

**AIDE AU CHOIX D'UN ACIDE HYALURONIQUE EN CHIRURGIE PERI-
ORBITAIRE**

**SELECTION CRITERIA FOR THE USE OF HYALURONIC ACID IN
PERIORBITAL SURGERY**

Auteurs : Marine BARRAL*, Lucie LOPES, Emmanuelle CARRE

Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Service de Pharmacie, 165 chemin du
Grand Revoyet, 69495 Pierre-Bénite Cedex, France

***Auteur correspondant** : Marine BARRAL, Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon-
Sud, Service de Pharmacie, 165 chemin du Grand Revoyet, 69495 Pierre-Bénite Cedex, France.

Téléphone : 04 72 11 05 32

Email: marine.barral@chu-lyon.fr

Résumé

Introduction-Objectifs

Dans le cadre du développement de l'utilisation d'acide hyaluronique (AH) en chirurgie périorbitaire, nous avons réalisé un état des lieux des AH disponibles sur le marché français.

Matériel et Méthodes

Un groupe de travail multidisciplinaire (ophtalmologue, pharmaciens, chercheur expert en AH) a prédéfini les caractéristiques pertinentes de l'AH (indication, composition, poids moléculaire –PM-, taux de réticulation –TR-, modules élastique G' et visqueux G'' , viscosité dynamique -VD-). Celles-ci ont été comparées à l'aide des fiches techniques des produits et des recherches bibliographiques. En raison de données manquantes de VD, des tests complémentaires *in vitro* ont été réalisés.

Résultats

Les AH de 4 laboratoires (Allergan, Galderma, Merz, Vivacy) ont été étudiés soit 28 références. Tous avaient une indication de comblement de volume (marquage CE). Les zones d'injection étaient variables. La concentration en AH variait de 12,5 à 26 mg/mL. La majorité des AH (23/28, 82%) était proposée avec lidocaïne à 3 mg/mL. Le PM n'était jamais renseigné et le TR uniquement pour 9/28 AH (32%). Les modules G' et G'' étaient disponibles pour 17/28 AH (60%) avec des conditions expérimentales différentes. Les tests *in vitro* ont permis de classer les 9 AH en 3 groupes selon leur VD : faible, moyenne ou importante.

Discussion/Conclusion

La concentration en AH, le TR, la VD et le module G' sont les principaux critères à considérer. En l'absence de données suffisantes, le choix des AH reste basé principalement sur l'expérience du chirurgien.

Mots clés : acide hyaluronique ; comblement ; chirurgie périorbitaire

Abstract

Background

Ophthalmologists of our hospital planned to develop the use of hyaluronic acid (HA) during peri-orbital surgery for filling wrinkles or volume augmentation. We made an overview of HA products available on the French market.

Material and methods

A multidisciplinary working group (ophthalmologist, pharmacists, researcher specialized in HA) specified relevant HA characteristics. We compared indication, composition, molecular weight (MW), crosslinking rate (CR), elastic modulo G' and viscous modulo G'' based on technical specifications and scientific literature. Additional *in vitro* tests were performed for dynamic viscosity (DV) as it was missing for many products.

Results

Overall, 28 HA products of 4 manufacturers (Allergan, Galderma, Merz, Vivacy) were analysed. All had an indication of filling wrinkles or volume augmentation (CE marking). Injection sites varied sharply. HA concentration ranged from 12.5 to 26 mg/mL. Most HA (23/28, 82%) contained lidocain at 3 mg/mL. MW was never specified and CR was mentioned for 9 out of 28 HA (32%). Moduli G' and G'' were available for 17 out of 28 HA (60%) but with different experimental conditions. The 9 HA tested *in vitro* were classified in 3 groups depending on their DV: low, median or important.

Discussion

Main criteria to consider are HA concentration, CR, DV and G' modulo. Without enough available data, ophthalmologists use HA products mainly based on their clinical experiences.

Keywords: hyaluronic acid; filling; periorbital surgery

I – Introduction

L'acide hyaluronique (AH) est un polysaccharide naturellement présent chez tous les êtres vivants [1]. Il a pour principale fonction de participer au bon fonctionnement des tissus dans lesquels il se trouve, comme le liquide synovial, la peau ou le cartilage. Il permet notamment d'hydrater et de maintenir leur structure [2,3]. Le hyaluronate de sodium (NaHA), dérivé synthétique de l'AH, a été utilisé pour la première fois à des fins médicales à la fin des années 1950, en tant que complément vitreux en ophtalmologie. Son utilisation s'est ensuite rapidement élargie à d'autres spécialités, notamment la dermatologie dans les années 1990 en tant que produit de comblement dans le but de lutter contre les signes de vieillissement cutané [3]. Aujourd'hui, les produits de comblements à base de NaHA répondent à la fois au statut de dispositif médical et de produit esthétique [4]. Ils sont commercialisés sous de nombreuses formes et à des prix variés [5].

