi que celui des électrolytes, nutriments et facteurs de croissance ;
- propriétés viscoélastiques majeures : la viscosité est la faculté du gel à résister à l'étalement, l'élasticité est celle de retrouver sa forme après des contraintes mécaniques. L'acide hyaluronique a une partie terminale hydrophile et une autre hydrophobe, et grâce aux pôles complémentaires, les molécules s'assemblent pour former un réseau de polymères. Il en résulte la formation d'un gel doté de

propriétés viscoélastiques jouant un rôle important d'amortissement et de renforcement de la matrice extracellulaire mais aussi de cicatrisation en facilitant la prolifération et la migration cellulaires ;

- propriétés antioxydantes : l'acide hyaluronique est un piègeur de radicaux libres, protecteur des radiations solaires et donc réducteur du vieillissement cutané et du vieillissement héliodermique ;
- rôle de barrière contre les agressions microbiennes et virales ;
- rôle également antistress : dans certaines conditions de stress ou de choc, l'organisme est capable de fournir de fournir immédiatement une grosse quantité d'acide hyaluronique dans le cadre d'un mécanisme de survie.(79)

D'abord d'origine animale, extraits à partir des crêtes de coq (HYLAFORM), les acides hyaluroniques sont actuellement obtenus par fermentation bactérienne à partir de souches de streptocoques (*Streptococcus equi*) qui sont très proches et ne diffèrent que par l'importance de la réticulation. Les cellules bactériennes sont cultivées dans un milieu contenant de l'eau et des substances nutritives. L'acide hyaluronique synthétisé au niveau membranaire est excrété dans le milieu pour sa purification puis sa modification chimique. La réticulation est destinée à apporter plus de stabilité aux molécules à l'aide d'un agent réticulant qui va établir des liaisons entre elles. Il existe plusieurs types de réticulation : selon le réticulant, les groupes chimiques cibles, l'existence d'amorce protéique, ou selon le pH, on obtient donc des acides hyaluroniques différemment modifiés. Les principaux réticulants sont des époxydes, dont le plus utilisé est le BDDE (1,4 butanediol diglycidyl éther), le vinylsulfone ou le diépoxyoctane (DEO).(80)

Il est ensuite transformé en un gel qui est homogénéisé et dont la dégradation est ainsi ralentie. On différencie alors :

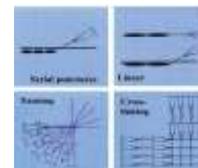
- les produits biphasiques : les particules d'acide hyaluronique réticulé sont véhiculées par une solution d'acide hyaluronique non réticulé et la rémanence in situ est définie par la taille et le nombre des particules ;
- les produits monophasiques : les particules d'acide hyaluronique réticulé sont homogènes et la rémanence in situ est définie par le taux de réticulation ;
- les produits monophasiques polydensifiés : mélange dans le même produit de molécules d'acide hyaluronique de masses moléculaires différentes.

#### 2.2.2.1.3.2. INDICATIONS DES ACIDES HYALURONIQUES

Toutes les rides peuvent être traitées par un des nombreux produits à base d'acide hyaluronique dont les concentrations et réticulations diverses permettent un choix spécifique. Seront alors injectés :

- les sillons nasogéniens plus ou moins profonds ;
- les rides jugales surtout profondes ;
- les sillons et dépressions labiomentonnières si la ptose n'est pas trop excessive, complétés pour un meilleur résultat par l'injection angulomaxillaire, le pli mentonnier ;
- la région intersourcilière en évitant d'injecter trop profondément car la pénétration dans un vaisseau engendrerait une nécrose locale ;
- les rides frontales par injection de très petites quantités ;
- le pourtour buccal : contour et petites rides verticales sus et sous-labiales si l'élastose solaire n'est pas trop importante ;
- les rides de la région périorbitaire lorsque la peau est épaisse, arcades sourcilières, cernes ;
- les rides préauriculaires et le lobe de l'oreille.(74)

On peut noter que l'acide hyaluronique possède également une indication dans le traitement des anomalies morphologiques (menton, nez, pommettes...) et des cicatrices. Les injections se font dans le derme superficiel, moyen ou profond, en fonction du site, de la profondeur des rides et du produit employé. Les techniques sont multiples, par micropunctures ou injections linéaires traçantes courtes, lentes et régulières, en éventail ou en nappage.



Sur tous les sites traités, la surcorrection est déconseillée car la quantité injectée ne diminue pas durant les jours suivant l'injection. Après l'injection, le site doit être massé intensément pour harmoniser sa surface avec les tissus environnants et l'application d'un glaçon ou de crème à l'arnica permet d'éviter ou de diminuer un éventuel hématome, de soulager le patient et de prévenir une réaction inflammatoire. Les lèvres peuvent aussi paraître irrégulières immédiatement après l'injection, la patient devra être prévenue que le résultat ne sera définitif qu'après au moins 48 heures. Enfin le coût de la séance varie de 160 à 360 € suivant l'importance du traitement.

### 2.2.2.1.3.3. DIFFÉRENTS ACIDES HYALURONIQUES

L' Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a publié une classification des produits de comblement.

**Figure 41 : Liste des produits injectables de comblement des rides déclarés en France (octobre 2011)**



LISTE DES PRODUITS INJECTABLES DE COMPLEMENT DES RIDES DECLARES EN FRANCE (octobre 2011)				
Les produits suivants sont indiqués dans le comblement des rides du visage				
* R : résorbable (3-6 mois), LR : lentement résorbable (6-24 mois), NR : non résorbable (définitif)				
Dénomination commerciale	Fabricant	Composition	*R-LR-NR	Date de déclaration à l'Afssaps
AcHyal®	TEDEC-MEUI FARMA SA	acide hyaluronique	R	13/06/2005
Acide hyaluronique HYALURONICA-1-®	Vital Esthétique	acide hyaluronique	R	19/10/2009
Acide hyaluronique HYALURONICA-2-®	Vital Esthétique	acide hyaluronique	R	19/10/2009
DERMYAL 18®	Hyal Intertrade	acide hyaluronique	R	09/06/2009
DERMYAL 24 R®	Hyal Intertrade	acide hyaluronique	R	09/06/2009
DERMYAL 32 HR®	Hyal Intertrade	acide hyaluronique	R	09/06/2009
ESTHELIS SOFT	ANTEIS SA	acide hyaluronique	R	12/05/2010
ESTHELIS BASIC	ANTEIS SA	acide hyaluronique	R	12/05/2010
GLYTONE Professional 2® Rides superficielles	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique	acide hyaluronique	R	15/05/2008
HYALUDERM 2*®	LCA Pharmaceutical	acide hyaluronique	R	03/08/2009
HYALUDERM 2.5*®	LCA Pharmaceutical	acide hyaluronique	R	03/08/2009
IDUNE® 2,0%	GENEVRIER	acide hyaluronique	R	28/06/2010
IDUNE® 1,5%	GENEVRIER	acide hyaluronique	R	29/06/2010
IDUNE® 0,8%	GENEVRIER	acide hyaluronique	R	16/04/2010
ISOGEL®class I, II, III	Laboratoires FLORGA	acide hyaluronique	R	10/10/2006
JOLIDERMIS 24®	ANTEIS SA	acide hyaluronique	R	28/02/2009
JOLESS DEFINE	HYALTECH Limited	acide hyaluronique	R	15/09/2010
JOLESS BALANCE	HYALTECH Limited	acide hyaluronique	R	14/05/2010
JOLESS SOFT	HYALTECH Limited	acide hyaluronique	R	15/09/2010
JOLIDERMIS 24*®	ANTEIS SA	acide hyaluronique	R	12/05/2010
JOLIDERMIS 18®	ANTEIS SA	acide hyaluronique	R	12/05/2010
LISSANT-YAL 1.5 %®	Laboratoires PHARMY 2	acide hyaluronique	R	14/09/2009

LISTE DES PRODUITS INJECTABLES DE COMPLEMENT DES RIDES DECLARES EN FRANCE (octobre 2011)				
Les produits suivants sont indiqués dans le comblement des rides du visage				
LISSANT-YAL 2.2 %	Laboratoires PHARMY 2	acide hyaluronique	R	14/09/2009
M-HA 18	FLORGA	acide hyaluronique	R	02/04/2010
PREVELLE	GENZYME Biosurgery	acide hyaluronique	R	13/02/2008
PRINCESSE Filler	CROMA GmbH	acide hyaluronique	R	02/12/2008
PRINCESSE RICH	CROMA GmbH	acide hyaluronique	R	02/06/2009
PRINCESS VOLUME	CROMA GmbH	acide hyaluronique	R	16/10/2009
RENOFILL Deeply Correction	Laboratoires RENOPHASE	acide hyaluronique	R	28/05/2009
RENOFILL Perfectly Volume	Laboratoires RENOPHASE	acide hyaluronique	R	28/05/2009
RENOFILL Softy Correction	Laboratoires RENOPHASE	acide hyaluronique	R	28/05/2009
REVANESSE	Prollenium Medical Technologies Inc	acide hyaluronique	R	09/09/2009
REVANESSE Lips	Prollenium Medical Technologies Inc	acide hyaluronique	R	09/09/2009
REVANESSE Pure	Prollenium Medical Technologies Inc	acide hyaluronique	R	09/09/2009
REVANESSE Ultra	Prollenium Medical Technologies Inc	acide hyaluronique	R	09/09/2009
R-FINE	HYALTECH Limited	acide hyaluronique	R	29/09/2006
STYLAGE HydroMax	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	R	29/05/2009
STYLAGE Hydro	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	R	11/04/2008
Succceev one	Hyal Intertrade	acide hyaluronique	R	08/04/2010
Succceev two	Hyal Intertrade	acide hyaluronique	R	08/04/2010
Succceev three	Hyal Intertrade	acide hyaluronique	R	08/04/2010
SURGIDERM 18	Allergan	acide hyaluronique	R	03/07/2008
SURGLIFT Plus	Allergan	acide hyaluronique	R	03/07/2008
VARIODERM MESOLIFT	ADODERM GMBH	acide hyaluronique	R	19/05/2010
VISAGEL	SURGICAL Concepts GmbH	acide hyaluronique	R	23/03/2006
X-HA 3	Laboratoires FLORGA	acide hyaluronique	R	23/03/2009
X-HA volume	Laboratoires FLORGA	acide hyaluronique	R	23/03/2009
CONJONCTYL	SEDIFA Laboratoires	Monome hyaluronique orthonohydroxy benzoate de sodium	L.R	24/05/2004

LISTE DES PRODUITS INJECTABLES DE COMPLEMENT DES RIDES DECLARES EN FRANCE (octobre 2011)				
Les produits suivants sont indiqués dans le comblement des rides du visage				
EMERVEL classic	GALDERMA international	acide hyaluronique	L.R	06/04/2010
EMERVEL classic lidocaine	GALDERMA international	acide hyaluronique-lidocaine	L.R	06/04/2010
EMERVEL Deep	GALDERMA international	acide hyaluronique	L.R	06/04/2010
EMERVEL Deep lidocaine	GALDERMA international	acide hyaluronique-lidocaine	L.R	06/04/2010
FORTELIS EXTRA	ANTEIS SA	acide hyaluronique	L.R	28/02/2009
GLYSTONE Professional 3	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique	acide hyaluronique	L.R	15/05/2008
GLYSTONE Professional 4	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique	acide hyaluronique	L.R	25/08/2009
JUVEDERM ULTRA 3	Allergan	acide hyaluronique	L.R	26/12/2007
JUVEDERM ULTRA 4	Allergan	acide hyaluronique	L.R	26/12/2007
JUVEDERM ULTRA LIP	Allergan	acide hyaluronique	L.R	26/12/2007
JUVEDERM ULTRA SMILE	Allergan	acide hyaluronique	L.R	07/04/2008
NEW-FILL	DERM K LABORATORIES (a business of SANOFI-AVENTIS US LLC)	acide polyfactique	L.R	28/02/2005
Perfection Dermo - PD	OBVIELINE	acide hyaluronique	L.R	05/10/2007
Perfection Dermo Deep - PDD	OBVIELINE	acide hyaluronique	L.R	05/10/2007
Perfection Dermo Fine Lines - PDL	OBVIELINE	acide hyaluronique	L.R	05/10/2007
RADIESSE	MERZ Aesthetics Inc	hydroxyapatite de Calcium	L.R	07/10/2010
Restylane Lidocaine	Q-MED AB	acide hyaluronique-lidocaine	L.R	27/09/2009
Restylane Perlane Lidocaine	Q-MED AB	acide hyaluronique-lidocaine	L.R	27/09/2009
Restylane Perlane	Q-MED AB	acide hyaluronique	L.R	27/09/2005
Restylane SubQ	Q-MED AB	acide hyaluronique	L.R	27/09/2005
Restylane Touch	Q-MED AB	acide hyaluronique	L.R	27/09/2005
Restylane Vital "Pen Injector"	Q-MED AB	acide hyaluronique	L.R	03/12/2009
Restylane Vital Light	Q-MED AB	acide hyaluronique	L.R	25/05/2009
Restylane Vital Light-Injector	Q-MED AB	acide hyaluronique	L.R	25/05/2009
Restylane Vital White	Q-MED AB	acide hyaluronique	L.R	27/08/2008

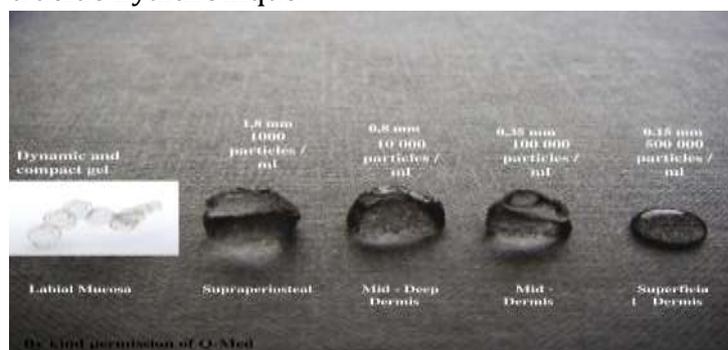
LISTE DES PRODUITS INJECTABLES DE COMPLEMENT DES RIDES DECLARES EN FRANCE (octobre 2011)				
Les produits suivants sont indiqués dans le comblement des rides du visage				
Restylane Vital White-Injector	Q-MED AB	acide hyaluronique	L.R.	18/12/2008
Restylane Vital	Q-MED AB	acide hyaluronique	L.R.	27/09/2005
Restylane	Q-MED AB	acide hyaluronique	L.R.	27/09/2005
SCULPTRA	DERMM LABORATORIES (a business of SANOFI-AVENTIS US LLC)	acide polylactique	L.R.	06/12/2004
STYLAGE S 0.4ml	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	L.R.	03/10/2008
STYLAGE XL	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	L.R.	11/04/2008
STYLAGE L	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	L.R.	11/04/2008
STYLAGE M	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	L.R.	11/04/2008
Stylage M Lidocaïne	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique-lidocaïne	L.R.	25/01/2010
STYLAGE S	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	L.R.	11/04/2008
Stylage S Lidocaïne	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique-lidocaïne	L.R.	25/01/2010
Stylage Special Lips	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	L.R.	16/10/2008
Stylage Spécial Lips Lidocaïne	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique-lidocaïne	L.R.	25/01/2010
SURGIDERM 24XP	Allergan	acide hyaluronique	L.R.	03/07/2008
SURGIDERM 30	Allergan	acide hyaluronique	L.R.	03/07/2008
SURGIDERM 30XP	Allergan	acide hyaluronique	L.R.	03/07/2008
SURGLIPS	Allergan	acide hyaluronique	L.R.	03/07/2008
TEOSYAL 27G Deep Lines Single	TEOXANE SA	acide hyaluronique	L.R.	29/03/2007
TEOSYAL 27G Deep Lines	TEOXANE SA	acide hyaluronique	L.R.	18/05/2006
TEOSYAL 30G Global Action	TEOXANE SA	acide hyaluronique	L.R.	18/05/2006
TEOSYAL 30G Global Action Single	TEOXANE SA	acide hyaluronique	L.R.	29/03/2007
TEOSYAL 30G Touch Up	TEOXANE SA	acide hyaluronique	L.R.	18/05/2006
TEOSYAL First Lines	TEOXANE SA	acide hyaluronique	L.R.	18/05/2006
TEOSYAL Kiss Single	TEOXANE SA	acide hyaluronique	L.R.	29/03/2007
TEOSYAL Kiss	TEOXANE SA	acide hyaluronique	L.R.	18/05/2006
TEOSYAL Ultra Deep Single	TEOXANE SA	acide hyaluronique	L.R.	29/03/2007

LISTE DES PRODUITS INJECTABLES DE COMPLEMENT DES RIDES DECLARES EN FRANCE (octobre 2011)				
Les produits suivants sont indiqués dans le comblement des rides du visage				
TEOSYAL Ultra Deep	TEOXANE SA	acide hyaluronique	L.R.	18/05/2006
Teosyal PureSense First Lines	TEOXANE SA	acide hyaluronique-lidocaïne	L.R.	25/07/2011
Teosyal PureSense Global Action	TEOXANE SA	acide hyaluronique-lidocaïne	L.R.	25/07/2011
Teosyal PureSense Kiss	TEOXANE SA	acide hyaluronique-lidocaïne	L.R.	25/07/2011
Teosyal PureSense Ultra Deep	TEOXANE SA	acide hyaluronique-lidocaïne	L.R.	25/07/2011
Teosyal PureSense Deep Lines	TEOXANE SA	acide hyaluronique-lidocaïne	L.R.	25/07/2011
VARIODERM	ADODERM GmbH	acide hyaluronique	L.R.	19/05/2010
VARIODERM plus	ADODERM GmbH	acide hyaluronique	L.R.	19/05/2010
VARIODERM lips & medium	ADODERM GmbH	acide hyaluronique	L.R.	19/05/2010
VARIODERM Fine Line	ADODERM GmbH	acide hyaluronique	L.R.	19/05/2010
X-RA volume	FLORGA	acide hyaluronique	L.R.	02/04/2010
REDEXIS	Prolenium Medical Technologies Inc	Microbille de dextran+ Acide hyaluronique	NR	09/09/2009
AQUAMID	Ferrosan A/S	polyacrylamide	NR	13/06/2005

Les produits suivants ne sont plus sur le marché français				
Dénomination commerciale	Fabricant	Composition	*R-LR-NR	Année d'arrêt de commercialisation
BIOSTYLE	SUN COMMUNICATION	acide hyaluronique	L.R.	2011
HYALSKIN MESOFACE REPAESTIM HA	CHOC MEDICAL	acide hyaluronique	L.R.	2011
Zetaderm , Zetavisc , Philoderm Professional Mesoface	PHILODERM AESTHETICS	acide hyaluronique	L.R.	2011
NOVABEL	MERZ Pharmaceuticals GmbH	alginate	L.R.	2010
OUTLINE Fine/OUTLINE Original/OUTLINE Ultra	PROCYTECH	polyacrylamide modifié	L.R.	2008

EVOLUTION	PROCYTECH	Polymères acryliques (polyacrylamide)	NR	2008
NOVASOFT	ADODERM GmbH	acide hyaluronique + Particules Polymères (poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle-co-méthacrylate d'éthyle) (PHEMA-co-EMA)	NR	2008
DERMALIVE/DERMADEEP	DERMATECH	acide hyaluronique + Particules Polymères (poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle-co-méthacrylate d'éthyle) (PHEMA-co-EMA)	NR	2007

Dans une même gamme, prenons par exemple les produits **RESTYLANE**, la différence entre chacun d'eux réside dans le nombre de particules de gel. En fonction de ce nombre, le gel est plus ou moins fluide et donc s'injecte à des niveaux différents. La disparition progressive des molécules d'acide hyaluronique entraîne une augmentation de la capacité de fixation de l'eau des autres molécules. Le volume initial est alors conservé pendant toute la phase de dégradation jusqu'à disparition de la dernière molécule d'acide hyaluronique.