A l'hôpital, l'utilisation d'AH dans l'indication de comblement est ponctuelle. L'offre de produits à base d'AH disponibles sur le marché français est importante. Les informations communiquées par les laboratoires sont partielles, souvent peu scientifiques et à orientation plutôt marketing. De ce fait, ces produits sont souvent mal connus des utilisateurs. A l'occasion du développement d'une nouvelle activité en chirurgie périorbitaire (chirurgie des paupières et reconstruction faciale), nous avons été sollicités par un chirurgien ophtalmologue pour l'obtention de seringues d'AH. Pour répondre à cette demande, et face aux difficultés rencontrées pour proposer des équivalences aux produits demandés, nous avons souhaité approfondir nos connaissances sur l'AH.

L'objectif de ce travail était de faire un état des lieux des produits de comblement à base d'AH et de comparer leurs caractéristiques techniques.

II – Rappels sur les propriétés de l’AH

2-1 Réticulation et hydrophilie

L’AH synthétique peut subir une étape de réticulation dans le processus de fabrication. Cette étape nécessite l’utilisation d’un agent réticulant qui est éliminé en fin de processus. Le plus utilisé et le moins toxique est le BDDE (1,4-butanediol diglycidyl ether), dont la concentration résiduelle ne doit pas dépasser 2 ppm [6,7]. La réticulation permet le passage de l’état de gel à celui de solide par la formation de liens permanents entre les molécules d’AH. Cette étape augmente la durée d’effet de l’AH : ainsi, plus un gel d’AH est réticulé, plus son effet sera durable dans le temps. Une forte réticulation peut également avoir des effets sur le caractère hydrophile de l’AH [8]. Toutefois ce processus entraîne une diminution de la concentration en AH.

Le caractère hydrophile de l’AH, défini comme la capacité à « piéger » l’eau, lui prodigue des propriétés volumatrices. L’hydrophilie dépend de la concentration en AH. Le résultat clinique peut être contrôlé directement après injection car le phénomène « d’appel d’eau » est faible. Elle peut être responsable du risque d’œdème post-injection [8].

2-2 Propriétés rhéologiques

Les propriétés rhéologiques d’un gel correspondent à l’ensemble des propriétés de déformation et d’écoulement d’un matériau sous contraintes. La connaissance de ces propriétés est indispensable puisqu’un gel d’AH subit différentes contraintes mécaniques selon la zone d’injection [9]. Sur le plan horizontal, le gel peut être soumis à des contraintes de cisaillement latéral ou de torsion. La résistance à ces déformations dépend du comportement viscoélastique du gel. Sur le plan vertical, le gel subit des contraintes de compression ou d’étirement. La résistance à ces déformations dépend de la cohésivité du gel [8].

2-2-1 Viscosité dynamique

La viscosité dynamique (VD) d'un gel peut être définie comme le frottement interne issu du glissement d'une couche de gel sur une autre.

2-2-2 Viscoélasticité

La viscoélasticité s'apparente à « l'ensemble des phénomènes (fluage, relaxation) caractérisant les polymères qui, sous l'action d'une contrainte, subissent des déformations permanentes » [10].

Une substance est définie comme élastique lorsque sa déformation est proportionnelle à la contrainte exercée. Si cette contrainte redevient nulle, la substance retrouve son état initial sans déformation. A l'inverse, une substance est définie comme visqueuse lorsqu'elle ne retrouve pas son état initial à l'arrêt de cette contrainte. Une substance viscoélastique telle qu'un gel présente donc un comportement à la fois visqueux et élastique. A l'arrêt de l'application de la contrainte, on observe une décroissance progressive de la déformation jusqu'au retour à l'état initial.

La viscoélasticité peut être définie à l'aide de différents paramètres. Le module G^* est l'énergie totale nécessaire pour déformer un matériau. Il est représentatif de la difficulté à altérer la forme d'une unité de produit de comblement réticulé. On parle aussi de dureté d'un gel : plus le module G^* est élevé, plus le gel est dur [11].

$$|G^*| = \sqrt{(G')^2 + (G'')^2}$$

- Le module élastique G' est la fraction d'énergie restituée après une déformation. Il permet la mesure de son comportement élastique, c'est-à-dire la capacité à retrouver sa forme initiale après déformation. Le module G' définit la dureté du gel : plus G' est élevé, plus le matériau sera dur.
- Le module visqueux G'' représente la fraction d'énergie perdue après l'application d'une contrainte. Le module visqueux représente l'incapacité du gel à retrouver sa forme initiale

après déformation. La viscosité dépend de la taille et du poids moléculaire (PM) des particules d'AH [8].

- La tangente des deux modules permet d'appréhender la réticulation d'un gel : plus la tangente est faible, plus le gel est élastique. Dans les gels d'AH injectables, $\tan \delta$ est relativement faible et traduit donc une prédominance de la composante élastique.

$$\tan \delta = \frac{G''}{G'}$$

Si $\tan \delta < 1$: le matériau est principalement élastique

Si $\tan \delta > 1$: le matériau est principalement visqueux

2-2-3 Cohésivité

La cohésivité correspond aux différentes forces d'adhésion internes permettant la formation d'un gel d'AH à partir d'unités d'AH. Elle peut être définie comme la capacité d'un matériau à ne pas se dissocier grâce à l'affinité qui s'exerce entre les différents composés du matériau [12]. La force d'adhésion interne dépend de la concentration en AH et du taux de réticulation (TR). On peut la mesurer par la résistance à la compression verticale qui traduit la capacité de retour à la forme initiale après une contrainte. La cohésivité d'un gel d'AH va définir l'effet volumateur ou propriété liftante du produit de comblement. Cette propriété définit la projection verticale initiale du gel une fois injecté [8]. Cependant, la cohésivité n'est pas proportionnelle à la réticulation.