RESTYLANE : 100 000 particules de gel/ml  
 RESTYLANE PERLANE : 10 000 particules de gel/ml  
 RESTYLANE TOUCH : 500 000 particules de gel/ml  
 RESTYLANE SUB-Q : 1 000 particules de gel/ml  
 RESTYLANE LIPP : gel dynamique et cohésif  
 RESTYLANE VITAL : stabilisation moyenne



**Figure 42 : Acide hyaluronique réticulé d'origine non animale (81)**

L'acide hyaluronique, en plus de son action immédiate par comblement mécanique de la ride, restaure la matrice extracellulaire de manière plus retardée en stimulant la synthèse de collagène et en inhibant sa dégradation.

Les produits de la gamme **TEOSYAL** diffèrent dans la concentration en acide hyaluronique et le niveau de réticulation. Les indications de chaque produit de la gamme seront alors différentes.

\* Réhydratation du derme – Rides superficielles et rides périoculaires – Rides moyennement profondes, toutes les zones – Rides moyennement profondes, toutes les zones – Rides profondes, sillons nasogéniens, rides d'expression – Contour et volume des lèvres – Spécifique aux volumes faciaux, rides très profondes.

	TEOSYAL® Mes	TEOSYAL® Touch	TEOSYAL® Touch	TEOSYAL® Global actin	TEOSYAL® Deep line	TEOSYAL® Fill	TEOSYAL® Ultra Deep
Concentration	15 mg	20 mg	25 mg	25 mg	25 mg	25 mg	25 mg
Reticulation	○○○○○	●○○○○	●●○○○	●●○○○	●●●○○	●●●●○	●●●●●
Needle	30G 1/2 o 32G 1/2	30G 1/2 o 32G 1/2	30G 1/2	30G 1/2	27G 1/2 o 30G 1/2	27G 1/2	26G 5/8
Indications *	Réhydratation del derma	Rughe superficiali, rughe pericoculari	Rughe mediamente profonde, tutte le zone	Rughe mediamente profonde, tutte le zone	Rughe profonde, solchi nasogeni, rughe della marionetta	Contorno e volume labbra	Specifico per i volumi del viso, rughe molto profonde
Packaging	2 x 1 mL	2 x 0.7 mL	2 x 0.5 mL	2 x 1 mL	2 x 1 mL	2 x 1 mL	2 x 1 mL

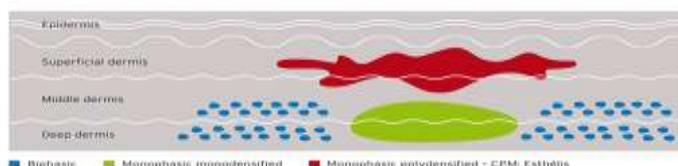
**Figure 43 : Gamme TEOSYAL (81)**

**DERMYAL** est un acide hyaluronique de type monophasique, de haut poids moléculaire, réticulé au BDDE. Il existe sous cinq formulations différentes présentées en seringues de 0,8ml :

- DERMYAL 18 : 18 mg/ml de NaHA (hyaluronate de sodium) réticulé - Derme superficiel (rides fines, nappage et hydratation des ridules).
- DERMYAL 24R : 24 mg/ml de NaHA réticulé - Derme moyen (rides modérées et remodelage des peaux fines).

- DERMAL 32HR : 24 mg/ml de NaHA fortement réticulé - Derme moyen/profond (rides sévères et remodelage des peaux épaisses).

Les produits **ESTHELIS** sont des gels monophasiques polydensifiés destinés à être injectés dans les couches superficielles du derme. Ils sont présentés en seringues de 0,6 et 1ml et peuvent être conservés à température ambiante (jusqu'à 30°C). ESTHELIS SOFT 20mg/ml est indiqué dans les pattes d'oie, les rides du front, les cicatrices, les rides péri-orales et les commissures des lèvres ; ESTHELIS BASIC 22,5mg/ml est indiqué dans les sillons nasogéniens légers, la valorisation des lèvres, les rides péri-orales, les plis d'amertume, la glabelle et les cicatrices.(82)



**GLYTONE 2 PROFESSIONAL** est dosé à 20mg/ml d'acide hyaluronique fortement réticulé et indiqué dans le comblement des rides superficielles du visage : les rides périoculaires et péri-buccales.

**HYALUDERM** est présenté en deux concentrations de hyaluronate de sodium : 2% pour les rides de profondeur modérée et 2,5% pour les rides plus sévères, longues et profondes (inférieures ou égales à 2 mm).

**ISOGEL** est un gel monophasique décliné en trois concentrations :

- ISOGEL CLASS1 (14 mg/ml d'acide hyaluronique hyper-réticulé + 2 mg/g d'acide hyaluronique libre) : pour les zones fines et micro-dépressions, rides frontales, rides périorbitaires, ridules des joues, ridules péri-buccales et redensification cutanée ;
- ISOGEL CLASS2 (24 mg/ml d'acide hyaluronique hyper-réticulé + 2 mg/g d'acide hyaluronique libre) : pour les rides moyennes et profondes, glabelle, sillons nasogéniens, rides jugales, commissures labiales et ourlet des lèvres ;
- ISOGEL CLASS3 (30 mg/ml d'acide hyaluronique hyper-réticulé + 2 mg/g d'acide hyaluronique libre) : implant à haute viscosité destiné à être injecté dans le derme profond, adapté au remodelage du visage (nez, pommettes, menton, lèvres et contour du visage).

Rappelons que le marquage CE est le critère d'une sécurité de fabrication qui permet la commercialisation et leur circulation européenne mais ce marquage obligatoire ne garantit pas l'existence d'étude clinique et ne préjuge pas de son efficacité ou de l'apparition d'effets secondaires. En outre les praticiens ont l'obligation légale de déclarer les effets secondaires constatés auprès de l'Afssaps et du Laboratoire.(83)

Une anesthésie locale est réalisée par l'application d'une crème anesthésique (crème EMLA). Lors d'une injection des rides péribuccales ou le repulpage des lèvres, une anesthésie tronculaire au niveau des gencives permet une injection plus confortable.(84)

#### 2.2.2.1.4. EFFETS INDÉSIRABLES DES PRODUITS RÉSORBABLES

Réputés sans risque, ces produits de comblement, bien que dégradables, peuvent cependant entraîner des réactions indésirables, dont certaines sont dues à des mécanismes immunologiques. On pourra observer des réactions immédiates et mineures, des réactions semi-retardées, après environ un mois, et des réactions d'apparition tardive, un à quatre mois après le traitement.

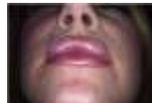
##### 2.2.2.1.4.1. EFFETS INDÉSIRABLES IMMÉDIATS

Il s'agit essentiellement d'hématomes ponctiformes, le plus souvent dus à la prise de certains médicaments (salicylés, antiagrégants, AINS, vitamine E, ginko biloba...). Plus fréquents après injections sur peau fine, ils peuvent être prévenus par la prise d'arnica 9CH avant et après l'intervention.



**Figure 44 : Ecchymoses trois jours après injections d'acide hyaluronique dans les cernes (85)**

Parfois, il apparaît rapidement après les injections, le long du trajet injecté, un érythème et un léger œdème. Certains patients peuvent se plaindre d'une hypersensibilité locale ou d'un prurit minime sur les sites des injections pendant quelques jours. Tous ces signes sont transitoires et disparaissent sans aucune séquelle entre trois et dix jours.



**Figure 45 : Œdème de la lèvre supérieure deux jours après injection d'acide hyaluronique (85)**

Des folliculites acnéiformes, qui disparaissent en quelques jours après application biquotidienne d'un antiseptique local, peuvent aussi survenir, le plus souvent sur peaux grasses ou insuffisamment désinfectées avant l'intervention. En outre, un herpès labial récurrent peut être réactivé au moment de l'injection et évité par une prescription d'aciclovir per os ou local avant le traitement.



**Figure 46 : Réactivation herpétique après injection des lèvres (86)**

La nécrose, complication immédiate et rare, est due à une erreur technique liée à l'effraction d'un vaisseau ou à une compression générant une rupture vasculaire locale. Enfin les injections de volumateurs peuvent déclencher des réactions oedémateuses, plus ou moins érythémateuses et sensibles, qui persistent une à deux semaines. Ces réactions sont souvent dues à une dose trop importante de produit injecté sur un site fragile.



**Figure 47 : Nécrose partielle du front après injection glabellaire d'acide hyaluronique (86)**

#### 2.2.2.1.4.2. EFFETS INDÉSIRABLES SEMI-RETARDÉS

Après une injection trop superficielle, on peut voir des papules ou de petits nodules blanchâtres qui ne disparaîtront qu'avec la dégradation du produit injecté. Si la surcorrection est trop importante, des injections intralésionnelles de hyaluronidase seront envisagées. Cette enzyme bactérienne dépolymérise l'acide hyaluronique en clivant les liaisons glycosidiques et donc atténue considérablement les papules ou nodules. Toutefois, elle possède un potentiel allergénique important qui nécessitera un test intradermique préalable.

Dans quelques cas, il peut apparaître, 12 à 24 heures après l'injection, un œdème inflammatoire, sensible persistant de 2 à 7 jours et justifiant l'application d'un corticostéroïde local. Des pseudoabcès microbiens améliorés par antibiotiques sont décelables de façon exceptionnelle.



**Figure 48 : Abscès microbiens après injection de RESTYLANE (86)**

Enfin une pigmentation bleutée filiforme plus ou moins intense et qui s'efface lentement entre trois à six mois, contre-indiquera toute nouvelle injection sur le même site avant sa disparition complète.

#### 2.2.2.1.4.3. EFFETS INDÉSIRABLES RETARDÉS

Ils sont très rares. Avec les collagènes bovin ou porcine et les acides hyaluroniques, on peut cependant observer des réactions plus sévères : des érythèmes ou des granulomes érythématoviolacés et indurés, exceptionnellement kystiques et/ou purulents à type d'abcès, assimilables à des réactions d'hypersensibilité retardée. Ils apparaissent en général une à quatre semaines après l'injection, voire plusieurs mois à plusieurs années après l'injection (de cinq mois à dix-huit ans) et sont souvent la conséquence d'une contre-indication négligée. La fréquence de la formation de ces granulomes varie entre 0,01% et 3-5% mais avec l'augmentation de l'utilisation des substances de comblement, elle risque de devenir plus élevée à l'avenir.



**Figure 49 : Réactions granulomateuses suite à l'injection de collagène bovin dans les sillons nasogéniens (à gauche) et d'acide hyaluronique dans la lèvre supérieure (à droite)(87)**

Les granulomes ne sont pas toujours faciles à distinguer des nodules ou pseudo-tuméfactions qui apparaissent rapidement après l'injection mais résultant de la répartition inhomogène du produit dans les tissus, même après des semaines ou des mois. Toutefois à la différence des granulomes, ces nodules sont dépourvus de réaction inflammatoire autour des particules de substance de comblement.(88)



**Figure 50 : Papules et nodules linéaires avec infiltration indurée au niveau de la glabella, des plis nasogéniens et autour des lèvres après l'injection d'acide hyaluronique (88)**

Le traitement de ces lésions granulomateuses doit être instauré le plus rapidement possible. Un érythème ou une induration sensible persistant plus de huit jours au niveau du site injecté justifiera d'une corticothérapie locale et orale pendant quinze jours. La résorption est généralement rapide, en deux à trois semaines, parfois plus longue mais sans séquelle.

Ces réactions locales retardées peuvent impliquer plusieurs mécanismes immunologiques :

- réactions d'hypersensibilité retardée médiées par les lymphocytes T (LT) spécifiques de l'antigène présent dans la préparation : collagène, contaminants protéiques dus au processus de fermentation bactérienne, impureté... Après injection intradermique du produit, les protéines sont prises en charge par les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes, les cellules de Langerhans, et macrophagiques, qui vont induire chez les patients prédisposés une immunisation avec production de LT spécifiques. Ces LT peuvent alors migrer dans la peau, être activés ;
- réactions locales à type de granulomes à corps étranger : la préparation injectée active des cellules phagocytaires, productrices de cytokines inflammatoires qui assurent le recrutement de l'infiltrat entourant l'implant ;
- réactions inflammatoires non spécifiques stimulant la production de chimiokines induisant le recrutement d'un infiltrat inflammatoire local.(89)

#### 2.2.2.2. PRODUITS LENTEMENT RÉSORBABLES

##### 2.2.2.2.1. ACIDE HYALURONIQUE ASSOCIÉ AU DEXTRAN

LASTINGEL et REVIDERM INTRA sont deux acides hyaluroniques modifiés cliniquement par l'adjonction de dextranomère, perles de sucre possédant la particularité de stimuler les fibroblastes, dans le but d'augmenter la durabilité de l'implant dans les tissus. Ce sont des produits biphasiques dont l'injection se fait dans le derme moyen et profond. La durée de la correction varie entre douze et dix-huit mois. Malheureusement les réactions inflammatoires locales liées à la présence de dextran sont souvent importantes, particulièrement au niveau des lèvres où un œdème peut persister dix à quinze jours. C'est pourquoi l'utilisation en France de ces produits est restreinte.

##### 2.2.2.2.2. ACIDE L-POLYLACTIQUE

**SCULPTRA** est le nom réservé à l'acide L-poly lactique (APL) dans ses indications esthétiques, sa composition étant la même que celle du **NEW-FILL**, utilisé dans les lipoatrophies thérapeutiques. Il bénéficie du marquage CE depuis 1999. Il appartient à la classe des polyesters aliphatiques et le produit se présente sous la forme de microsphères de 40 à 60 microns en suspension dans un gel de carmellose sodique (carboxyméthylcellulose) additionné de mannitol apyrogène. L'acide L-poly lactique est obtenu par estérification et polymérisation de monomères d'acide lactique par procédé cryogénique. Il est biocompatible, biorésorbable et immunologiquement inactif. Dans les tissus vivants, il se dépolymérise totalement par hydrolyse chimique. Un mois après la mise en place de l'implant, une capsule tissulaire conjonctive vascularisée entoure les microsphères, elle se compose de macrophages, mastocytes et de cellules géantes. Au fil des semaines, les particules d'APL se dégradent lentement en microsphères d'acide lactique, puis s'éliminent sous forme de CO<sub>2</sub>, d'eau et de glucose par un mécanisme non-enzymatique, le processus dure en moyenne deux ans. La densité cellulaire de la capsule conjonctive diminue alors que le dépôt de fibres de collagène augmente par stimulation des fibroblastes.(90)

Il s'agit d'une réaction au corps étranger transitoire mais du fait qu'elle ralentit la vitesse de résorption, le praticien devra absolument la prendre en compte pour évaluer la fréquence des injections et apprécier les résultats cliniques.



SCULPTRA est indiquée pour les pommettes, joues, sillons nasogéniens et plis d'amertume profonds. Elle peut aussi être utile pour le menton, les tempes et l'ovale du visage. En revanche, le produit ne devra pas être injecté sur le front, les lèvres, le cou, le décolleté et les rides superficielles. En général, deux à trois séances sont nécessaires, espacées de six semaines.



**Figure 51 : Résultat après trois séances (et 1ml d'acide hyaluronique dans la partie basse des sillons nasogéniens) (90)**

Un gonflement après les injections n'est dû qu'à l'apport hydrique, il se résorbera après 48 heures. Par contre, de façon immédiate, peuvent survenir des oedèmes, ecchymoses, érythèmes, et une hypersensibilité locale qui régressent toujours, en deux à six jours. Les effets indésirables à plus ou moins long terme restent rares, cependant des granulomes apparus après 6 à 18 mois ont pu être observés.(89)



**Figure 52 : Granulomes après injection d'acide L-poly lactique (91)**

Ces granulomes sont particulièrement intenses dans les régions où la peau est mince et fine et le produit injecté superficiellement très mal résorbé. Ce produit est donc totalement déconseillé dans les zones périorbitaires et péri-buccales ; il est même préférable d'éviter les injections au niveau des rides jugales lorsque l'épiderme est mince et la peau « plissée ».(91)

#### 2.2.2.3. CÉRAMIQUES : HYDROXYAPATITE DE CALCIUM (RADIESSE)

Plusieurs familles de céramiques existent selon leur composition :

- les phosphates de calcium (bioactives) ;
- les oxydes d'alumine de zircon (bioinertes) ;
- les carbures de silicium, de tungstène (bioinertes).

Les implants phosphocalciques subissent deux grands types de dégradation. D'une part, l'action des mécanismes cellulaires de dégradation des corps étrangers, d'autre part, un mécanisme d'érosion-dissolution au contact des liquides biologiques libérant des ions calcium et phosphate éliminés par l'organisme selon le schéma classique.