III-Matériels et méthodes

3-1 Analyse comparative des critères de l'AH selon les données des laboratoires

Un groupe de travail pluridisciplinaire associant chirurgien ophtalmologue, pharmacien enseignant, pharmacien spécialisé dans les dispositifs médicaux, chercheur expert en AH du laboratoire

AYAWANE et étudiant en pharmacie, a été constitué afin de définir les attentes des chirurgiens pour cette nouvelle activité et les caractéristiques pertinentes des produits à base d'AH.

En parallèle, nous avons effectué des recherches bibliographiques, indispensables pour réaliser un état des lieux des connaissances actuelles dans la littérature scientifique. L'analyse des parts de marché des différents laboratoires commercialisant l'AH dans une indication de comblement en France et l'expérience du chirurgien ophtalmologue de notre établissement nous ont permis de sélectionner 4 laboratoires. Ils ont été sollicités pour obtenir la documentation technique des produits (notices, fiches techniques). A partir de ces documents, nous avons analysé et comparé ces produits selon les critères suivants : concentration en AH, concentration en lidocaïne, indication (marquage CE), volume et site d'injection, technologie de réticulation, TR, PM initial de l'AH, valeur du module élastique G' et du module visqueux G'' , rapport $\tan \delta$, VD, caractère monophasique ou biphasique, hydrophilie, cohésivité. La synthèse des données collectées de chaque laboratoire leur a ensuite été transmise pour valider et le cas échéant, compléter les informations manquantes.

3-2 Tests complémentaires *in vitro* de viscosité dynamique

En raison de nombreuses données manquantes ou dites « confidentielles », des tests *in vitro* complémentaires sur la VD et le TR ont été confiés au laboratoire AYAWANE, spécialisé dans le conseil en recherche et développement. En raison d'un budget limité, seule la VD a pu être testée sur 9 échantillons différents (3 échantillons/laboratoire, mis à disposition gratuitement), correspondant aux produits les plus utilisés selon les consommations françaises et selon les besoins du chirurgien ophtalmologue. Les tests ont été effectués avec un rhéomètre oscillant « Thermo Scientific™ HAAKE™ Viscotester™ iQ », à partir d'un millilitre de chaque échantillon de gel d'AH non dilué à température fixe de 22°C selon un module plan. Ces tests ont permis d'obtenir le profil rhéologique de ces 9 AH, correspondant à la variation de la VD en fonction de la vitesse de cisaillement (fixée à $0,4 \text{ s}^{-1}$ soit 0,4 Hz).

IV – Résultats

4-1 Attentes cliniques du chirurgien vis-à-vis de l'AH

Les principales attentes du chirurgien ophtalmologue vis à vis des seringues d'AH utilisées en chirurgie périorbitaire, étaient la fiabilité et la stabilité de l'effet de l'AH, la sécurité et le confort du patient. Le volume injecté devait correspondre au volume constaté après l'intervention. L'anesthésie locale assurée par la présence de lidocaïne dans les produits permettait d'améliorer le confort du patient.

4-2 Etat des lieux des produits à base d'AH sur le marché français

Quatre laboratoires ont été sollicités, Allergan (gamme Juvederm®), Galderma (gamme Restylane®), Merz (gamme Belotero®) et Vivacy (gamme Stylage®), regroupant au total 28 produits à base d'AH. Tous les produits avaient une indication de comblement de volume (marquage CE). Les laboratoires sélectionnés proposaient des gammes de 5 à 8 produits. Ils étaient commercialisés en conditionnement unitaire de 1 mL (14/28 produits) ou par boîte de 2 seringues allant de 0,5 mL à 2,2 mL. Aucun laboratoire ne recommandait de posologie précise pour ses produits. Toutes les notices indiquaient des mentions générales telles que « selon la zone à traiter ». Les zones d'injection étaient variables selon les produits. Des indications assez générales étaient données telles que « jonction dermo-épidermique, derme superficiel, moyen ou profond, hypoderme ou tissu ou couche sous-cutané, zone supra ou sus-périostique, muqueuse des lèvres ou (sous-) muqueuse labiale ».

Selon les produits, la concentration en AH variait de 12,5 mg/mL à 26 mg/mL. Les sept références du laboratoire Galderma avaient tous la même concentration en AH alors que les trois autres laboratoires faisaient varier la concentration en AH dans les différents produits de leur gamme. La majorité des produits contenait de la lidocaïne à la concentration de 3 mg/mL, excepté Juvederm® Hydrate, Stylage® Hydromax, Stylage® Hydro et Stylage® XXL. Les laboratoires Allergan, Galderma et Merz avaient opté pour un tampon phosphate comme excipient dans la formulation de leur gel,

contrairement au laboratoire Vivacy qui utilisait du mannitol ou du sorbitol. Chaque laboratoire disposait de sa propre technologie de réticulation (Vycross, 3D Matrix ou Hylacross, NASHA, OBT, CPMHA et IPN-Like) dont les avantages et inconvénients n'étaient pas explicités dans leurs documentations techniques (**Tableau I**). L'agent réticulant utilisé dans les produits de comblement à base d'AH de notre étude était le BDDE (1,4-butanediol diglycidyl ether). La concentration résiduelle était inférieure à 2 ppm pour tous les laboratoires sauf Merz qui n'a pas communiqué cette information.

Tableau I. Principaux produits de comblement à base d'acide hyaluronique en France :
composition et technologie de réticulation

Labo- ratoire	Nom du produit	Conc. en AH (mg/mL)	Conc. en lidocaïne (mg/mL)	Excipients	Technologie de réticulation
Allergan	Juvederm® Hydrate™	13,5	0	9 mg de mannitol Tampon phosphate pH 7,2 qsp 1mL	Non réticulé
	Juvederm® Volbella™	15	3	Tampon phosphate pH 7,2 qsp 1mL	Vycross : combinaison d'AH de bas PM et de haut PM
	Juvederm® Volift™	17,5	3		
	Juvederm® Volift™ Retouch	17,5	3		
	Juvederm® Voluma™	20	3		
	Juvederm® Ultra 2	24	3		3D Matrix = Hylacross : combinaison d'AH de haut PM
	Juvederm® Ultra 3	24	3		
	Juvederm® Ultra 4	24	3		
Galderma	Restylane®	20	0 ou 3	Tampon phosphate pH 7 qsp 1mL	NASHA : combinaison de particules d'AH réticulé de tailles différentes, mises en suspension dans un mélange d'AH et de solution physiologique de chlorure de sodium
	Restylane® Lyft	20	0 ou 3		OBT (Optimal Balance Technologie) : principe non renseigné
	Restylane® Volyme	20	3		
	Restylane® Fynesse	20	0		
	Restylane® Kysse	20	3		
	Restylane® Defyne	20	3		
	Restylane® Refyne	20	3		
Merz	Belotero® Hydro	18	3	21 mg/mL glycérol Tampon phosphate- citrate pH 7 qsp 1 mL	Non réticulé
	Belotero® Soft	20	3	Tampon phosphate pH 7 qsp 1mL	CPMHA (Cohesive Polydensified Matrix Hyaluronic Acid)
	Belotero® Balance	22,5	3		
	Belotero® Intense	25,5	3		
	Belotero® Volume	26	3		
Vivacy	Stylage® HydroMax	12,5*	0	Sorbitol	IPN – Like
	Stylage® Hydro	14*	0	Mannitol	Non réticulé
	Stylage® S	16*	0 ou 3		IPN – Like (InterPenetrated Crosslinked Networks) : combinaison de 2 réseaux d'AH monophasiques précédemment purifiés et réticulés indépendamment
	Stylage® M	20*	0 ou 3		
	Stylage® L	24*	0 ou 3		
	Stylage® XL	26*	0 ou 3		
	Stylage® XXL	21*	0		
	Stylage® Special lips	18,5*	0 ou 3		

Abréviations : AH = Acide hyaluronique ; Conc. = Concentration ; PM = Poids moléculaire

* Concentration en AH en mg/g

La comparaison des produits à partir de leur composition (concentration en AH, lidocaïne, excipients) et de leur technologie de réticulation étant insuffisante, nous nous sommes donc intéressés à leurs propriétés rhéologiques. Le TR n'était renseigné que pour 32% des produits. En effet, les laboratoires Allergan et Galderma considéraient cette information comme confidentielle pour tous leurs produits. Le laboratoire Merz n'a renseigné le TR que pour 2 sur 5 de ses produits. Le laboratoire Vivacy a indiqué un TR de plus ou moins 5% pour l'ensemble de ses produits réticulés. Le PM initial en AH n'était jamais renseigné sauf par le laboratoire Merz qui précisait que l'AH utilisé était de haut PM. Les valeurs du module élastique G' , du module visqueux G'' et de $\tan \delta$ ont été complétés pour 17 sur 28 produits. Pour les laboratoires Allergan, Galderma et Merz, les valeurs présentées étaient mesurées à une vitesse de cisaillement de 0,7 Hz contrairement à celles du laboratoire Vivacy réalisées à une vitesse de cisaillement de 0,1 Hz. La VD était renseignée pour 9 produits dont 7 produits du laboratoire Vivacy qui présentait des VD pour une vitesse de cisaillement de 0,017 Hz. Tous les laboratoires commercialisaient des AH monophasiques à l'exception du laboratoire Galderma qui n'a pas renseigné cette information. Seul le laboratoire Allergan a indiqué des valeurs d'hydrophilie. La cohésivité a été chiffrée pour 4 produits du laboratoire Allergan et 3 produits du laboratoire Merz. Le laboratoire Galderma a qualifié la cohésivité de ses produits comme « faible » ou « importante » sans valeur chiffrée (**Tableaux II à V**).

En résumé, le TR et l'hydrophilie sont les principaux critères à prendre en compte pour la fiabilité et la stabilité d'effet des produits à base d'AH. Le module G' (viscoélasticité), la VD et la cohésivité sont les propriétés qui influencent l'effet sur le volume constaté après injection d'AH. Toutefois, ces critères sont interdépendants, ce qui complexifie la comparaison stricte des produits à base d'AH.