**RADIESSE** est constitué de particules d'hydroxyapatite de calcium (CaHA) synthétique de 25 à 45 microns formées d'ions calcium et phosphate dans un hydrogel de carboxyméthylcellulose, glycérine et eau stérile. Le CaHA synthétique est un biomatériau standard, composant minéral des os et des dents donc biocompatible, sans toxicité et ne provoquant pas de réaction allergique immédiate ou retardée. C'est un produit de comblement des rides profondes, des commissures buccales, des plis d'amertume et des sillons nasogéniens. (82)



**Figure 53 : Avant et après traitement par Radiesse des sillons nasogéniens (92)**

L'injection se fait dans le derme profond ou en sous-cutané en recherchant un comblement optimal sans surcorrection. Une injection dans le derme moyen risquerait de laisser apparaître des nodules et l'injection dans les lèvres entraîne la formation de dépôts blanchâtres (Figure 52). La technique d'injection spécifique de ce type de produit justifie une formation avant l'utilisation de l'implant. Elle nécessite une aiguille de 27 G pour une seringue de 1,3 cc. Après leur injection, les particules de CaHA forment un échafaudage permettant le développement d'un tissu qui va remplacer progressivement le gel de transport qui se désagrège. Des fibroblastes se développent directement à la surface des particules CaHA injectées et fixent les microsphères, ce qui aboutit à la formation d'un tissu dont la nature est analogue à celle du tissu environnant. La durée des implants RADIESSE qui avoisine les 18 à 24 mois, semble liée à la faible solubilité du produit.(93)

Les hématomes, oedèmes et rougeurs disparaissent en moins d'une semaine. Quelques petits nodules peuvent persister quelques semaines.



**Figure 54 : Nodules dans la lèvre inférieure après injection de microsphères de CaHA (87)**

### 2.2.2.3. PRODUITS NON RÉSORBABLES

L'Afssaps déconseille aujourd'hui l'utilisation dans une finalité esthétique des produits injectables non résorbables du fait d'un risque non maîtrisé d'effets indésirables graves très retardés. L'expérience de leur utilisation a montré que la survenue de complications de type granulome était causée par la présence définitive du produit. Lorsque ces réactions tardives apparaissent, leurs effets tendent, comme le produit, à être permanents, ce qui rend leur traitement difficile. Le DERMALIVE (association d'acide hyaluronique et de particules de polymères), à l'origine de granulomes tardifs (deux à dix ans post-injection), est ainsi retiré du marché en 2007. Puis le NOVASOFT en 2008, EVOLUTION (polymères acryliques polyacrylamide) et OUTLINE (polyacrylamide modifié) la même année, enfin NOVABEL (alginate) en 2010.

Il est à noter que la silicone liquide injectable, non résorbable, à visée esthétique est interdit en France depuis 2001. Seuls AQUAMID (marquage CE en juin 2009) et REDEXIS (septembre 2009) sont actuellement autorisés par l'Afssaps.

#### 2.2.2.3.1. AQUAMID

Il s'agit d'un gel polymère acrylique acrylamide à 2,5% gélifié dans 97,5% d'eau apyrogène. Il est présenté en seringue de 1 ml et doit être conservé à température ambiante, protégé de la lumière. La technique utilisée est l'injection rétrotraçante avec une aiguille de 27 G.

Le gel d'acrylamide crée une fine capsule fibrocellulaire qui devient plus prononcée entre six et neuf mois et se retrouve sous forme de millions de microgouttelettes de produit. Ces capsules sont entourées de fibroblastes et macrophages, témoins d'une

réaction inflammatoire persistante, nettement plus importante qu'avec l'acide hyaluronique. La demi-vie du polyacrylamide dans le corps humain serait d'environ vingt ans pour de grandes quantités, mais 0,1 ml d'**AQUAMID** est résorbé en neuf mois. Les indications sont les sillons nasogéniens très profonds, la correction des volumes du menton, de l'ovale du visage et des pommettes. (74)



**Figure 55 : Patiente avant et 2 ans après l'injection de 4ml d'AQUAMID dans les sillons nasogéniens (94)**

#### 2.2.2.3.2. REDEXIS

**REDEXIS** est formulé pour le traitement des rides les plus profondes, des plis et sillons du visage. Il contribue également au repulpage des lèvres. Son action dure entre 12 et 18 mois. Cet implant longue durée s'appuie sur une méthode révolutionnaire combinant l'acide hyaluronique réticulé et le Sefadex (microbilles de dextranomère). Ces microbilles à charge positive attirent le collagène naturel du corps et les glycosaminoglycanes (GAG) vers la zone d'injection. 1 ml de REDEXIS contient 25 mg d'acide hyaluronique stabilisé et 25 mg de dextranomère.

#### 2.2.2.3.3. EFFETS INDÉSIRABLES DES PRODUITS NON RÉSORBABLES

Les produits non résorbables sont responsables de réactions secondaires à la fois immédiates et très retardées.

Les réactions immédiates peuvent être très inflammatoires, papulonodulaires ou érythématoviolacées. Elles sont transitoires et disparaissent en quelques jours à quelques semaines, grâce parfois à un traitement anti-inflammatoire local et/ou général, associé ou non à un traitement antibiotique et cortisonique. Elles nécessitent parfois des incisions ou exérèses chirurgicales et peuvent laisser de petites cicatrices.



**Figure 56 : Formation d'un abcès 2 semaines après injection de 2ml d'AQUAMID (94)**



**Figure 57 : Nodules inflammatoires et pseudoabcès après injection d'AQUAMID (75)**

Les réactions retardées sont beaucoup plus graves et n'apparaissent qu'après un délai allant de quelques mois à quelques années. Bien que les produits soient retirés du marché, les personnes ayant reçues une injection sont toujours susceptibles de déclarer une de ces réactions.

Il s'agit le plus souvent de granulomes à corps étranger, dont le diagnostic se fait à la fois cliniquement, et si la patiente l'accepte, histologiquement. La réaction granulomateuse se traduit après plusieurs mois ou années, par des papules ou des nodules linéaires, confluents, plus ou moins volumineux, palpables ou très visibles, extrêmement inesthétiques, parfois même douloureux avec des poussées inflammatoires régulières.



**Figure 58 : Nombreux nodules fibreux et symptomatiques dans la muqueuse buccale 8 mois après injection d'AQUAMID (95)**

#### 2.2.2.3.3.1. POLYMÉTHYLMÉTACRYLATE

Retrouvé dans le NOVASOFT et le DERMALIVE, il peut occasionner des granulomes d'apparition tardive, six mois à deux ans après l'injection, érythématoviolacés, ne s'atténuant pas ou peu spontanément et plus ou moins améliorés par les injections intra-nodulaires de corticostéroïdes.



**Figure 59 : Réaction granulomateuse dans les lèvres après injection de DERMALIVE (87)**



**Figure 60 : Granulomes apparus respectivement 5 ans, 7 ans et 6 ans après injection de DERMALIVE (96)**

#### 2.2.2.3.3.2. HYDROGELS ACRYLIQUES (OUTLINE, EVOLUTION)

Très largement utilisés pendant quelques années (1999-2004), ils sont à l'origine de fréquentes réactions granulomateuses, d'apparition très retardée. Certaines d'entre elles n'apparaissent que trois à huit ans après les injections, déclenchées ou favorisées parfois par des injections de produits résorbables pratiquées ultérieurement sur le même site. Les nodules, très indurés, de consistance pierreuse sont recouverts d'un tégument normal ou érythémateux. Ils sont souvent très visibles, notamment au niveau des lèvres et des sillons nasogéniens, ou de la zone intersourcilière, et peuvent être isolés entre deux doigts. Très inesthétiques, subissant des poussées inflammatoires inexplicables et incontrôlables, ils entraînent chez les patientes concernées un état dépressif parfois très profond.



**Figure 61 : Granulomes après injections d'hydrogels acryliques (91)**

Du fait de leur non-dégradabilité, ces nodules ne s'atténuent pas spontanément. Les traitements sont très décevants voire pratiquement inexistantes :

- dans un premier temps les antibiotiques, essentiellement minocycline et les antipaludéens de synthèse peuvent diminuer l'inflammation encore présente ;
- la corticothérapie orale, par cures discontinues, ou ininterrompue, apporte des améliorations partielles mais toujours transitoires ;
- l'allopurinol prescrit pendant plusieurs mois pourrait apporter une amélioration significative des granulomes ;

- les injections intralésionnelles de dermocorticoïdes n'entraînent qu'une amélioration modérée, incomplète malgré leur répétition, et souvent de courte durée. Le volume des nodules peut réaugmenter à l'arrêt des corticoïdes qui, pourtant, ne peuvent pas être poursuivis indéfiniment au risque de créer sous et autour du granulome une atrophie et/ou des télangiectasies ou même une fibrose cicatricielle ;

Les patientes souhaitent alors des exérèses chirurgicales dont le résultat immédiat est satisfaisant, notamment au niveau des sillons nasogéniens et labiomentonnières ou intersourciliers, mais parfois source de cicatrices indélébiles inesthétiques. Après quelques semaines, on peut aussi voir réapparaître en périphérie de l'exérèse des nodules certainement dus à la migration des molécules. Les exérèses aux lasers CO2 ou à l'erbium long pulse semblent apporter une amélioration incontestable. Et dernièrement, des agents liant et inhibant le TNF-alpha comme l'infliximab ou l'etanercept, ont semblé également très prometteurs dans le traitement des granulomes étendus secondaires à des injections de silicone, qui ne répondaient pas aux autres traitements.(97)



**Figure 62 : Avant et après exérèse chirurgicale des granulomes dans les lèvres et paracommissures dus aux injections de DERMALIVE (97)**

#### 2.2.2.3.3.3. ALKILIMIDES (BIO-ALCAMID)

La commercialisation du BIO-ALCAMID est arrêtée en France depuis le 31 mai 2008, car des cas de nodules très indurés et extensifs, persistant et même suppurant de façon chronique, sont survenus.



**Figure 63 : Œdème de la lèvre supérieure après injection de BIO-ALCAMID (87)**



**Figure 64 : Œdème de la joue et nodules indurés apparu 1 an et demi après injection de BIO-ALCAMID (96)**

#### 2.2.2.3.3.4. DIMÉTHYLSILOXANE

Sa formule est presque identique à la silicone fluide (diméthicone ou diméthylpolysiloxane), actuellement interdite en France dans le comblement des rides. Il peut donner lieu très tardivement à l'apparition de nodules massifs, indurés, violacés, dépassant les zones d'injection (migration possible vers des sites distants et les viscères).

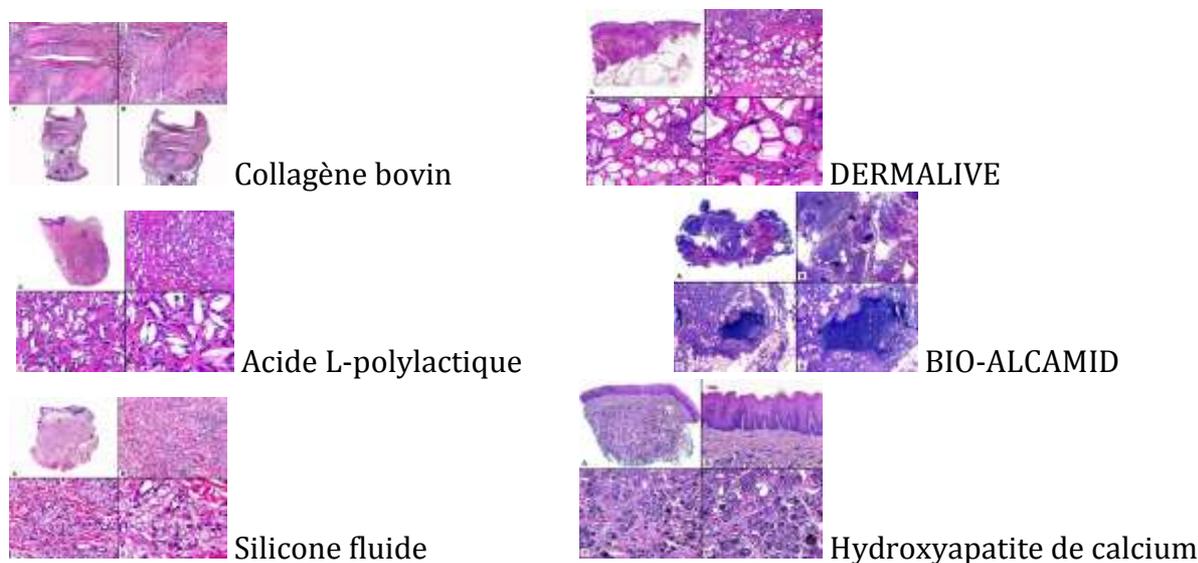


**Figure 65 : Énorme granulome intersourcilier apparu 6 ans après injection de silicone fluide (96)**

Ces siliconomes sont résistants à tous les traitements topiques et systémiques. Ils induisent chez les sujets atteints des troubles invalidants physiquement, psychologiquement, voire un état suicidaire. Depuis quelques années, l'étude des coupes histologiques des granulomes, associant la lecture de six colorations spéciales et un examen en lumière polarisée, permet d'étudier

la structure des granulomes et de différencier les produits de comblement des rides. La biopsie apportera ainsi une information essentielle sur le plan médico-légal pour identifier de façon certaine un produit injecté, parfois différent de celui avoué par le médecin injecteur. (74)

**Figure 66 : Différents exemples d'examens histopathologiques de granulomes (87)**



### 2.3. CONSULTATIONS DE MÉDECINE ESTHÉTIQUE

Lors de la première consultation à visée esthétique, le praticien recueille des renseignements précieux grâce à l'observation, l'interrogatoire et l'examen clinique. Très souvent, le patient, surtout s'il s'agit d'une femme, est déjà informé des multiples possibilités thérapeutiques par la presse, les émissions télévisées, ses relations amicales, les avis d'autres médecins et même par la recherche sur les sites internet. Le praticien va alors établir un bilan esthétique pour le patient à partir de toutes ses informations.

#### 2.3.1. INTERROGATOIRE

Aussi exhaustif que possible il prend en compte le patient dans sa globalité en tenant compte de sa personnalité :

- son âge réel mais aussi son âge apparent, parfois en désaccord ;
- sa profession, son mode de vie, ses loisirs, sa situation sociale, familiale et son entourage amical ;
- les motivations de sa demande, son attente et l'importance de son besoin de satisfaction.

Mais aussi ses antécédents médicaux : recherche de pathologies auto-immunes, de maladies granulomateuses, de maladies allergiques graves ou évolutives, d'antécédents de chocs anaphylactiques médicamenteux, de traitements immunosuppresseurs, d'un herpès récurrent ou d'infections cutanées streptococciques graves, récentes ou passées ; voire des antécédents esthétiques chirurgicaux et/ou médicaux déjà accomplis et leurs résultats.

#### 2.3.2. EXAMEN CLINIQUE

Une observation attentive du visage de face et de profil, en position assise avec un bon éclairage, est entreprise par le praticien afin de définir :

- le phototype et le type de peau, c'est-à-dire fine, épaisse, sèche, grasse, élastosique ou encore érythrocouperosique ;
- le type de rides : fines ou larges, superficielles ou profondes, l'existence de véritables dépressions ou fontes grasseuses et pertes de volumes ;
- le caractère statique permanent ou dynamique des rides ;
- les éventuelles asymétries positionnelles et dynamiques ;
- l'importance de l'héliodermie et la présence de tâches solaires ;
- l'existence d'un relâchement cutané et la qualité des cicatrices éventuelles.

### 2.3.3. INFORMATIONS ET RECOMMANDATIONS AU PATIENT

Il est indispensable d'informer le patient sur certains points :

- la distinction entre ride statique et ride dynamique et celle entre ride chronologique et ride gravitationnelle ;
- la définition d'un produit de comblement et les différences entre les produits de comblement résorbables et non résorbables ;
- les indications d'un produit de comblement et les différences avec celles de la toxine botulique ou d'un laser et leur mode d'action réciproque ;
- la présentation des produits disponibles sur le marché, leurs inconvénients et avantages respectifs, leurs risques ;
- le degré de correction attendu du traitement et ses limites ;
- la durée moyenne de l'efficacité du traitement.

Le praticien remettra alors au patient un devis (*voir annexe*) comportant le nombre de séances prévisibles pour obtenir le résultat espéré et le consentement éclairé (*voir annexe*), en lui expliquant les termes, qu'il devra approuver et signer.

De plus, une liste de recommandations à observer avant et après traitement sera remise au patient. Le délai de réflexion est alors de huit à quinze jours avant la première injection.

Les huit jours précédant l'injection : ne prendre ni AINS, ni vitamine C. Ne pas supprimer les antiagrégants à visée cardiovasculaire. Des doses d'arnica montana en 9CH pourront être prescrites au patient.

Les six jours précédant l'injection : ne pas faire de peeling superficiel ou de traitement kératolytique, ni de laser.

Le jour de l'injection : ne pas boire d'alcool et ne pas s'exposer au soleil. Une heure avant l'injection, appliquer une crème anesthésiante sur les zones à traiter, soit une seule fois en couche épaisse, soit à trois reprises, en couche mince.

Les quatre heures suivant l'injection : ne pas faire de mimiques, parler peu afin de ne pas déplacer le produit injecté, ne pas s'exposer au soleil ni au froid intense.

Les deux jours suivant l'injection : éviter les efforts sportifs et limiter l'absorption d'alcool pour ne pas favoriser la diffusion du produit.

Enfin d'autres impératifs seront rappelés au patient :

- ne pas se rendre chez le dentiste durant une semaine,
- éviter les nettoyages de peau avec massages intempestifs pendant une semaine ;
- ne pas faire de traitement laser sur le site injecté avant quatre à six semaines ;
- pas de sauna ni de hammam pendant deux jours.

À la fin de la séance, il faudra désinfecter les zones injectées avec un antiseptique et pratiquer un massage avec une crème hydratante qui sera plus ou moins appuyé selon le type de produit et la zone traitée afin de bien répartir le produit. Si un hématome est prévisible, il sera recommander au patient d'appliquer de la glace et de l'arnica dès son arrivée au domicile. Le praticien pourra prendre de nouveaux clichés si des photos ont été faites avant les injections. Un maquillage léger peut éventuellement être appliqué.