Tableau II. Caractéristiques des produits de comblement de la gamme Juvederm® du laboratoire Allergan

Produit		Juvederm® Hydrate™	Juvederm® Volbella™	Juvederm® Volift™	Juvederm® Volift® Retouch	Juvederm® Voluma™	Juvederm® Ultra 2	Juvederm® Ultra 3	Juvederm® Ultra 4	
Présentation par boîte [13-20]		1 seringue		2 seringues	2 seringues	1 seringue	2 seringues			
		1 mL		1 mL	0,55 mL	2 mL	0,55 mL ^(a)	1 mL		
Composi- tion	Quantité d'AH [13-20]	13,5 mg	15 mg	17,5 mg	17,5 mg	20 mg	24 mg			
	Excipients [13-20]	9 mg de mannitol	3 mg de chlorhydrate de lidocaïne							
		Tampon phosphate pH 7,2 qsp 1 mL								
Indication du marquage CE [13-20]		Amélioration de l'hydratation et de l'élasticité cutanée par multi-injection	Traitement des rides superficielles et des dépressions cutanées moyennes Augmentation du volume et l'ourlement des lèvres	Traitement des dépressions cutanées profondes Remodelage des contours et restauration des volumes du visage		Restauration des volumes du visage	Comblement des dépressions cutanées moyennes et/ou l'ourlement des lèvres	Comblement des dépressions cutanées moyennes et profondes Augmentation du volume et de l'ourlement de la lèvre	Comblement des dépressions cutanées profondes Augmentation du volume des lèvres et des pommettes	
Posologie [13-20]		Suivant la zone à traiter								
Zone d'injection [13-20]		Jonction dermo-épidermique et dans le derme superficiel	Derme superficiel ou moyen et la muqueuse des lèvres	Derme profond ou la muqueuse des lèvres		Derme profond, en supra-périosté ou en sous cutané	Derme moyen et la muqueuse des lèvres	Derme moyen et/ou profond et la muqueuse des lèvres	Derme profond et la muqueuse des lèvres	
Propriétés*	Module élastique G' (Pa) [12]	NR	174 ± 4 (0,7 Hz)	279 ± 6 (0,7Hz)	NR	314 ± 5 (0,7 Hz)	NR	143 ± 5 (0,7 Hz)	174 ± 4 (0,7 Hz)	
	Module visqueux G'' (Pa) [12]	NR	28 ± 1 (0,7 Hz)	39 ± 2 (0,7 Hz)	NR	17 ± 1 (0,7 Hz)	NR	36 ± 2 (0,7 Hz)	28 ± 1 (0,7 Hz)	
	Tan δ = G''/G' [12]	NR	0,16 ± 0,01 (0,7 Hz)	0,14 ± 0,01 (0,7 Hz)	NR	0,06 ± 0,00 (0,7 Hz)	NR	0,26 ± 0,02 (0,7 Hz)	0,16 ± 0,01 (0,7 Hz)	
	Mono ou biphasique	Monophasique								
	Hydrophilie(%) [12]	NR	100 - 150	160 - 210	NR	200 - 250	550 - 600	425 - 475	580 - 630	
	Cohésivité [12]	NR	2	2	NR	2	NR	4	NR	

* Le taux de réticulation et le poids moléculaire initial de l'AH étaient confidentiels. La viscosité dynamique n'était pas renseignée.

Abréviations : AH = acide hyaluronique ; CE = conformité européenne ; Hz = Hertz ; mg = milligramme ; mL = millilitre ; NR = non renseigné ; Pa = Pascal ; Pa.s = Pascal par seconde ; qsp = quantité suffisante pour.

Tableau III. Caractéristiques des produits de comblement de la gamme Restylane® du laboratoire Galderma

Produit		Restylane®	Restylane® Lyft™	Restylane® Volyme™	Restylane® Fynesse™	Restylane® Kysse™	Restylane® Defyne™	Restylane® Refyne™
Présentation par boîte [21–29]		1 seringue						
		0,5 mL ou 1 mL	0,5mL ou 1mL	1mL				
Compositio	Quantité d'AH [21–29]	20 mg/mL d'AH stabilisé						
	Excipients [21–29]	Avec ou sans 3 mg/mL de chlorhydrate de lidocaïne		3 mg/mL de chlorhydrate de lidocaïne	NA	3 mg/mL d'hydrochlorure de lidocaïne		
		Solution physiologique de tampon phosphate pH 7 qsp 1 mL						
Indication du marquage CE [21–29]		Augmentation des tissus du visage Correction des rides Correction du galbage des lèvres	Augmentation des tissus du visage Modelage des contours Correction des rides Regalbe les lèvres	Augmentation du volume des tissus cutanés du visage Correction du volume facial	Augmentation du volume des tissus cutanés du visage Correction des rides superficielle	Restauration ou augmentation du volume des lèvres	Augmentation du volume des tissus cutanés du visage Correction des rides profondes Remodelage des lèvres, pommettes et vallée des larmes	
Posologie [21–29]		Dose maximale conseillée par site d'injection et séance de traitement = 2mL		NR	NR	NR	NR	NR
Zone d'injection [21–29]		Derme moyen, sous-muqueuse labiale ou tissu adipeux sous cutané (zone péri-orbitaire)	Derme profond, surface de l'hypoderme et/ou sous-muqueuse labiale	Zone supra-périostique ou hypoderme	Couche superficielle du derme	Sous-muqueuse labiale	Couches intermédiaires à profondes du derme, sous-muqueuse labiale, hypoderme ou zone supra-périostique	
Propriétés*	Module élastique G' (Pa) [12]	677 ± 13 (0.7 Hz)	716 ± 9 (0.7 Hz)	Confidentiel	Confidentiel	Confidentiel	Confidentiel	Confidentiel
	Module visqueux G'' (Pa) [12]	136 ± 3 (0.7 Hz)	110 ± 4 (0.7 Hz)	Confidentiel	Confidentiel	Confidentiel	Confidentiel	Confidentiel
	Tan δ = G''/G' [12]	0,20 ± 0,01 (0.7 Hz)	0,15 ± 0,01 (0.7 Hz)	Confidentiel	Confidentiel	NR	NR	Confidentiel
	Viscosité dynamique (Pa.s) [12]	0.11 (0.7 Hz)	0.12 (0.7 Hz)	NR	NR	NR	NR	NR
	Cohésivité [12]	Faible			Importante			

* Le taux de réticulation et le poids moléculaire initial de l'AH étaient confidentiels. Le caractère mono ou biphasique et l'hydrophilie n'étaient pas renseignés. Abréviations : AH = acide hyaluronique ; CE = conformité européenne ; Da= Dalton ; Hz = Hertz ; mg = milligramme ; mL = millilitre ; NA = Non applicable ; NR = non renseigné ; Pa = Pascal ; Pa.s = Pascal par seconde ; qsp = quantité suffisante pour.

Tableau IV. Caractéristiques des produits de comblement de la gamme Belotero® du laboratoire Merz

Produit		Belotero®Hydro	Belotero® Soft	Belotero® Balance	Belotero® Intense	Belotero® Volume
Présentation par boîte [30–34]		1 seringue				1 ou 2 seringues
		1mL				
Composition	Quantité d'AH [30–34]	18 mg	20,0 mg	22,5 mg	25,5 mg	26,0 mg
	Excipients [30–34]	21 mg/mL de glycérol	3 mg/mL de chlorhydrate de lidocaïne			
		Tampon phosphate citrate pH 7 qsp 1mL	Tampon phosphate pH 7 qsp 1mL			
Indication du marquage CE [30–34]		Comblement des dépressions du visage résultant de cicatrices atrophiques Réhydratation et rajeunissement de la peau Augmentation de la fermeté et de l'élasticité de la peau	Correction des rides et ridules du visage Augmentation du volume des lèvres Correction des cicatrices atrophiques du visage	Comblement des rides et sillons modérés au niveau du visage Augmentation du volume des lèvres Correction des cicatrices atrophiques du visage	Comblement des rides et des sillons profonds Restauration et augmentation du volume des tissus mous Correction des cicatrices atrophiques du visage	Restauration des volumes du visage Augmentation du volume des joues ou du menton
Posologie [30–34]		NR	Suivant la zone à traiter			
Zone d'injection [30–34]		Derme superficiel ou jonction dermo-épidermique	Derme superficiel à moyen		Derme profond	Couche sous-cutanée profonde ou en sus-périosté
Propriétés*	TR (%) [12]	Non réticulé	Confidentiel	4,9	5,1	Confidentiel
	PM initial de l'AH (Da)	Haut PM				
	Module élastique G' (Pa) [12]	Confidentiel	Confidentiel	63 ± 3 (0,7 Hz)	130 ± 3 (0,7 Hz)	300 ± 5 (0,7 Hz)
	Module visqueux G'' (Pa) [12]	Confidentiel	Confidentiel	34 ± 2 (0,7 Hz)	52 ± 2 (0,7 Hz)	57 ± 1 (0,7 Hz)
	Tan δ = G''/G' [12]	Confidentiel	Confidentiel	0,54 ± 0,004 (0,7 Hz)	0,40 ± 0,02 (0,7 Hz)	0,19 ± 0,003 (0,7 Hz)
	Mono ou biphasique	Monophasique non réticulé	Monophasique polydensifié			
Cohésivité [12]	NR	NR	5	4	3	

*Les données de viscosité dynamique étaient confidentielles et les données d'hydrophilie de l'AH n'étaient pas renseignées.

Abréviations : AH = acide hyaluronique ; CE = Conformité Européenne ; Da= Dalton ; Hz = Hertz ; mg = milligramme ; mL = millilitre ; NR = non renseigné ; Pa = Pascal ; Pa.s = Pascal par seconde ; PM = Poids Moléculaire ; qsp = quantité suffisante pour ; TR = Taux de réticulation.