Il sera remis au patient le dépliant du produit injecté avec son numéro du lot et reporté sur son dossier ce numéro ou l'étiquette collante du produit en précisant le site et la quantité injectée. Le praticien doit conserver pendant une période de quinze ans tous les documents relatifs aux actes esthétiques et produits utilisés et prié de signaler tout effet indésirable grave à l'Afssaps.

#### 2.3.4. CONSULTATION DE CONTRÔLE ET SUIVI

Elle a lieu trois à quatre semaines après le traitement pour vérifier le résultat et corriger les possibles imperfections, ou pratiquer une nouvelle séance d'injections. Les résultats sont fonction de la profondeur des rides, du produit injecté, de sa concentration et des qualités techniques du praticien. En général, les résultats sont satisfaisants mais si le patient trouve le résultat insuffisant, le praticien évaluera la valeur de ses commentaires et réinjectera si nécessaire.

#### 2.3.5. CHOIX DU PRODUIT

Plusieurs règles sont à suivre quand au choix du produit qui sera injecté :

- d'abord se méfier des produits résorbables fortement réticulés ou des produits lentement résorbables injectés dans les zones à peau mince ou dans les muqueuses et semi-muqueuses ;
- s'assurer que le patient n'a pas reçu précédemment de produits non résorbables dans les zones à traiter ou même à distance et si c'est le cas, s'abstenir alors de toute injection car cela pourrait activer des granulomes quiescents ;
- enfin et surtout, ne pas injecter de produits non résorbables : connaissant l'existence et la nature des granulomes à corps étranger secondaires à des injections de produits de ce type, il est pratiquement inconcevable de les employer de nos jours. Les implants à base de polyméthylmétacrylate et surtout les hydrogels acryliques ont été à l'origine, ces dernières années, de nombreux cas de granulomes d'apparition très retardée, inesthétiques, invalidants, quasiment impossibles à éliminer, et bouleversant même l'état psychologique des sujets atteints. (*Voir annexes Afssaps Recommandations au public et aux praticiens*)

### 3. PRODUITS INJECTABLES VOLUMATEURS

Nous avons vu l'importance des corrections volumétriques dans le rajeunissement facial.

La graisse autologue reste le volumateur de référence mais son utilisation en milieu chirurgical et son caractère permanent rendent son emploi réservé à des praticiens entraînés.

Les produits injectables volumateurs sont simples d'utilisation et les plus utilisés sont :

- l'acide L-poly lactique (NEW FILL et SCULPTRA)
- l'hydroxyapatite de calcium (RADIESSE)
- les acides hyaluroniques : ce sont les seuls utilisés dans les indications esthétiques car ils sont résorbables et permettent donc des corrections évolutives. Ils accompagnent ainsi le vieillissement facial. Ils sont intégrés dans des gammes de produits plus ou moins réticulés et permettent ainsi une correction globale du vieillissement facial volumétrique. RESTYLANE SUBQ et VOLUMA sont les plus volumateurs. Le JUVEDERM ULTRA 3 et le THEOSYAL ULTRADEEP font le lien avec les gammes traditionnelles.

### 3.1. DIFFÉRENTS VOLUMATEURS

**RESTYLANE SUBQ** est le précurseur, commercialisé depuis 2004. Par rapport au RESTYLANE et au PERLANE, la formulation ne change pas, seuls sont modifiés le diamètre des molécules et la réticulation qui est accentuée.

**VOLUMA** est très réticulé et peut être complété par toute la gamme **JUVEDERM ULTRA, JUVEDERM, SURGIDERM. JUVEDERME ULTRA 4** est utilisé dans les mêmes indications mais sera injecté au contact osseux de l'orifice périforme alors que l'**ULTRA 3** sera plus superficiel. On aura alors une reconstruction plus solide et plus durable.

**THEOSYAL ULTRA DEEP** est commercialisé depuis 2006.

### 3.2. INDICATIONS DES VOLUMATEURS

L'examen clinique et surtout morphologique permet de poser les indications de corrections volumétriques. Deux principes sont à respecter : les visages courts et ronds vieillissent en ptosant. L'accentuation thérapeutique des volumes sera inesthétique et déconseillée ; de même sur les visages longs et minces, les traitements volumateurs ne corrigent pas les ptoses importantes.

#### 3.2.1. VISAGES RONDS

Les volumes des joues et des tempes ne seront pas augmentés. En revanche, la correction de la ligne mandibulaire paramentonnière complétera la chirurgie ou permettra de retarder le traitement de l'ovale du visage.

#### 3.2.2. VISAGES LONGS

C'est l'indication idéale de l'association des différentes réticulations très forte ou forte dans les tempes, les pommettes, les sillons nasogéniens et les régions paramentonnières ; ou moyenne pour adoucir les volumes créés (joues, régions paramentonnières), pour compléter de façon plus superficielle une correction profonde (sillon nasogénien) ou pour rajeunir la région orbitaire.

#### 3.2.3. VISAGES INTERMÉDIAIRES

Ils sont ptosés et émaciés. Les corrections volumétriques sont indiquées pour retarder les indications opératoires, compléter la chirurgie, en particulier au niveau orbitaire, temporal, médiofacial, vallée des larmes et paramentonnier et pour entretenir la chirurgie en retardant la récurrence de la ptose.



**Figure 67 : Volumétrie du visage. Acide L-poly lactique (98)**

#### 3.2.4. COMPLEMENT DES CERNES

Une analyse clinique permettra de préciser l'origine des cernes : il pourra s'agir de pertes de volume traitées par des injections ou bien d'une ptose traitée par un lifting médiofacial. Cet examen clinique permettra surtout d'analyser l'ensemble de la région périorbitaire afin qu'elle puisse être traitée. L'augmentation de volume corrige la squelettisation orbitaire qui pourra être complétée par une réduction des hernies graisseuses.

Pour les cernes seront privilégiés les acides hyaluroniques les moins hydrophiles, qui

vont corriger volume par volume comme **PERLANE** ou **SURGIDERM**. L'objectif sera ici de relever par la profondeur la dépression limitée que représente le cerne. Cette élévation sera de quelques millimètres et doit être prudente car la surcorrection serait aussi disgracieuse que le cerne lui-même. Il n'est pas nécessaire de pratiquer une anesthésie locale importante car le geste n'est pas particulièrement douloureux. L'aiguille utilisée plus qu'ailleurs doit être fine (30 gauges), et elle est introduite à la partie la plus externe ou latérale de la déformation à corriger. L'injection va se faire par plusieurs dépôts d'AH en profondeur en travées parallèles et au contact osseux. Cela est réalisé en injections rétrogrades après avoir avancé l'aiguille jusqu'au point de correction le plus interne. L'injection doit s'arrêter bien avant que l'aiguille ne ressorte de la peau. Le massage pour bien positionner le produit est ici d'une grande importance. Le volume maximum injecté semble ne pas devoir dépasser 0,8 ml par côté. Cette correction nécessite une grande habileté et une certaine expérience du praticien. Les complications avec aspect de pseudopoches bleutées de la région ne sont pas rares et durent dans le temps (supérieur à un an). Elles pourraient bénéficier d'injection de hyaluronidase mais son utilisation n'est pas autorisée en France.(99)



**Figure 68 : Avant et après comblement des creux de cerne par PERLANE (100)**

#### 3.2.5. EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS

Les effets secondaires précoces sont des ecchymoses, un léger œdème et une sensibilité qui disparaissent dans la plupart des cas en deux à six jours. Parfois une douleur à la palpation peut persister une à trois semaines. Des œdèmes tardifs, survenant un à six mois après l'injection seront spontanément résolutifs ou traités per os par AINS, cyclines ou corticoïdes. Des nodules et granulomes tardifs peuvent survenir des mois, voire des années après l'injection, souvent le fait d'injections trop superficielles, du non-respect des contre-indications ou des sites habilités à recevoir un comblement profond.(98)

Les complications peuvent être dues à de mauvaises indications. L'utilisation des volumateurs dans les visages ronds est l'erreur la plus fréquente. Les injections in situ de corticoïdes sont déconseillées du fait du risque important de déformation et on préférera l'usage de hyaluronidase. L'augmentation du volume des pommettes sans reconstruire les régions sus et sous-jacentes (orbite et joue) crée une marche d'escalier disgracieuse. Enfin un volumateur injecté trop bas dans la joue va créer un « lac » glissant dans la région sus-nasogénienne, majorant le sillon sous-jacent.

Les complications sont parfois dues aussi à des erreurs techniques et c'est dans la région périorbitaire qu'elles sont les plus fréquentes : injections trop superficielles ou décalées lorsque la patiente n'est pas en position semi-assise.

Il est quelquefois difficile d'atteindre la résorption spontanée de l'acide hyaluronique. Le meilleur traitement de ces complications reste préventif, en respectant les critères esthétiques et faciaux, en réalisant des injections profondes de volume modéré et en évitant ainsi tout surdosage. Un complément pour insuffisance est toujours préférable à un excès.

#### 4. LIPOFILLING : COMPLEMENT PAR LA GRAISSE AUTOLOGUE

La graisse autologue possède de nombreuses qualités qui en font un implant de référence : autologue, biocompatible, quantité prélevable habituellement suffisamment

importante, naturellement intégré dans le site receveur, extractible en cas d'excès et permanente.

Elle est indiquée en chirurgie réparatrice et en chirurgie esthétique dans la restauration des formes et des volumes du visage au début du vieillissement, ou bien en association à un lifting cervicofacial, ou encore secondairement après un lifting, pour améliorer le galbe du tiers moyen de la face. Elle nécessite cependant une anesthésie qui peut être soit locorégionale, neuroleptanalgésique (anesthésie locale approfondie par des tranquillisants administrés par voie intraveineuse) ou générale, et s'agissant d'un acte chirurgical, elle requiert un bloc opératoire.(101)

Les zones les plus fréquemment utilisées comme sites donneurs pour la face sont les faces internes des genoux et des cuisses qui sont des zones de stockage, puis l'abdomen, ou les régions cervicale et sous-mentale lorsque le volume est suffisant. La graisse est prélevée et les adipocytes obtenus (soit après centrifugation, lavage ou décantation) sont déposés grâce à une canule dans les sites d'injection prévus.



**Figure 69 : Zones de prélèvement pour le visage (région sous-mentale, face interne des genoux et des cuisses) (102)**

Dans les suites postopératoires, les douleurs sont peu importantes. Un œdème important peut apparaître surtout dans les premières 48 heures et se résorber en cinq à quinze jours ainsi que des ecchymoses. Le soleil sera à éviter durant le premier mois et le résultat final apprécié au troisième mois. Des retouches seront possibles à partir du sixième mois et les séances peuvent être réitérées. Selon la topographie, on obtiendra des effets distincts, aux niveaux :

- du front, l'amélioration de la convexité va rajeunir le tiers supérieur de la face, la technique est souvent associée à la toxine botulique ;
- des tempes, les résultats sont souvent décevants quand l'injection n'est pas assez profonde, elle doit être intra ou sous-musculaire ;
- des joues et de la région malaire, la concavité médiojugale sénile et la fonte graisseuse sont corrigées et les résultats sont excellents ;
- du sillon nasogénien et des lèvres, la correction est difficile car ces zones sont très mobiles et la résorption de l'implant importante ;
- du menton, les résultats sont bons ;
- des paupières et de la région périorbitaire, une grande expérience est requise car les risques de surcorrection et de nodules palpables sont importants. Les zones où la graisse est en excès (poches graisseuses) sont parfois très proches des zones où elle est manquante. Il faudra donc traiter l'ensemble de la région orbitaire : paupières, rebords orbitaires osseux inférieurs, externes et supérieurs, cernes et vallée des larmes de manière précise et en très petites quantités car la graisse s'y résorbe très peu (Figure 68);
- de la région sourcilière, la technique permet d'augmenter la projection du sourcil ;
- du nez, enfin, la technique est employée surtout pour corriger un défaut après une rhinoplastie et essentiellement sur le dorsum.



**Figure 70**

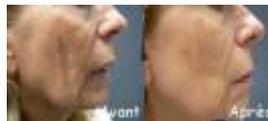
A : Paupières inférieures : hernies graisseuses internes et moyennes + squelettisation orbitaire inférieure. B : Traitement : ablation des hernies moyennes et internes par voie conjonctivale complétée par une lipostructure orbitaire inférieure (102)  
Le rétablissement des volumes de la face permet de retrouver la plénitude de la jeunesse et améliore la douceur et le moelleux du visage. Dans ces indications faciales, les injections de graisse peuvent être considérées comme un implant volumétrique permanent avec l'énorme intérêt d'améliorer la structure et la qualité de la peau.

## 5. MÉSOLIFT OU REVITALISATION

C'est une application de la mésothérapie classique qui veille à ralentir l'évolution du vieillissement. Des injections intradermiques multiples au niveau du visage, du cou et du décolleté vont améliorer l'hydratation cutanée, donner un meilleur éclat à la peau et lui rendre sa tonicité. Les ridules et éventuellement les rides sont dissipées et les peaux flétries et microplissées revitalisées.

On différencie la mésoréjuvenation, obtenue avec l'acide hyaluronique non réticulé, associé ou non à des nutriments : vitamines, oligoéléments, minéraux, acides aminés injectés dans le derme superficiel de l'hydratation profonde, obtenue avec l'acide hyaluronique stabilisé injecté dans le derme profond. La première s'établit sur plusieurs séances : trois à quatre espacées de quinze jours, puis une par mois et est indiquée dans l'héliodermie avec dessèchement cutanée, le plissé soleil jugal, les rides périorbitaires, du cou et du décolleté. Ses effets secondaires sont peu importants (érythème, hématomes, papules) et transitoires. Les injections profondes d'acide hyaluronique stabilisé se font au niveau du front, dans les régions malaires, le long des sillons nasogéniens et sur le bas du visage ; sur les contours des yeux très prudemment ; et le long des rides horizontales du cou et de façon radiale sur le décolleté.

La peau est plus élastique, plus lisse, rajeuni et particulièrement appréciée dans les cas de vieillissement photo-induit.



Le coût d'une séance peut varier de 75 à 150 euros selon les produits utilisés.

## 6. CHOIX DU PRODUIT EN FONCTION DU SITE

Il est très difficile de proposer systématiquement un produit précis pour un site précis. Plusieurs facteurs interviennent, outre les paramètres cliniques et esthétiques, les habitudes personnelles du praticien, le coût du produit sera pris en compte et de façon prioritaire, le désir du patient. La zone anatomique sera considérée dans son ensemble et le traitement proposé sera le plus complet possible.

La différence de nature et de profondeur des rides, ridules ou dépressions, d'une zone, peut justifier l'usage de produits de comblement de réticulation et de concentration différentes, et donc une ou plusieurs séances de traitement. Après toutes les précisions communiquées au patient, s'il ne souhaite toutefois, qu'une seule seringue et qu'une seule injection, il sera alors préférable de choisir un acide hyaluronique réticulé qui pourra être injecté sur tous les sites, en variant la profondeur et la quantité injectée.

## 6.2. RIDES INTERSOURCILIÈRES OU DE LA GLABELLE

Bien que la demande de traitement de ces rides soit moins fréquente depuis l'apparition de la toxine botulique, les injections de comblement des rides intersourcilières restent toujours une bonne indication. En fonction du type de rides (statiques, dynamiques ou les deux à la fois), de la profondeur des rides et du type de peau (épaisse, fine, grasse ou sèche), seront injectés, associés ou non, la toxine botulique et/ou un produit de comblement peu ou moyennement réticulé et à des niveaux différents : dermes moyen et/ou superficiel pour le produit de comblement et en intramusculaire pour la toxine. On commencera de préférence par l'injection de toxine botulique en se contentant d'une anesthésie topique par une crème à la lidocaïne. Pour le traitement de comblement, on veillera à ne pas injecter trop profondément et de petites quantités uniquement, les rides profondes nécessiteront plusieurs séances de traitement. On évitera des surcorrections et immédiatement après les injections, seront appliqués un pack de glace et une crème à l'arnica.

Concernant le remodelage du nez, l'injection à la base d'une petite quantité d'acide hyaluronique au-dessus d'une « bosse nasale » permet un redressement spectaculaire de l'arête nasale.

## 6.3. RÉGION FRONTOTEMPORALE

Au niveau des rides frontales horizontales, l'injection de la toxine botulique, seule ou en complément du produit de comblement semble très souvent indispensable pour obtenir un meilleur résultat. Les rides verticales, souvent statiques et liées à un défaut de posture nocturne, elles, sont traitées par des produits de comblement modérément réticulés. Quant aux fronts élastosiques, on pratique généralement des injections de revitalisation avec des produits à base d'acide hyaluronique stabilisé ou non réticulé. Les dépressions temporales sont le lot des produits injectables volumateurs.

## 6.4. RÉGION PÉRIORBITAIRE

Des injections de petites doses de toxine botulique dans la région sus et périorbitaire externe apportent souvent une amélioration spectaculaire des rides et ridules, ne justifiant pas un autre traitement.

Un produit de comblement sera envisageable en complément s'il persiste des lignes marquées et un produit volumateur pour la fonte graisseuse temporale éventuellement associée.

### 6.4.1. ZONE SOURCILIÈRE

La peau de la paupière supérieure est parfois épaisse et le vieillissement photo-induit prononcé. On pourra injecter un acide hyaluronique modérément réticulé dans les rides horizontales ou obliques statiques. De même dans l'arcade sourcilière où le volume rendu dégagera l'œil et le regard et dans les rides sus-sourcilières parallèles au sourcil qui disparaissent très facilement grâce à un acide hyaluronique faiblement ou modérément réticulé. La toxine botulique est déconseillée car risque d'abaisser la paupière supérieure.

### 6.4.2. ZONE SOUS-PALPÉBRALE

Les fines ridules de la gouttière sous-orbitaire sont fréquentes et traitées de façon satisfaisante avec des produits faiblement ou non réticulés. Elles se prolongent souvent

en haut des pommettes, également traitées parfois plus en profondeur selon l'épaisseur de la peau avec le même produit.

#### 6.4.3. RIDES DE LA PATTE D'OIE

C'est à ce niveau qu'on peut pratiquer les minipunctures avec du collagène non réticulé ou de l'acide hyaluronique faiblement réticulé, très superficiellement, et avec de faibles quantités de produit. On peut également faire des injections de revitalisation avec un acide hyaluronique stabilisé dans le derme profond, ce qui favorise la réhydratation de cette zone fine et fragile.

#### 6.5. SILLONS NASOGÉNIENS

Ce fut la première indication des traitements de comblement et elle reste la demande la plus fréquente. Dans le cas des rides de vieillissement faiblement marquées, on injectera un produit de comblement modérément réticulé dans le derme moyen. Pour les sillons profonds, génétiques ou liés à la proéminence de la joue, souvent plus apparent chez l'homme, on choisira un produit fortement réticulé dans le derme moyen voire lentement résorbable dans le derme profond. On pourra également envisagé une injection de graisse autologue au vu des connaissances du médecin injecteur. Au final, la correction est souvent satisfaisante et presque optimale avec une ou deux séances espacées d'un mois.

#### 6.6. RIDES JUGALES

On distingue :

- les longues rides, s'étendant de la région sous-orbitaire à la région maxillaire, plus ou moins profondes, dessinées sur une peau parfois élastosique ou liées à la fréquence d'un sourire trop appuyé sur une peau fine. La ride dite « de l'oreiller » correspond à un appui unilatéral nocturne.
- des rides multiples, souvent peu profondes, véritable « plissé jugal », signe pathognomonique du vieillissement de la peau et majorées par l'exposition chronique au soleil.

Les premières sont facilement traitées par un produit de comblement moyennement réticulé. Les secondes, en revanche, nécessiteront des injections de revitalisation sur la totalité des joues et du bas du visage pour obtenir une amélioration visible.

Dans les cas de fontes graisseuses, les produits injectables volumateurs sont les plus adéquats.

#### 6.7. LÈVRES ET RÉGION PÉRIBUCCALE

D'abord les lèvres sont constituées :

- d'une face externe, dont la structure est identique à celle de la peau ;
- d'une zone intermédiaire, le vermillon coloré selon l'abondance des vaisseaux sanguins ;
- d'une face interne, la muqueuse buccale ;

On l'a vu, avec l'âge, la lèvre supérieure s'allonge, la lèvre rouge perd du volume, les commissures labiales se creusent et s'abaissent, les rides labiales deviennent de plus en plus profondes.

Selon la demande, plusieurs solutions s'offriront au patient : pour une meilleure définition de l'ourlet et du contour des lèvres, le résultat sera excellent avec un produit modérément réticulé. Pour les ridules verticales de la lèvre blanche, l'injection peut se faire lors de la même séance et avec le même produit. Quelle que soit la technique

utilisée, il est souhaitable de parfaire le résultat en injectant le vermillon de la lèvre en totalité pour la lèvre supérieure, et les deux tiers médians pour la lèvre inférieure. La ride sous-narinaire horizontale souvent présente sur les visages photovieillis pourra aussi être traitée de la même façon. Et l'élargissement de l'une ou l'autre des deux lèvres sera effectué grâce à une dose plus ou moins importante du produit de comblement directement dans le vermillon et en débordant au niveau des angles commissuraux. L'affaissement des commissures labiales est aussi corrigé. Quant à la demande d'augmentation du volume des lèvres, un produit modérément réticulé sera injecté dans la lèvre rouge, parallèlement à l'ourlet en restant superficiel pour éviter les hématomes. Une projection vers l'avant est possible en injectant la sous-muqueuse de la partie centrale de la lèvre ainsi que les crêtes philtrales qui s'affaissent au fil des ans. Des réactions oedémateuses peuvent persister une semaine et les hématomes sont fréquents et limités par la glace et l'arnica.

#### 6.8. RÉGION LABIOMENTONNIÈRE

Les sillons labiomentonniers dits « plis d'amertume » correspondent aux rides et dépressions allant de la commissure des lèvres à la région angulomaxillaire, plus ou moins larges et profondes en fonction de la morphologie du visage, de sa mobilité et aggravées par la ptose de la graisse jugale. Ils sont, de plus, accentués par les modifications de la masse osseuse sous-jacente ainsi que celles des muscles péribuccaux. Il faudra alors replacer ce volume et ce, grâce à un produit fortement réticulé ou un produit volumateur. Ces sillons sont généralement profonds chez les hommes. La toxine botulique pourra agir sur le muscle depressor anguli oris en complément et l'ovale du visage est aussi rectifié pour compenser la ptose de la joue et rendre les contours du visage plus harmonieux.

Le pli mentonnier souvent accentué par le vieillissement osseux sous-jacent et les petites dépressions en « nid d'abeille » qui marquent fréquemment le menton vieillissant seront atténués par des produits plus ou moins réticulés selon l'importance des défauts observés.

### PARTIE 3 : MÉDECINE ESTHÉTIQUE : PEELINGS ET LASERS

#### 1. PEELINGS CHIMIQUES

Le peeling consiste à appliquer sur la peau une substance chimique visant à détruire tout ou une partie de l'épiderme (peeling superficiel) et même une partie du derme (peeling moyen ou profond) afin d'entraîner une exfoliation et une régénération tissulaire, et d'éliminer certaines imperfections tels que les tâches pigmentées, les cicatrices acnéiques, les ridules et les rides. C'est une méthode ancienne qui s'inclue parfaitement dans la prise en charge globale du vieillissement cutané.

On distingue trois degrés dans les peelings : superficiel, moyen et profond selon le niveau de pénétration de l'agent exfoliant.

##### 1.1. PEELINGS SUPERFICIELS

Ils sont réalisés à partir d'extraits de fruits ou de plantes, les alpha-hydroxyacides (AHA) : acide glycolique de 20 à 70%, acide lactique et acide pyruvique et parfois à partir des bêta-hydroxyacides (BHA) comprenant l'acide salicylique et le lipohydroxyacide ainsi que l'acide trichloroacétique (TCA) de 10 à 20%, le résorcinol, la

pâte de Unna (dont le principe actif est la résorcine à 50%), et enfin la solution de Jessner (103). Leur puissance dépend du pH de la solution et du temps de pose du produit. Ce sont les plus pratiqués en France.

Un peeling superficiel provoque la perte de cohésion entre les cornéocytes (par réduction des groupement sulfates et phosphates à la surface des cornéocytes), la destruction des couches superficielles épidermiques (stratum corneum et granulosum sont atteintes) et stimule la formation de collagène avec même une augmentation des gènes d'expression du collagène (104). Ils sont utilisés pour traiter les rides et cicatrices superficielles, les peaux ternes, séborrhéiques et acnéiques ou tabagiques. Le protocole consiste à réaliser cinq à dix séances à quinze jours d'intervalle, selon les besoins. Les suites comportent un érythème léger, un dessèchement et une desquamation passagère. La peau récupère un aspect normal en une semaine. L'exposition aux UV est contre-indiquée pendant toute la période de traitement mais rien n'empêche les activités professionnelles et sociales. Une protection solaire devra régulièrement être appliquée. Une fiche d'information sera remise au patient.

Concernant les risques, une épidermolyse peut se produire, elle sera due à la pénétration excessive de l'agent exfoliant elle-même liée à la poursuite de la vitamine A alors que les rétinoïdes topiques doivent être arrêtés huit jours avant la réalisation du peeling. Des croûtes vont alors apparaître nécessitant l'application d'une crème hydratante voire d'un dermocorticoïde s'il y a un œdème important. Une dermatite acnéiforme péri-buccale, surtout mentonnière est aussi possible. Des érosions douloureuses feront penser à un herpès : il est vivement recommandé d'établir d'une prophylaxie orale par ZOVIRAX ou ZELITREX si le patient présente des antécédents d'infection herpétique. Enfin l'hyperpigmentation est rare et concerne plutôt les phototypes foncés au niveau de zones traumatisées par frottement.



**Figure 71 : Complication d'un herpès labial suite à un peeling à l'acide glycolique (105)**

## 1.2. PEELINGS MOYENS

L'acide trichloroacétique, utilisé pour les peelings moyens à une concentration de 30 à 50%, élimine l'épiderme et la partie haute du derme atteignant les papilles dermiques. C'est le nombre de couches appliquées qui est déterminant et non le temps de pose. L'application de TCA, qui entraîne le blanchiment de la peau, provoque une forte sensation de brûlure pendant plusieurs semaines nécessitant des antalgiques. Les zones traitées sont rouges et oedématisées puis se recouvrent de croûtes et cicatrisent en sept à dix jours pour laisser une peau lisse et rosée faire surface.

Des soins locaux, attentifs et très précautionneux, à base de corps gras ou de pansements, seront réalisés jusqu'à cicatrisation complète. Les croûtes ne devront pas être arrachées pour respecter la cicatrisation sous-jacente en cours et ne pas risquer une éventuelle cicatrice résiduelle. Après le dixième jours, des soins à base de crèmes émoullientes pour peau sensible, un maquillage adapté et une protection solaire seront préconisés pour camoufler l'aspect rouge ou rosé de la peau pendant deux à six mois. Il faut quand même compter une éviction sociale de dix à douze jours avant la récupération d'un état cutané normal. (106)

Ce type de peeling est utilisé pour l'héliodermie, les cicatrices d'acné et le mélasma, on obtient une atténuation des rides et une élimination des petites imperfections cutanées (lentigos, kératoses actiniques). Il ne nécessite pas d'anesthésie mais seulement d'une petite prémédication calmante ou relaxante.

Ces peelings ne sont réalisés que par des praticiens expérimentés car peuvent avoir des conséquences désastreuses : cicatrices hypertrophiques, hyperpigmentations réactionnelles surtout chez les phototypes foncés. Quant au traitement des paupières, il doit être prudent eu égard au risque d'apparition d'ectropion et au risque de passage du produit sur la cornée avec survenue d'une blépharoconjonctivite importante et une abrasion de la cornée plus ou moins prononcée (107).

### 1.3. PEELINGS PROFONDS

Ils s'étendent jusqu'à la partie superficielle et parfois même moyenne du derme réticulaire à l'aide de solutions de phénol concentré à 50% et indiqués dans le traitement des rides péribuccales ou périoculaires. Lorsque le visage entier est traité, le patient est anesthésié et perfusé : c'est donc une intervention lourde qui dure environ une heure et demi pour éviter les pics de concentration sanguine en phénol qui pourraient être toxiques.

L'anesthésie sera locorégionale avec le recours aux blocs tronculaires, très bien adaptés pour les paupières et pour la partie médiane du visage (front, nez, lèvres et menton). Ces blocs sont efficaces, faciles à manier et consistent en l'injection d'un produit anesthésique autour d'un nerf sensitif qui innerve une zone cutanée qui sera alors totalement insensibilisée pendant la durée de l'acte. Ou bien l'anesthésie sera purement locale grâce à un produit anesthésique injecté localement en sous-cutané pour insensibiliser la zone à traiter. Cette technique est préférée pour les parties latérales du visage (joue, région temporale), difficilement accessibles pour les blocs tronculaires. Enfin l'anesthésie sera générale ou neuroleptanalgésique (anesthésie locale approfondie par des tranquillisants administrés par voie intraveineuse) notamment lors des peelings profonds.(106)

Les peelings au phénol sont contre-indiqués chez les sujets ayant une cardiopathie, une néphropathie, un diabète sévère et sur les peaux noires ou très pigmentées. Ils offrent des résultats sur les rides profondes spectaculaires et durables (cinq à dix ans) mais ils sont très douloureux et nécessitent des soins postopératoires très attentifs. Le blanchiment est immédiat suivi d'un œdème suintant. Des antiseptiques et émoullients gras sont appliqués quotidiennement et le patient doit être surveillé tous les deux jours. Il ne sera présentable qu'après au moins deux semaines. La peau pouvant rester rouge pendant un à trois mois, les protections solaires d'indice élevé sont indispensables.



**Figure 72 : Résultats cliniques d'un peeling profond chez une patiente de 68 ans et une patiente de 48 ans (108)**

Les complications tiennent à la profondeur du peeling et parfois à l'expérience insuffisante de l'opérateur. L'hypopigmentation définitive est liée à la destruction du réservoir mélanocytaire folliculaire profond. Des cicatrices seront dues à des erreurs techniques et l'hyperpigmentation reste rare et régressive, souvent le fait d'une exposition prématurée au soleil.



**Figure 73 : Dépigmentation totale après peeling au phénol (109)**

## 2. LASERS

Les lasers sont en pleine évolution du fait de la spécificité des longueurs d'onde, du perfectionnement des systèmes de refroidissement et, plus récemment, du fractionnement de l'énergie qui permet d'améliorer l'efficacité des traitements en diminuant le risque d'effets secondaires.

Plusieurs lasers peuvent être proposés dans la correction du vieillissement :

- les lasers ablatifs restent la référence en cas de photovieilissement important du visage avec des résultats remarquables mais ils sont invasifs ;
- la photothermolyse fractionnée constitue une excellente alternative pour un même niveau d'efficacité mais un coût plus élevé ;
- les lasers de remodelage, totalement non invasifs, sont intéressants dans la correction d'un photovieilissement léger ou modéré ;

Outre les lasers, les lumières intenses pulsées, les LED et la radiofréquence ont aussi une place dans la correction du vieillissement cutané.

### 2.1. LASERS ABLATIFS

Les lasers ablatifs, CO<sub>2</sub>, ultrapulsé ou erbium réalisent une abrasion des couches superficielles de la peau d'une zone du visage, régions périoculaire ou péri-buccale, ou du visage entier lorsque l'élastose actinique, les rides et les dyschromies sont marquées sur l'ensemble du visage, dans l'intention de lisser (*laser resurfacing*) et de stimuler la néocollagenèse. Ils sont indiqués dans le traitement du vieillissement cutané important, surtout d'origine solaire sur peau claire, et des cicatrices (acné, traumatismes). Les lasers ablatifs impulsionnels visent avec une lumière monochromatique un chromophore qui est **l'eau** avec des longueurs d'onde différentes pour les deux catégories de lasers (10 600 nm pour les lasers CO<sub>2</sub> et 2 940 nm pour les lasers Erbium YAG avec une absorption seize fois plus élevée qu'avec le CO<sub>2</sub>). L'eau étant un constituant de toutes les structures tissulaires de la peau on pourra détruire l'épiderme et le derme superficiel.

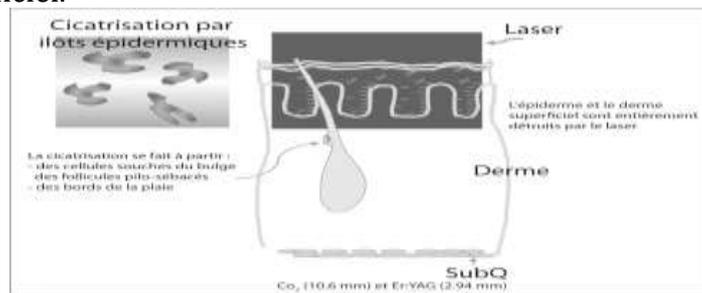


Figure 74 : Principe des lasers ablatifs (110)

Photothermolyse de tout l'épiderme et du derme papillaire. La cicatrisation se fait par îlots épidermiques provenant du bulge des follicules pilosébacés. Les suites sont assez lourdes et il peut y avoir des complications, même si la plupart sont évitables par un opérateur expérimenté.

#### 2.1.1. LASERS CO<sub>2</sub>

Ils produisent par un système scannérisé ou ultrapulsé, des impacts très brefs de moins de une milliseconde, inférieur au temps de relaxation cutanée, ce qui permet une photocoagulation sans carbonisation, avec une ablation de l'ordre de 20 à 30 microns par couche. On aura un dommage thermique résiduel de 25 à 70 microns comportant une zone chauffée détruite et une zone chauffée réparable sur laquelle s'organisera la néocollagenèse qui fera la qualité du résultat. Cependant, à partir du troisième passage,

le pouvoir ablatif du laser diminue alors que la composante chauffée détruite du dommage thermique augmente et insister davantage conduirait à une hypopigmentation, ou même à des cicatrices. La cicatrisation demande environ une semaine.

Ces lasers s'adressent à un photovieillissement marqué du visage.(110)

### 2.1.2. LASERS ERBIUM YAG

Les lasers Erbium YAG pulsés classiques sont purement ablatifs sans coagulation. Ils enlèvent environ cinq microns par couche, avec très peu de dommages thermiques résiduels et donc moins de néocollagenèse et avec un résultat moins spectaculaire. De plus, dès que l'on dépassera l'épiderme, on provoquera un saignement. Ils sont moins invasifs et la cicatrisation est plus rapide, environ cinq jours mais ils s'adressent à un photovieillissement moins marqué. Il pourra également permettre un resurfaçage léger du cou et du dos des mains.

Un appareil plus récent, le laser Erbium YAG double mode, associe une impulsion intense et très courte, ablatif comme dans le laser Erbium classique à une impulsion longue de faible énergie. Il possède un effet coagulant évitant le saignement et provoquant un dommage thermique suffisant pour l'induction de la néocollagenèse qui reste cependant moins importante qu'avec un laser CO2 impulsif.(110)

### 2.1.3. INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Ces lasers ablatifs corrigeront les altérations de l'épiderme : amincissement, lentigos, kératoses, et surtout les altérations du derme superficiel : élastose actinique responsable de l'aspect jaunâtre de la peau, de la perte d'élasticité et des rides. Ils vont exercer une action directe et immédiate de resurfaçage, liée à la destruction de l'épiderme et de tout ou d'une partie de l'élastose solaire du derme superficiel. La cicatrisation est obtenue grâce aux annexes pilosébacées contenues dans la région abrasée et abouti à une peau plus lisse et rosée uniformément. Ils vont ensuite susciter une néocollagenèse plus progressive et tardive qui va se prolonger jusqu'au sixième mois et remplacer l'élastose solaire ou la repousser en profondeur. La texture de la peau est ainsi améliorée ainsi que ses propriétés biomécaniques.

Au total, le teint et la texture sont nettement améliorées et les lentigos et kératoses solaires effacés. Les rides de la patte d'oie et des régions palpébrales sont remises en tension de façon très satisfaisante ainsi que le plissé soleil de la lèvre supérieure et les rides obliques des joues. En revanche, les sillons nasogéniens et les rides dynamiques frontales et glabellaires seront peu atténués du fait de la part importante de la ptose et des muscles sous-jacents respectivement.



**Figure 75 : Avant et après traitement par laser ablatif CO2 ultrapulsé (110)**

Atténuation majeure des rides et amélioration de la texture de la peau chez patiente dont le photovieillissement est marqué avec élastose actinique importante et rides profondes.