Tableau V. Caractéristiques des produits de comblement de la gamme Stylage® du laboratoire Vivacy

Produit		Stylage® HydroMax	Stylage® Hydro	Stylage® S	Stylage® M	Stylage® L	Stylage® XL	Stylage® XXL	Stylage® Special Lips
Présentation par boîte [35]		1 seringue			2 seringues			1 ou 2 seringues	1 seringue
		1 mL			0,8 mL	1 mL		2,2 mL ou 1mL	1 mL
Composition	Quantité d'AH [35]	12,5 mg/g	14 mg/g	16 mg/g	20 mg/g	24 mg/g	26 mg/g	21 mg/g	18,5 mg/g
	Excipients [35]	NA	NA	Avec ou sans 3 mg/mL de lidocaïne				NA	Avec ou sans 3 mg/mL de lidocaïne
		Sorbitol	Mannitol						
Indication du marquage CE* [35]		Restauration de l'hydratation de la peau et amélioration de l'élasticité et de la fermeté		Rides superficielles	Rides modérées à sévères		Restauration des volumes de la face: joues, menton, ligne maxillaire		Mise en valeur des lèvres, création de rondeurs subtiles, remplacement de la structure des lèvres
Zone d'injection [35]		Derme superficiel ou derme profond	Derme superficiel	Derme superficiel à moyen	Derme moyen à profond	Derme profond	Derme profond ou sous-cutané	Tissu sous-cutané	A l'intérieur et autour de la muqueuse labiale
Propriétés *	TR (%) ^a	+/- 5%	Non réticulé	+/- 5%					
	Module élastique G' (Pa) ^a	75-100 (1 Hz)	60-120 (1 Hz)	150-210(1Hz)	170-230 (1Hz)	210-270 (1 Hz)	250-310 (1 Hz)	260-320 (1 Hz)	130-190 (1 Hz)
	Module visqueux G'' (Pa) ^a	18-22 (1 Hz)	NR	25-35 (1 Hz)	30- 37 (1Hz)	36- 42 (1 Hz)	43- 47 (1 Hz)	31- 42 (1 Hz)	31- 36 (1 Hz)
	Tan δ = G''/G' ^a	0,18 - 0,29	NR	0,12 - 0,23	0,13 - 0,22	0,13 - 0,2	0,14 - 0,19	0,10 - 0,16	0,16 - 0,28
	Viscosité dynamique (Pa.s) ^a	NR	45 – 80 (0.017 s ⁻¹)	900 – 1200 (0.017 s ⁻¹)	1700 – 2200 (0.017 s ⁻¹)	3000 – 3600 (0.017 s ⁻¹)	3700 – 4600 (0.017 s ⁻¹)	2000 – 3600 (0.017 s ⁻¹)	1200 – 1800 (0.017 s ⁻¹)
	Mono ou biphasique ^a	Monophasique							

*La posologie, le poids moléculaire initial ainsi que les données de cohésivité et d'hydrophilie de l'AH n'étaient renseignées pour aucun produit de la gamme.

^aDonnées recueillies auprès du laboratoire Vivacy

Abréviations : AH = acide hyaluronique ; CE = conformité européenne ; Hz = Hertz ; mg = milligramme ; mL = millilitre ; NA = Non applicable ; NR = non renseigné ; Pa = Pascal ; Pa.s = Pascal par seconde ; qsp = quantité suffisante pour ; TR = Taux de réticulation.

4-3 Essais in vitro

Les tests *in vitro* ont permis de compléter en partie les données rhéologiques manquantes, notamment sur la VD (19 données manquantes sur 28). La comparaison des 3 références de la gamme Juvederm® n'a pas permis d'isoler un produit par rapport à un autre. Cependant, il est à noter que le produit volumateur Juvederm® Voluma™ présentait la VD la plus importante (174 Pa.s) (**Figure 1**). La comparaison des 3 références de la gamme Restylane® a montré une différence de viscosité entre Restylane® Volyme™ (VD plus importante de 186 Pa.S) comparé à Restylane® Lyft™ et Restylane® ayant des viscosités inférieures à 100 Pa.s (**Figure 2**). La comparaison des 3 références de la gamme Belotero® a montré une nette différence de profil rhéologique des produits Belotero® Intense et Belotero® Volume (VD supérieure à 200 Pa.s) comparativement à celui du produit Belotero® Balance (VD inférieure à 100 Pa.s) (**Figure 3**).