Les interventions ne sont pas recommandées en saison ensoleillée car le risque d'hyperpigmentation est maximal ainsi que durant le mois suivant le retour de vacances ensoleillées car les mélanocytes de la peau bronzée sont activés, augmentant le risque de dyschromie. Les phototypes 3 et 4 pourront être traités, cependant les patients

seront prévenus de l'hyperpigmentation post-inflammatoire plus marquée et de l'hypopigmentation transitoire possible pendant les trois ou quatre semaines qui suivent l'intervention. En revanche, le risque d'hypochromie prolongée voire définitive est trop grand pour les phototypes 5 et 6.

Les interventions sont aussi à éviter chez les patients présentant des cicatrices hypertrophiques ou chéloïdes ou encore une alopecie fibrosante post-ménopausique qui entraînerait un réel retard de cicatrisation.

**Cas du rhinophyma :** la rosacée peut aboutir, surtout chez l'homme après la cinquantaine, à un rhinophyma lentement progressif. Le laser CO2 est la méthode de choix pour le corriger car elle est précise et n'entraîne pas de saignement. On sculpte d'abord le nez et surtout sa pointe avec le laser CO2 continu. Puis, avec le laser CO2 ultrapulsé on régularise la surface et afin d'éviter le contraste avec la peau non traitée on abrase aussi la partie supérieure du nez et les joues en région paranasale. Le gnathophyma, hypertrophie fibreuse et sébacée du menton pourra être traitée de la même façon par le laser CO2.



**Figure 76 : Avant et après traitement lasers CO2 d'un rhinophyma (111)**

#### 2.1.4. INFORMATIONS DU PATIENT

Le principe et les modalités de l'intervention seront expliqués au patient. Une antisepsie cutanée est essentielle à la prévention des surinfections microbiennes grâce à l'application de la pommade FUCIDINE pendant sept jours au niveau des orifices narinaires et conduits auditifs externes et de shampoings et savons antiseptiques type SEPTIVON les trois jours qui précèdent l'intervention. L'herpès sera systématiquement prévenu par ZOVIRAX deux jours avant laser jusqu'à la cicatrisation.

Il ne faut évidemment pas dissimuler au patient la lourdeur des suites et prévoir l'éviction socio-professionnelle : des congés seront posés car l'intervention esthétique ne permet pas la délivrance d'arrêt de travail. Une photoprotection stricte par une crème d'indice élevé sera exigée dans le but de prévenir l'hyperpigmentation. L'érythème post-laser persistant pendant un à deux mois au moins est une suite normale de l'abrasion laser et non une complication. L'hyperpigmentation post-inflammatoire éventuelle nécessitera un dermocorticoïde en application quotidienne pendant quinze jours puis hebdomadaire. Elle disparaît toujours alors que l'hypopigmentation plus tardive, quatre à six mois après l'intervention, est définitive et traduit une laserabrasion trop profonde exécutée par l'opérateur. Enfin le patient sera informé du risque, même s'il reste exceptionnel, d'ectropion au niveau des paupières inférieures et de cicatrices dues à une laserabrasion trop insistante en zone fragile, notamment aux niveaux du maxillaire inférieur, des triangles sous-narinaires, des commissures labiales et des canthus externes.

L'anesthésie est le plus souvent générale dans le cas des interventions sur le visage entier et donc effectuées en milieu hospitalier ou en clinique (avec un coût de ce fait majoré) et tronculaire lorsqu'elles concernent les régions péribuccale et périoculaire traitées isolément (coût moindre).

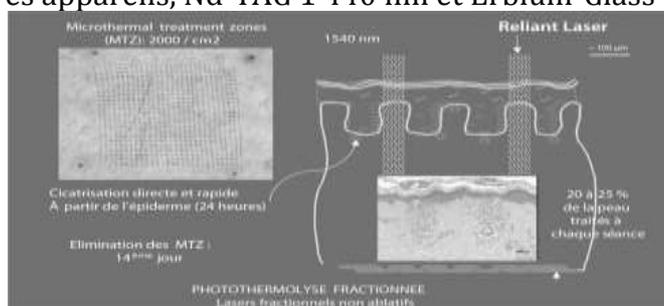
#### 2.2. LASERS FRACTIONNELS

Ce concept de fractionnement du traitement permet de travailler par micro-impacts dont la densité est réglable. Pour traiter la totalité de la surface il faudra effectuer quatre séances espacées de quinze jours à un mois. Cette méthode est beaucoup moins invasive

que les lasers ablatifs, une anesthésie topique sera suffisante, la cicatrisation est ultra-rapide et l'éviction sociale très courte. Il n'y pas d'hypopigmentation et le traitement de phototypes foncés ainsi que des zones fragiles comme le cou est possible. Même si les résultats sont excellents sur l'homogénéisation de la couleur de la peau, bons sur les ridules et sur les rides de la patte d'oie, ils sont inférieurs sur les rides péribuccales et sur les rides profondes à ceux du laser ablatif CO2. Ces techniques fractionnées seront donc appliquées à un photovieillement plus modéré et aux ridules plutôt qu'aux rides.

### 2.2.1. LASERS FRACTIONNELS NON ABALTIIFS

Le premier laser auquel a été appliqué le concept de photothermolyse fractionnée a été le Fraxel (laser Erbium dopé par fibre, 1 540 nm), travaillant par microzones thermiques, réparties par un scanner, tellement minuscules (environ 100 microns de diamètre) qu'elles sont invisibles à l'œil nu et que l'on n'a pas d'effet d'ablation. Le diamètre des impacts et leur profondeur varient cependant en fonction de l'énergie : si l'on tire à 10 millijoules, le spot est de 80 microns de diamètre et atteint 850 microns de profondeur ; si l'on tire à 70 millijoules, le spot a 250 microns de diamètre et la profondeur est de 1 400 microns. Plusieurs passages sont nécessaires pour atteindre par séance la densité moyenne de 2 000 MTZ (microthermal zones)/cm<sup>2</sup> (plus faible 1500 à 2 000 si l'énergie est élevée dans le traitement des rides ou des cicatrices, plus élevée, jusqu'à 2500 MTZ pour des lésions superficielles traitées à faible énergie, comme des troubles de la pigmentation). La peau respectée entre ces très petits impacts permet une cicatrisation directe et rapide en 24 heures, d'autant qu'il n'y a pas d'effraction de l'épiderme, cryoprotégé pendant l'intervention et dont la couche cornée reste intacte, la partie épidermique des microzones traitées, s'éliminant vers le 14<sup>ème</sup> jour, alors qu'une néocollagenèse s'établit lentement au niveau des colonnes dermiques photocoagulées. Si le Fraxel est le chef de file incontesté, avec lequel ont été faites la plupart des études, il y a maintenant d'autres appareils, Nd-YAG 1 440 nm et Erbium-Glass 1 540 nm.(110)



**Figure 77 : Principe des lasers fractionnels non ablatifs (110)**

Photothermolyse par microzones laissant persister entre elles de l'épiderme intact à partir duquel se fait très rapidement la cicatrisation.

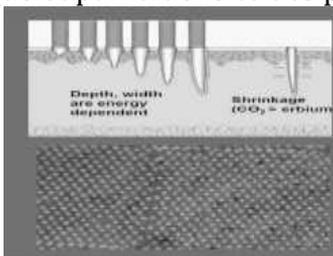


**Figure 78 : Photovieillement avant et après laser fractionnel non ablatif FRAXEL (110)**

L'amélioration est certaine, mais pas aussi marquée qu'avec un laser ablatif, et il n'y a pas d'effet tenseur.

## 2.2.2. LASERS FRACTIONNELS ABLATIFS

Ces lasers fractionnels ablatifs CO2 10 600 nm, Erbium 2 940 nm et YSGG 2 790 nm ont ensuite été mis au point en espérant une efficacité supérieure à celle des non ablatifs dans la correction du vieillissement cutané. Ils agissent par photovaporisation avec des impacts nettement plus larges (120 à 1 300 microns) que ceux des lasers fractionnels non ablatifs. Il y a donc perforation de l'épiderme et formation de petits puits au niveau de la peau, d'une profondeur très variable selon les appareils, de 200 à 1 600 microns. Comme avec les lasers ablatifs classiques, il y a donc, mais au niveau des impacts seulement, une zone d'ablation qui est vaporisée et au-dessous une zone de dommage thermique qui se répare sur place. Ces actions tissulaires sont conditionnés par l'énergie pour la profondeur, la durée des pulses et éventuellement leur répétition sur le même point pour le dommage thermique et par la densité des pulses pour l'effet tenseur.



**Figure 79 : Principe des lasers fractionnels ablatifs (110)**

Impacts nettement plus larges que ceux des lasers fractionnels non ablatifs avec formation de petits puits dans l'épiderme et le derme.



**Figure 80 : Amélioration après 3 séances de laser fractionnel ablatif (110)**

Les lasers fractionnels ablatifs sont utilisés essentiellement dans le photovieillissement où ils obtiennent un meilleur résultat que les lasers non ablatifs, tout en restant nettement inférieurs aux lasers ablatifs conventionnels. Cette procédure réalisable sous anesthésie topique, avec des suites non négligeables mais acceptables est de plus en plus en vogue et est en passe de supplanter les lasers ablatifs. Dans l'idéal cependant, il faudrait sélectionner des patients n'ayant pas un photovieillissement trop marqué. Quant aux effets secondaires, ils sont considérablement réduits avec les techniques fractionnées, mais de façon variable selon les appareils et leur mode d'utilisation. Avec les lasers fractionnels non ablatifs, il n'y a pas d'effraction cutanée cliniquement visible. Il n'y aura qu'un discret érythème et un peu d'œdème les deux premiers jours, ensuite un aspect de léger coup de soleil et cela est tout à fait compatible avec la poursuite des activités sociales. Cependant, la tendance actuelle est d'augmenter l'énergie et la densité pour être plus efficace, et alors les effets secondaires ne sont pas négligeables avec souvent un œdème périorbitaire bien visible et un érythème assez marqué qui peuvent entraîner une éviction sociale de trois ou quatre jours. Le taux de complications, toujours mineures et réversibles, est faible : il s'agit essentiellement d'éruptions acnéiformes, de poussées herpétiques, de pigmentation dans les phototypes foncés. Ces lasers ont donc l'avantage d'une très bonne sécurité.

Avec les lasers fractionnels ablatifs, les suites immédiates sont plus lourdes et plus longues que celles des lasers fractionnels non ablatifs. Il y a un érythème marqué, un suintement hémorragique le premier jour, puis des croûtes. Une éviction sociale de cinq

jours au moins est nécessaire. L'hyperpigmentation est plus fréquente, surtout dans les phototypes élevés. Des cicatrices ont même été décrites, en particulier au niveau du cou et aussi un ectropion, dus probablement à une énergie et une densité excessive ou les deux. Il faut donc rester prudent en zone fragile avec ces appareils fractionnels.(112)



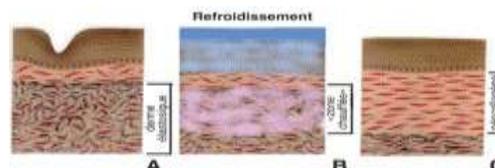
Les suites (ici le lendemain de la séance) sont bien différentes avec les 3 types de laser.

- a. Laser ablatif : suites lourdes avec derme à nu, suintement et aspect oedématié du visage.
- b. Laser fractionnel non ablatif : suites légères, discret érythème du visage.
- c. Laser fractionnel ablatif : suites d'intensité moyenne, avec aspect érythémato-purpurique et croûtelles.

La technique fractionnelle ablatif est actuellement la plus utilisée. Elle est considérée comme nettement moins invasive que les lasers ablatifs conventionnels, mais si l'on fait quatre séances, l'indisponibilité sociale, sera quand même au total de vingt jours minimum, donc davantage que les quinze jours qui suivent un laser ablatif réalisé en une seule séance.

### 2.3. LASERS DE REMODELAGE

Le principe de ces appareils est d'induire dans le derme superficiel, sans altérer l'épiderme, une réaction inflammatoire modérée qui provoque une activation et une prolifération fibroblastique aboutissant à une néocollagénèse et donc à un « remodelage ». Le bénéfice sur la texture et la tension de la peau va faire disparaître les ridules. La longueur d'onde du laser sera préférentiellement absorbée par l'eau ou bien par les vaisseaux superficiels du derme : ces lasers auront alors une action sur les petites lésions vasculaires, l'érythrocouperose, les télangiectasies et les lésions pigmentées.



**Figure 81 : Principe du remodelage laser (113)**

Avant (A), pendant (B) et après (C) traitement par irradiation laser.

#### 2.3.1. DÉFINITION DU RAYONNEMENT LASER

Le sigle LASER signifie Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation c'est-à-dire, amplification de lumière par émission stimulée de radiations, les radiations concernées étant un rayonnement électromagnétique.

Le spectre des ondes électromagnétiques est extrêmement étendu, de 10.7 à 10.14 nanomètres. Elle comprend dans l'ordre décroissant de longueurs d'onde : les ondes radio, les ondes TV, les micro-ondes, les ondes radar, l'infrarouge, le visible, l'ultraviolet, les rayons X, les rayons gamma et les ondes cosmiques.

Un laser simple est composé d'une cavité optique avec des miroirs aux deux extrémités d'un milieu actif solide, liquide ou gazeux. L'un est un miroir réfléchissant, l'autre, le miroir de sortie est semi-transparent. Les atomes ou molécules du milieu actif sont excités à des niveaux d'énergie supérieurs grâce à une décharge électrique ou une spirale lumineuse et leur retour au niveau d'énergie initial est accompagné de l'émission de photons identiques d'énergie donnée et dont la longueur d'onde dépend du milieu utilisé.

On obtient alors un faisceau d'une lumière intense monochromatique, constituée par une seule longueur d'onde, cohérente et unidirectionnelle qui constitue le faisceau laser.(114)

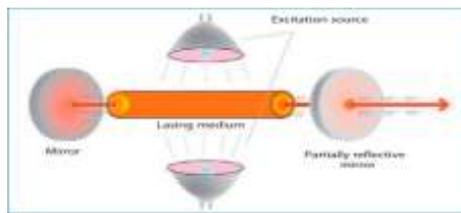


Figure 82 : Schéma de principe d'un laser (114)

## 2.3.2. DIFFÉRENTS TYPES DE LASERS DE REMODELAGE

### 2.3.2.1. LASERS À SOLIDES

Ils sont constitués par une matrice cristalline rendue plus active par des ions métalliques qui absorbent et réémettent les photons. On emploie :

- les lasers NEODYME-YAG, qui utilisent un cristal de Grenat d'Yttrium-Aluminium dopé par des ions néodyme, métal rare du groupe des lanthanides. Ils produisent un rayonnement à 1 064 nm, dans le proche infrarouge et fonctionnent en mode continu. La pénétration de la lumière dans la peau est de 4,2 mm et le refroidissement se fait par un spray cryogénique ;
- les lasers Nd-YAG Q SWITCHED, soit à impulsions déclenchées, qui fonctionnent en mode pulsé. Ce sont des lasers dits vasculaires qui traitent les télangiectasies et l'érythrocouperose ;
- les lasers KTP Nd-YAG, qui utilisent en plus, un cristal KTP (Potassium-Titanyl-Phosphate) pour obtenir une émission à 532 nm au lieu de l'émission à 1 064 nm classique. Ils fonctionnent en mode impulsif (impulsion de 50 ms). Ils ont aussi une action sur les microlésions vasculaires ;
- les lasers RUBIS qui utilisent un cristal de rubis émettant une longueur d'onde de 694 nm dans la partie rouge du spectre visible. En mode pulsé, de 1 microseconde à une milliseconde, le rayonnement est mieux absorbé par les substances de couleur sombre que par celles de couleur claire ;
- le laser ALEXANDRITE qui utilise un cristal d'une variété de chrysobéryl, l'alexandrite (oxyde d'aluminium et de béryllium), qui émet à 755 nm et est aussi un laser pigmentaire ;
- les lasers Diode, qui sont obtenus à partir de chips d'arséniure de gallium ou d'autre type de semi-conducteurs. Ils génèrent une lumière cohérente à 800 ou 810 nm.

### 2.3.2.2. LASERS À COLORANTS (LIQUIDES)

Ils utilisent la fluorescence de certains colorants organiques en solution comme la rhodamine 6G ou sont à base de solutions de colorants non fluorescents excités par un laser solide ou une lampe flash. Leur spectre d'émission varie entre 585 et 595 nm. Ils

répondent au principe de la photothermolyse sélective et plus récemment, grâce aux appareils de dernière génération, à celui de la photocoagulation sélective. (115)

#### 2.3.2.3. LASERS À INFRAROUGE

Ils dispensent des longueurs d'onde comprises entre 1 064 et 1 540 nm et sont de type Erbium-Glass 1 540 nm, Nd-YAG 1 320 ou de type Diode 1 450 à impulsion de 250 ms. Ils ont une action directe sur les fibroblastes du derme et s'adressent à tous les phototypes.

#### 2.3.3. INDICATIONS

Les deux types de lasers de remodelage :

- les lasers dont la cible est l'eau contenue dans le derme superficiel sont les lasers à infrarouges. Ils chauffent le derme en préservant l'épiderme par un système de refroidissement et stimulent les fibroblastes, entraînant une néocollagenèse améliorant la fermeté, l'élasticité cutané et le teint. La mélanine absorbe peu à ces longueurs d'onde permettant le traitement de tous les phototypes, même foncés ;
- les lasers vasculaires, dont la longueur d'onde est absorbée par les vaisseaux du derme superficiel, provoquent une activation plaquettaire, sans thrombus, mais avec libération de facteurs de croissance (PDGF, TGFb $\beta$ ) qui stimulent les fibroblastes provoquant une néocollagenèse. Il s'agit des lasers à colorant pulsé 585 et 595 nm fonctionnant sur le principe de la photothermolyse sélective, du laser KTP 532 nm fonctionnant sur le principe de la photocoagulation sélective, que l'on peut utiliser en association au laser Nd-YAG 1 064 nm, ce qui ajoute à l'effet de remodelage l'atténuation des vaisseaux couperosiques et des lentigos. Ils sont à réserver aux peaux claires.

L'intérêt de ces lasers de remodelage est la très bonne tolérance du traitement réalisé sans anesthésie et qui n'entraîne aucune éviction sociale. Cinq ou six séances espacées de quatre à six semaines sont nécessaires pour obtenir un résultat appréciable mais toujours très léger, une peau plus lisse et une atténuation des ridules. En somme, ils s'adressent aux patientes ayant un vieillissement cutané léger ou modéré et ne souhaitant pas recourir à des méthodes invasives et aussi à ceux et celles atteintes d'une érythrocouperose faciale plus ou moins prononcée souvent liée au photovieillissement des peaux claires.

#### 2.4. LUMIÈRE INTENSE PULSÉE (IPL)

On ne doit pas la confondre avec un rayonnement laser. La lampe FLASH est constituée d'un émetteur de lumière pulsée intense (IPL) qui envoie sur la surface à traiter un faisceau de lumière polychromatique et non cohérente allant de 400 à 1 400 nm soit tout le spectre de la lumière visible et une partie du proche infrarouge. La plus grande partie de la lumière est absorbée par les chromophores de la peau et des cheveux (mélanine, oxyhémoglobine et eau). Cette absorption transforme la lumière en chaleur (jusqu'à 70°C) et le degré d'absorption est conditionné par la longueur d'onde et le type de chromophore. Des **filtres sélectifs** permettent d'obtenir des longueurs d'ondes précises selon l'application voulue : dans la réjuvenation, ils varient de 595 à 755 nm selon les cibles pigmentaires, vasculaires et le phototype du patient. La lampe Flash peut couvrir une surface de 6 à 12 cm, à la différence du rayon laser qui ne traitera qu'un diamètre de peau de 2 à 3 cm.

Ces lampes flash agissent sur plusieurs composantes du vieillissement cutané pour obtenir un effet de réjuvenation : les télangiectasies et les lésions pigmentées de type lentigo surtout, mais aussi la texture de la peau, avec une néocollagenèse discrète induite par la libération de facteurs plaquettaires agissant sur la synthèse des fibroblastes et par effet thermique sur les protéines de choc thermique et le TGFβ. Il s'agit d'une technique non invasive, particulièrement recommandée dans les cas de vieillissement léger accompagné d'une manifestation vasculaire ou pigmentaire marquée. L'efficacité est modérée, progressive et nécessite cinq à six séances. Dans l'érythrose interfolliculaire du cou, l'IPL donne souvent de bons résultats, supérieurs à ceux du laser. Ces lampes sont plutôt réservées aux peaux claires et réglées de façon extrêmement précise sous peine de risques de brûlures.(116)

## 2.5. LED (LIGHT EMITTING DIODES)

Ces diodes électroluminescentes émettent des fluences faibles qui vont réguler l'activité des fibroblastes par stimulation mitochondriale et induire la formation de procollagène 1 et 2, ceci s'accompagnant d'une réduction des métalloprotéinases 1 (collagénase) qui le détruisent. Les LED seraient ainsi actives dans le photorajeunissement, mais aussi dans les phénomènes inflammatoires (brûlures et acné inflammatoire) et sur la cicatrisation.

La photothérapie dynamique, certifiée dans le traitement des kératoses cutanées multiples et des carcinomes basocellulaires superficiels, est encore à l'étude dans le traitement de l'héliodermie. En effet une très récente publication conclut en l'absence totale de résultat sur les rides de la face s'opposant aux premières publications vantant les mérites de la photomodulation par les LED dans l'héliodermie.(117)

## 2.6. RADIOFRÉQUENCE

Le thermolifting (THERMAGE ou THERMACOOL) est une des techniques de rajeunissement non invasive de la peau, basée sur l'utilisation des ondes de radiofréquence. Les ondes radio, qui se situent au-delà des micro-ondes dans des zones de longueur d'onde supérieures à 25 centimètres, pénètrent la peau jusqu'au derme en développant une augmentation de la température du tissu conjonctif et en modifiant sa structure. La production importante de chaleur (jusqu'à 60°C), à l'intérieur des tissus provoque une rétraction des fibres de collagène du derme. Cette contraction resserre la peau et stimule la synthèse de collagène neuf par les fibroblastes.

La chaleur produite au niveau du derme provient de la résistance des tissus au mouvement des électrons. Une sonde est déplacée à la surface de la peau sur les zones à traiter et un système de refroidissement permet de ne pas brûler l'épiderme. Chaque zone est traitée par impulsions multiples de quelques fractions de seconde, jusqu'à 500 impulsions pour le visage entier. Le traitement est assez douloureux et nécessite l'application d'une crème anesthésique avant l'intervention et une médication calmante et analgésique après. On peut obtenir un résultat satisfaisant dès la première séance sauf si le relâchement cutané est trop important. L'amélioration visible se poursuit pendant plusieurs mois par formation de collagène qui comble les rides peu à peu. Le champ d'action des ondes radiofréquence en médecine esthétique est assez large, on l'emploie en particulier sur le visage pour :

- réduire la lourdeur des paupières ;
- réduire les bajoues et le double menton ;
- diminuer les sillons nasogéniens et les rides commissurales des lèvres ;
- resserrer la peau du cou.

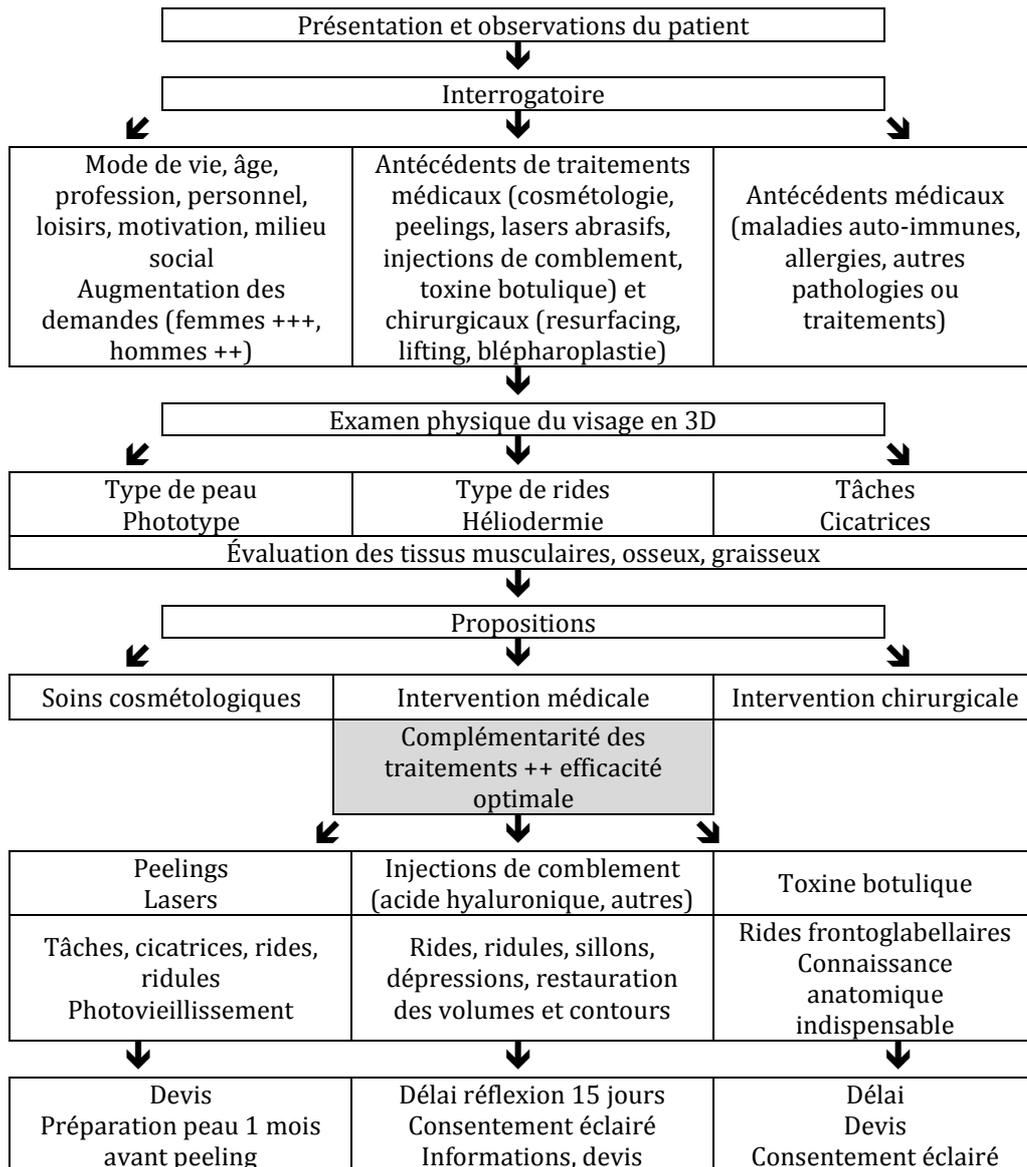
La technique est rapide et applicable à tout type de peau. Les suites sont bénignes : un érythème transitoire, un léger œdème, quelques croûtes, parfois des irrégularités de pigmentation. Cependant c'est une technique totalement contre-indiquée aux porteurs de pacemaker, de neurostimulateurs implantables, de prothèses métalliques, de pompes à insuline.(118)

#### 2.7. LUMIÈRE INFRAROUGE POLYCHROMATIQUE PULSÉE

Il ne s'agit pas d'un rayon laser ni d'ondes radio mais de l'énergie lumineuse émise par le spectre de radiations de 1 100 à 1 800 nm permettant un effet thermique et donc un échauffement du derme, l'épiderme étant refroidi, et stimulant alors la production de collagène.

Le lifting par infrarouge (TITAN) traite préférentiellement, au niveau du visage, le relâchement cutané de contour de la mâchoire, le dessous du menton et les bajoues. Deux à trois séances, espacées de huit à quinze jours sont nécessaires. Le traitement n'est pas douloureux et les suites sont inexistantes ou limitées à un léger érythème.

## CONCLUSION



Ainsi, c'est grâce à une évaluation par étapes successives et des échanges avec le patient que le praticien pourra aboutir au choix d'une technique et d'un produit. Le but étant de sauvegarder l'équilibre du visage et de reporter, voire d'éviter, une intervention chirurgicale plus radicale, plus lourde, souvent redoutée. Le vieillissement facial se traduit par un ensemble de modifications et lorsqu'on comprend les différents mécanismes du vieillissement et les différentes techniques, on doit accepter que celles-ci soient complémentaires et non concurrentes. Le comblement s'adresse aux dépressions, aux pertes de volume et aux contours du visage, les lasers et les peelings aux signes d'héliodermie et à la néocollagénose, la toxine aux rides dynamiques. Il est donc parfaitement sensé de vouloir et de savoir combiner ces techniques afin d'obtenir le meilleur résultat esthétique possible. La meilleure combinaison de ces techniques reposant sur un parfait examen de chacun des signes du vieillissement. C'est donc un plan de traitement personnalisé qui doit être proposé au patient en explicitant le but et les limites de chaque technique nécessaire à l'obtention d'un résultat esthétique optimal.



## Produits injectables de comblement des rides

### Recommandations aux praticiens

**Les dispositifs médicaux injectables de comblement des rides sont définis comme des dispositifs invasifs chirurgicaux longs terme. Leur caractéristique « invasive » implique donc de potentielles complications, de plus, leur large utilisation chez des personnes non malades ainsi que le grand nomadisme de celles-ci dans le domaine de l'esthétique ont nécessité une surveillance particulière par les autorités sanitaires en termes de diffusion d'informations, contrôle du marché et de vigilance. Les définitions des termes couramment utilisés dans les brochures commerciales et documentations techniques relatifs aux produits injectables de comblement des rides sont disponibles dans le glossaire du site internet de l'Afssaps.**

A l'heure actuelle il n'existe pas de cadre réglementaire de la pratique de l'injection de produits injectables de comblement des rides. Cependant la direction générale de la santé prépare un encadrement pour les actes esthétiques.

Les injections constituent un acte dont les spécificités techniques sont importantes. Elles sont actuellement généralement réalisées par les chirurgiens plasticiens, les dermatologues ainsi que des médecins ayant reçu une formation spécifique

#### Quelles conditions ?

##### Avant l'injection de produits de comblement des rides :

- il est recommandé au praticien de questionner le candidat sur ses antécédents médicaux :
  - antécédents allergiques sévères
  - réactions d'anaphylaxie (réaction allergique aigüe)
  - allergie à un anesthésique locale
  - tolérance aux antibiotiques ou corticoïdes
  - saignements anormaux
  - état du site d'injection (cicatrices préexistantes, infection )
- il est recommandé au praticien de questionner le candidat sur les traitements esthétiques antérieurs notamment sur la nature du produit préalablement injecté. Car il est fortement déconseillé d'avoir recours à un produit résorbable après l'utilisation d'un produit non résorbable sur le même site d'injection
- il est recommandé au praticien de choisir le produit conforme à la réglementation en vigueur (CE XXXX) à injecter selon la zone du visage ciblée, la profondeur et la durée d'effet (informations contenues dans la notice du produit).
- il est important d'informer le candidat des risques et effets secondaires pouvant survenir après l'injection de produit de comblement résumés dans le tableau ci-dessous et de noter que lorsque des réactions tardives apparaissent, notamment après l'injection de produits permanents, leurs effets tendent, comme le produit, à être permanents, ce qui rend leur traitement difficile.

## Produits injectables de comblement des rides

### Recommandations au public

**Les dispositifs médicaux injectables de comblement des rides sont définis comme des dispositifs invasifs chirurgicaux longs terme. Leur caractéristique « invasive » implique donc de potentielles complications, de plus, leur large utilisation chez des personnes non malades ainsi que le grand nomadisme de celles-ci dans le domaine de l'esthétique ont nécessité une surveillance particulière par les autorités sanitaires en termes de diffusion d'informations, contrôle du marché et de vigilance. Les définitions des termes couramment utilisés dans les brochures commerciales et documentations techniques relatifs aux produits injectables de comblement des rides sont disponibles dans le glossaire du site internet de l'Afssaps.**

#### Qui injecte ?

A l'heure actuelle il n'existe pas de cadre réglementaire de la pratique de l'injection de produits injectables de comblement des rides. Cependant la direction générale de la santé prépare un encadrement pour les actes esthétiques.

Les injections constituent un acte dont les spécificités techniques sont importantes. Actuellement, elles sont généralement réalisées par les chirurgiens plasticiens, les dermatologues ainsi que des médecins ayant reçu une formation spécifique.

#### Où ?

Les produits injectables de comblement des rides sont destinés à être injectés dans la peau au niveau d'une zone précise du visage indiquée dans la notice du produit (lèvres, glabelle, sillons nasolabiaux...). L'utilisation de ce type de produit dans une autre partie du corps de celle indiquée dans la notice n'a pas été prévue et par conséquent peut avoir des conséquences graves sur la santé de la personne.

#### Quelles conditions ?

##### Avant l'injection de produits de comblement des rides :

- il est recommandé de mentionner au praticien ses antécédents médicaux
- il est recommandé de mentionner au praticien les traitements esthétiques antérieurs notamment sur la nature du produit préalablement injecté. Car il est fortement déconseillé d'avoir recours à un produit résorbable après l'utilisation d'un produit non résorbable sur le même site d'injection
- il est important de s'informer sur les risques et effets secondaires pouvant survenir après l'injection de produit de comblement

Il est fortement déconseillé d'avoir recours à des produits non résorbables à des fins esthétiques de comblement des rides qui certes ont un effet de comblement permanent mais font l'objet d'effets secondaires plus durables et graves que ceux résultant d'une injection de produits non permanents.

##### Pendant et après l'injection de produits de comblement des rides :

- Il est primordial de conserver pendant une période de 15 ans dans un dossier ou un « carnet esthétique » tous les documents relatifs aux :
  - les actes esthétiques, notamment le nombre d'injections, le délai entre deux injections,
  - les produits utilisés,
  - les zones de visage ciblées,
  - les volumes utilisés.
- Il est primordial de signaler ou faire signaler par votre praticien ou généraliste tout effet indésirable grave à l'Afssaps.

## BIBLIOGRAPHIE

1. de Jaeger C, Cherin P. Les théories du vieillissement. *Médecine & Longévité*. 2011 déc;3(4):155–74.
2. Dereure O, Marque M, Guillot B. Syndromes avec vieillissement cutané prématuré: de l'expression phénotypique au gène. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2008 juill;135(6–7):466–78.
3. Halachmi S, Yaar M, Gilchrest B-A. Avancées dans le domaine du vieillissement cutané et du photovieillissement: Implications théoriques et pratiques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2005 avr;132(4):362–7.
4. Robert L, Labat-Robert J, Robert A-M. The Maillard reaction. From nutritional problems to preventive medicine. *Pathologie Biologie*. 2010 juin;58(3):200–6.
5. Semba RD, Nicklett EJ, Ferrucci L. Does Accumulation of Advanced Glycation End Products Contribute to the Aging Phenotype? *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2010 mai 17;65A(9):963–75.
6. Boulanger E, Puisieux F, Gaxatte C, Wautier J-L. Vieillissement: rôle et contrôle de la glycation. *La Revue de Médecine Interne*. 2007 déc;28(12):832–40.
7. Bensaleh H, Belgnaoui FZ, Douira L, Berbiche L, Senouci K, Hassam B. Peau et ménopause. *Annales d'Endocrinologie*. 2006 déc;67(6):575–80.
8. M. K. Vieillissement cutané: physiologie, clinique, prévention et traitements. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 2009 avr;9(50):65–71.
9. Nouveau S, Bastien P, Baldo F, de Lacharriere O. Effects of topical DHEA on aging skin: A pilot study. *Maturitas*. 2008 févr 20;59(2):174–81.
10. Boisnic S, Branchet M-C. Vieillissement cutané chronologique. *EMC - Dermatologie-Cosmétologie*. 2005 nov;2(4):232–41.
11. Bédane C, Roelandts R. Rayonnement ultraviolet: effets biologiques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2007 mai;134(5, Part 2):9–11.
12. Bases azotées et UV — Acces [Internet]. [cité 2012 janv 24]. Available de: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/dyna/adn-du-genotype-au-phenotype/le-phenotype-xerodermique/comprendre/bases-azotees-et-uv>
13. Meunier L, Raison-Peyron N, Meynadier J. Immunosuppression photo-induite et cancers cutanés. *La Revue de Médecine Interne*. 1998 avr;19(4):247–54.
14. M.-S. D. Le système immunitaire cutané. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009 oct;136, Supplement 6(0):S257–S262.
15. F. AUBIN, J.-M. BRESSIEUX, A. DEGOUY et M. ROGER. Vitamine D et ses analogues [Internet]. [cité 2012 janv 15]. Available de: [http://www.therapeutique-dermatologique.org/article\\_main.php?article\\_id=404](http://www.therapeutique-dermatologique.org/article_main.php?article_id=404)
16. M. G-A. Aspects physico-chimiques des espèces réactives de l'oxygène. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2006 nov;64(6):365–72.
17. Stoebner P-E, Meunier L. Photo-vieillissement du visage. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2008 janv;135(1, Part 3):21–6.
18. Chung JH, Hanft VN, Kang S. Aging and photoaging. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003 oct;49(4):690–7.
19. Yaar M, Gilchrest BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br. J. Dermatol*. 2007 nov;157(5):874–87.

20. Biver-Dalle C, Humbert P. Tabac et peau. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2010 sept;137(8-9):568-72.
21. F. William D. Nutrition and aging skin: sugar and glycation. *Clinics in Dermatology*. 2010 août;28(4):409-11.
22. Purba MB, Kouris-Blazos A, Wattanapenpaiboon N, Lukito W, Rothenberg EM, Steen BC, et al. Skin wrinkling: can food make a difference? *J Am Coll Nutr*. 2001 févr;20(1):71-80.
23. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004 déc 7;101(49):17312-17315.
24. Cherkas LF, Aviv A, Valdes AM, Hunkin JL, Gardner JP, Surdulescu GL, et al. The effects of social status on biological aging as measured by white-blood-cell telomere length. *Aging Cell*. 2006 oct 1;5(5):361-5.
25. Boisnic S, Branchet M-C. Vieillissement cutané environnemental. *EMC - Dermatologie-Cosmétologie*. 2005 nov;2(4):242-7.
26. Robert L, Robert A-M. Le vieillissement cutané. Rôle de l'élastine. *Médecine & Longévité*. 2009 déc;1(2):83-8.
27. Hornebeck W, Wallach J. Formation et dégradation des fibres élastiques. *Médecine & Longévité*. 2009 déc;1(2):76-82.
28. Beylot C. Vieillissement cutané: aspects cliniques, histologiques et physiopathologiques. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2009 oct;136:S263-S269.
29. Gérald B. Le relâchement cutané du visage. *Actualités Pharmaceutiques*. 2011 mars;50(504):53-6.
30. D. L. Phototypes et carnation. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2007 mai;134(5, Part 2):12-3.
31. Lacour JP, Béani JC. Photoprotection naturelle, photoprotection externe (topique et vestimentaire). *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2007 mai;134(5, Part 2):18-24.
32. Stoeber P-E, Meunier L. Photo-vieillissement du visage. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2008 janv;135(1, Part 3):21-6.
33. C. B. Vieillissement cutané: Aspects cliniques, histologiques et physiopathologiques. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2008 févr;135, Supplement 3(0):157-61.
34. Lautenschlager S, Wulf HC, Pittelkow MR. Photoprotection. *The Lancet*. 2007 août 11;370(9586):528-37.
35. Percy L. Sun exposed skin disease. *Clinics in Dermatology*. 2011 avr;29(2):180-8.
36. Fabio R. Laser: a review. *Clinics in Dermatology*. 2008 déc;26(6):590-601.
37. C. V. Anatomie du vieillissement craniofacial. *EMC - Dentisterie*. 2004 août;1(3):201-13.
38. Brandt FS, Boker A. Botulinum toxin for the treatment of neck lines and neck bands. *Dermatologic Clinics*. 2004 avr;22(2):159-66.
39. J.-M. D. Les tissus sous-cutanés: anatomie et vieillissement. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2008 févr;135, Supplement 3(0):162-4.
40. Dumont T, Simon E, Stricker M, Khan J-L, Chassagne J-F. Analyse des implications du tissu graisseux dans la morphologie faciale, à partir d'une revue de la littérature et de dissections de dix hémifaces. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2007 juin;52(3):196-205.

41. Trepsat F, Chavrier C. L'esthétique des lèvres. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2002 oct;47(5):601–14.
42. C. LL. Vieillesse musculaire et son implication dans le vieillissement facial: le concept du Face Recurve®. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009 mai;136, Supplement 4(0):S67–S72.
43. C. LL. La région médiofaciale: anatomie fonctionnelle, vieillissement, indications thérapeutiques et lifting malaire concentrique. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2009 oct;54(5):411–20.
44. Simon E, Stricker M, Duroure F. Le vieillissement labial. Composantes et principes thérapeutiques. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2002 oct;47(5):556–60.
45. Nouveau-Richard S, Yang Z, Mac-Mary S, Li L, Bastien P, Tardy I, et al. Skin ageing: A comparison between Chinese and European populations: A pilot study. *Journal of Dermatological Science*. 2005 déc;40(3):187–93.
46. Talakoub L, Wesley NO. Differences in Perceptions of Beauty and Cosmetic Procedures Performed in Ethnic Patients. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2009 juin;28(2):115–29.
47. Trindade De Almeida AR, Secco LC, Carruthers A. Handling botulinum toxins: an updated literature review. *Dermatol Surg*. 2011 nov;37(11):1553–65.
48. B. P. La neurotoxine botulinique. *Revue Neurologique*. 2010 janv;166(1):7–20.
49. Carrelet P, Bollini G, Mancini J, Chabrol B. Traitement de l'enfant infirme moteur cérébral par la toxine botulique A: mode d'action, place des injections dans la prise en charge. *Archives de Pédiatrie*. 2002 sept;9(9):928–33.
50. V. G. La toxine botulique dans le traitement des rides du tiers supérieur de la face. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009 oct;136, Supplement 6(0):S299–S305.
51. Ravi J. Effectiveness of type A botulinum toxins for aesthetic indications and their relative economic impact. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* [Internet]. [cité 2012 janv 31];(0). Available de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1748681511007133>
52. Belhaouari L, Gassia V, Lauwers F. Balance musculaire frontale et toxine botulique. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2004 oct;49(5):521–6.
53. Bartolin C, Lalo J. Revue générale sur le muscle corrugator supercilii. *Morphologie*. 2008 déc;92(299):145–53.
54. V. G. La toxine botulique dans le traitement des rides du tiers supérieur de la face. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009 oct;136, Supplement 6(0):S299–S305.
55. Jaspers GWC, Pijpe J, Jansma J. The use of botulinum toxin type A in cosmetic facial procedures. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011 févr;40(2):127–33.
56. Craig E. V. Anatomy and Functions of the Muscles of Facial Expression. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2005 févr;17(1):1–15.
57. Gassia V, Beylot C, Béchaux S, Michaud T. Les techniques d'injection de la toxine botulique dans le tiers inférieur et moyen du visage, le cou et le décolleté. Le «Néfertiti lift». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009 mai;136, Supplement 4(0):S111–S118.
58. Trevidic P, Cauchois R, Ingallina F. Anatomie faciale et toxine botulique: les balances musculaires. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009 mai;136, Supplement 4(0):S61–S66.
59. Carruthers J, Carruthers A. Aesthetic uses of botulinum toxin A in the periocular region and mid and lower face. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2004 juin;15(2):134–8.

60. Francisco Perez A. Botulinum toxin in the lower one third of the face. *Clinics in Dermatology*. 2003 déc;21(6):505–12.
61. Lowe NJ, Yamauchi P. Cosmetic uses of botulinum toxins for lower aspects of the face and neck. *Clinics in Dermatology*. 2004 févr;22(1):18–22.
62. Injections de toxine botulique a visee esthetique. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2009 juin;54(3):218–21.
63. V. G. Prévention et gestion des complications locorégionales des injections de toxine botulique A en esthétique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009 mai;136, Supplement 4(0):S146–S151.
64. Toxine botulique et rides: peu d'effets secondaires, et des associations thérapeutiques performantes 10.1016/j.anplas.2004.09.002: *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique* | ScienceDirect.com [Internet]. [cité 2012 févr 7]. Available de: <http://www.sciencedirect.com/doc-distant.univ-lille2.fr/science/article/pii/S029412600400144X>
65. 4 - Utilisation de la toxine botulinique. *Chirurgies esthétiques des paupières* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2008. p. 129–31. Available de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782810100545500184>
66. Afssaps. Produits injectables de comblement des rides. <http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Produits-injectables-de-comblement-des-rides/Elements-de-contexte/%28offset%29/0>. 2011.
67. M. V. Vigilance en dermatologie esthétique et correctrice. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009 oct;136, Supplement 6(0):S375–S380.
68. Matarasso SL. Injectable collagens: lost but not forgotten--a review of products, indications, and injection techniques. *Plast. Reconstr. Surg*. 2007 nov;120(6 Suppl):17S–26S.
69. Richard N. S. Avoiding dermal filler complications. *Clinics in Dermatology*. 2009 juin;27(3, Supplement):S23–S32.
70. GatteFossé. Focus sur le collagène. <http://www.addiactive.com/Comprendre/Zoomtechnique/Focussurlecollag%C3%A8ne/tabid/939/Default.aspx>. 2009.
71. C. B. Vieillesse cutané: aspects cliniques, histologiques et physiopathologiques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009 oct;136, Supplement 6(0):S263–S269.
72. Flageul G, Aharoni C. Collagène injectable. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2004 oct;49(5):460–4.
73. Seth L. M. The Use of Injectable Collagens for Aesthetic Rejuvenation. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2006 sept;25(3):151–7.
74. A P-G. Matériaux de comblement : techniques et effets indésirables. *EMC - Dermatologie-Cosmétique*. 2004 févr;1(1):59–74.
75. A. P-G. Classification des produits de comblement disponibles en France. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2008 janv;135(1, Part 3):27–34.
76. Daphne T-B. Non-hyaluronic acid fillers. *Clinics in Dermatology*. 2008 avr;26(2):160–76.
77. Y. G. Acide hyaluronique: structure, métabolisme et implication dans la cicatrisation. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2010 avr;137, Supplement 1(0):S30–S39.
78. Ascher B, Cerceau M, Baspeyras M, Rossi B. Les comblements par l'acide hyaluronique. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2004 oct;49(5):465–85.

79. B.-V. N. Acide hyaluronique et matrice extracellulaire: une molécule primitive? Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2010 avr;137, Supplement 1(0):S3–S8.
80. N. P. Injection d'acide hyaluronique. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2009 oct;136, Supplement 6(0):S287–S289.
81. Romagnoli M, Belmontesi M. Hyaluronic acid–based fillers: theory and practice. Clinics in Dermatology. 2008 avr;26(2):123–59.
82. Sánchez-Carpintero I, Candelas D, Ruiz-Rodríguez R. Dermal Fillers: Types, Indications, and Complications. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition). 2010;101(5):381–93.
83. Bui P, Pons-Guiraud A, Kuffer R, Plantier F, Nicolau P. Les produits injectables lentement et non résorbables. Annales de Chirurgie Plastique Esthétique. 2004 oct;49(5):486–502.
84. N. P. Acide hyaluronique. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2008 janv;135(1, Part 3):35–8.
85. Emer J, Waldorf H. Injectable neurotoxins and fillers: There is no free lunch. Clinics in Dermatology. 2011 déc;29(6):678–90.
86. Gladstone HB, Cohen JL. Adverse Effects When Injecting Facial Fillers. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery. 2007 mars;26(1):34–9.
87. Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmermann US, Kutzner H, Cerroni L. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. Journal of the American Academy of Dermatology. 2011 janv;64(1):1–34.
88. F. R. Complications granulomateuses des techniques de comblement. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2008 janv;135(1, Part 3):59–65.
89. Milpied H. PROGRES EN DERMATO-ALLERGOLOGIE. GERDA. BORDEAU 2009. John Libbey Eurotext; 2009.
90. F. OM. Rajeunissement facial par l'acide L-poly lactique : à propos de 298 cas consécutifs. Annales de Chirurgie Plastique Esthétique. 2011 avr;56(2):120–7.
91. Bui P, Pons-Guiraud A, Kuffer R, Plantier F, Nicolau P. Les produits injectables lentement et non résorbables. Annales de Chirurgie Plastique Esthétique. 2004 oct;49(5):486–502.
92. Alam M, Yoo SS. Technique for calcium hydroxylapatite injection for correction of nasolabial fold depressions. Journal of the American Academy of Dermatology. 2007 févr;56(2):285–9.
93. Raghu S. A. Facial filler agents. Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2007 sept;18(3):243–7.
94. Yagi Y, Kato K, Murakami D, Misaki K, Ota M, Kataoka J, et al. Use of Aquamid as a filler for facial rejuvenation in orientals. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. 2009 oct;62(10):1245–9.
95. Kawamura JY, Domaneschi C, Migliari DA, de Sousa SOM. Foreign body reaction due to skin filler: A case report. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2006 avr;101(4):469–71.
96. A. P.-G. Complications des produits de comblement injectables. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2009 oct;136, Supplement 6(0):S293–S298.
97. F. R. Complications granulomateuses des techniques de comblement. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2008 janv;135(1, Part 3):59–65.
98. J.-M. D. Produits de comblement volumateurs. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2009 oct;136, Supplement 6(0):S290–S292.

99. R.-F. N. Le rajeunissement médiofacial médical non invasif. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2009 oct;54(5):444–53.
100. Le Louarn C, Buthiau D, Buis J. Rajeunissement facial et lifting malaire concentrique : le concept du FACE RECURVE®. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2006 avr;51(2):99–121.
101. Réinjection de graisse autologue ou lipofilling ou lipostructure. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2004 oct;49(5):456–8.
102. P. B. Comblement par la graisse autologue. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2008 janv;135(1, Part 3):50–8.
103. S. B. Peelings superficiels. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009 oct;136, Supplement 6(0):S363–S366.
104. Whang K-K, Lee M. The principle of a three-staged operation in the surgery of acne scars. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999 janv;40(1):95–7.
105. Kempiak SJ, Uebelhoer N. Superficial Chemical Peels and Microdermabrasion for Acne Vulgaris. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2008 sept;27(3):212–20.
106. Les peelings du visage. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2009 juin;54(3):225–7.
107. Vanhooteghem O, Henrijean A, Devillers C, Delattre L, de la Brassinne M. La technique du peeling à l'acide trichloracétique. Mode d'emploi et précautions. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2008 mars;135(3):239–44.
108. Marina L. Chemical peels. *Clinics in Dermatology*. 2008 avr;26(2):200–8.
109. Y G. Mélasma : prise en charge globale. *EMC - Dermatologie-Cosmétologie*. 2004 mai;1(2):113–22.
110. Beylot C, Grognard C, Michaud T. Lasers ablatifs et lasers fractionnels. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009 oct;136, Supplement 6(0):S311–S319.
111. Yousry M M. Excision of rhinophyma with CO2 laser. *International Congress Series*. 2003 oct;1240(0):953–7.
112. Naouri M, Delage M, Khallouf R, Georgesco G, Atlan M. Lasers CO2 fractionnés : suites normales et complications post-interventionnelles. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2011 janv;138(1):7–10.
113. Fournier N, Mordon S. Remodelage et photoréjuvenation. *EMC - Dermatologie-Cosmétologie*. 2004 août;1(3):137–53.
114. Mordon S, Michaud T. Théorie des lasers et des lampes. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009 oct;136, Supplement 6(0):S306–S310.
115. T. M. Lasers vasculaires. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009 oct;136, Supplement 6(0):S320–S324.
116. Le Pillouer-Prost A, Cartier H, Raimbault C. Lampes polychromatiques pulsées. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009 oct;136, Supplement 6(0):S335–S350.
117. Cartier H, Le Pillouer-Prost A, Grognard C. Diodes électroluminescentes (DEL). *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009 oct;136, Supplement 6(0):S351–S358.
118. Sukal SA, Geronemus RG. Thermage: the nonablative radiofrequency for rejuvenation. *Clinics in Dermatology*. 2008 déc;26(6):602–7.



**DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : NAËYE MARGAUX - JEANNE

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 12 / 05 / 2012 à 13h00 Amphithéâtre ou salle : Curie

Avis du conseiller de thèse:

Nom : Siepmann

Prénom : Jürgen

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

.....

.....

Date :  
Signature:

Prof. Dr. J. Siepmann  
College of Pharmacy  
Université de Lille 2  
3, rue du Prof. Laguesse, BP 83  
59006 Lille Cedex, France  
Tel. : + 33 3 20 96 47 08

Décision de Monsieur le Doyen:

favorable

défavorable

Le Doyen

L. DUBREUIL



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2011/2012

**Nom : Naeye**  
**Prénom : Margaux-Jeanne**

**Titre de la thèse : Place de la médecine esthétique dans le vieillissement facial**

**Mots-clés :**

Vieillessement facial	Médecine esthétique	Peau—Vieillessement
Dermatologie esthétique	Comblement	Toxine botulique
Peeling chimique	Lasers	

**Résumé :** Bien vieillir en retardant le plus possible les signes du vieillissement est un concept devenu aujourd'hui une manière de vivre au quotidien pour la plupart des femmes et de plus en plus d'hommes avant même d'avoir la quarantaine. Pourtant le vieillissement qu'il soit intrinsèque, génétiquement inscrit et sous le contrôle d'hormones ou extrinsèque, cible des espèces oxygénées réactives émises par le soleil et dépendant de notre hygiène de vie (tabac, alimentation) va marquer notre peau en particulier le visage, interface directe avec autrui, lui rappelant au fil du temps notre vécu et les années qui passent. La peau se déshydrate et devient moins élastique, ses différentes couches se modifient entraînant avec elles des troubles de pigmentation. Outre ce vieillissement cutané, visible notamment par l'apparition de rides plus ou moins profondes, des changements s'établissent également aux niveaux osseux, musculaire et adipeux. Les tissus ptosent, s'atrophient, se déminéralisent, les muscles demeurent hypertoniques. La médecine esthétique, par le biais de diverses techniques et un choix élargi de produits va agir à l'encontre du temps en essayant de redonner à ces structures leur état initial. La toxine botulique, le comblement, les lasers et peelings seront manipulés avec un savoir-faire que seuls les praticiens autorisés et formés auront acquis et toujours en restant vigilant face aux produits dits permanents.

**Membres du jury :**

**Président :** Siepman Juergen, Professeur des Universités à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Lille 2

**Assesseur(s) :** Muschert Susanne, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Lille 2

**Membre(s) extérieur(s) :** Choqueuse Martin, Docteur en Pharmacie, Lille