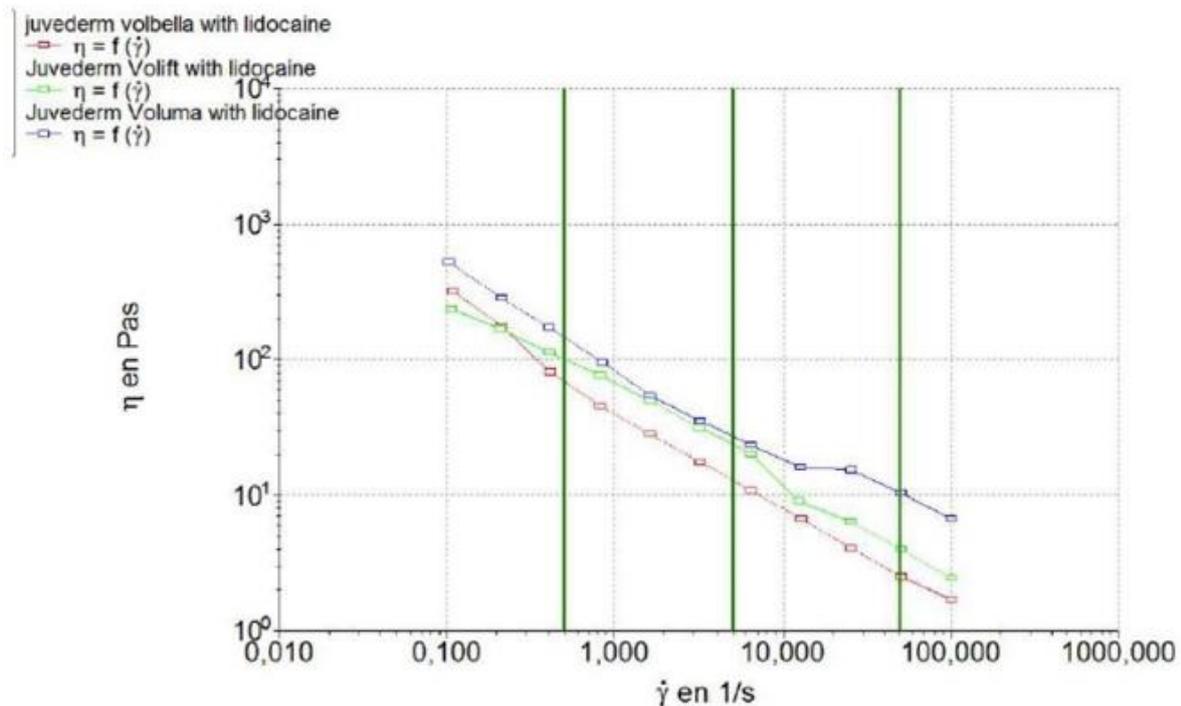


Figure 1. Viscosité dynamique en fonction de la vitesse de cisaillement des acides hyaluroniques testés *in vitro* de la Gamme Juvederm® du laboratoire Allergan

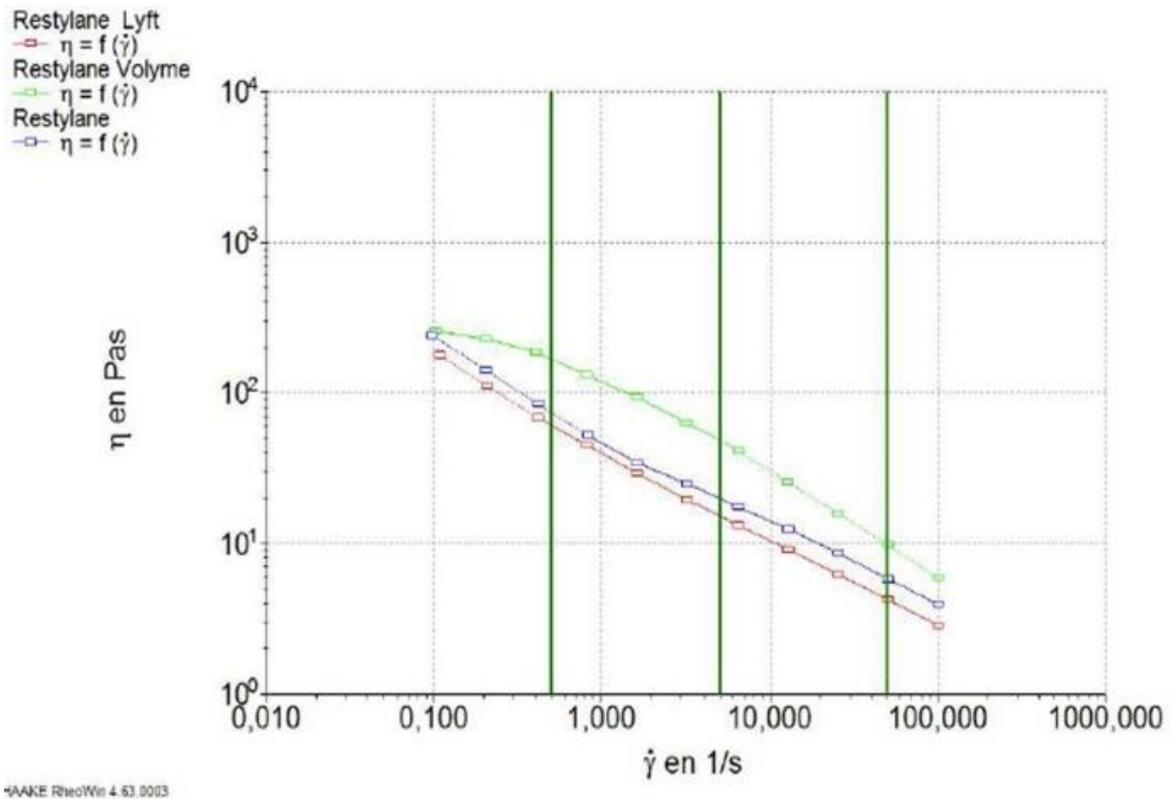


Figure 2. Viscosité dynamique en fonction de la vitesse de cisaillement des acides hyaluroniques testés *in vitro* de la Gamme Restylane® du laboratoire Galderma

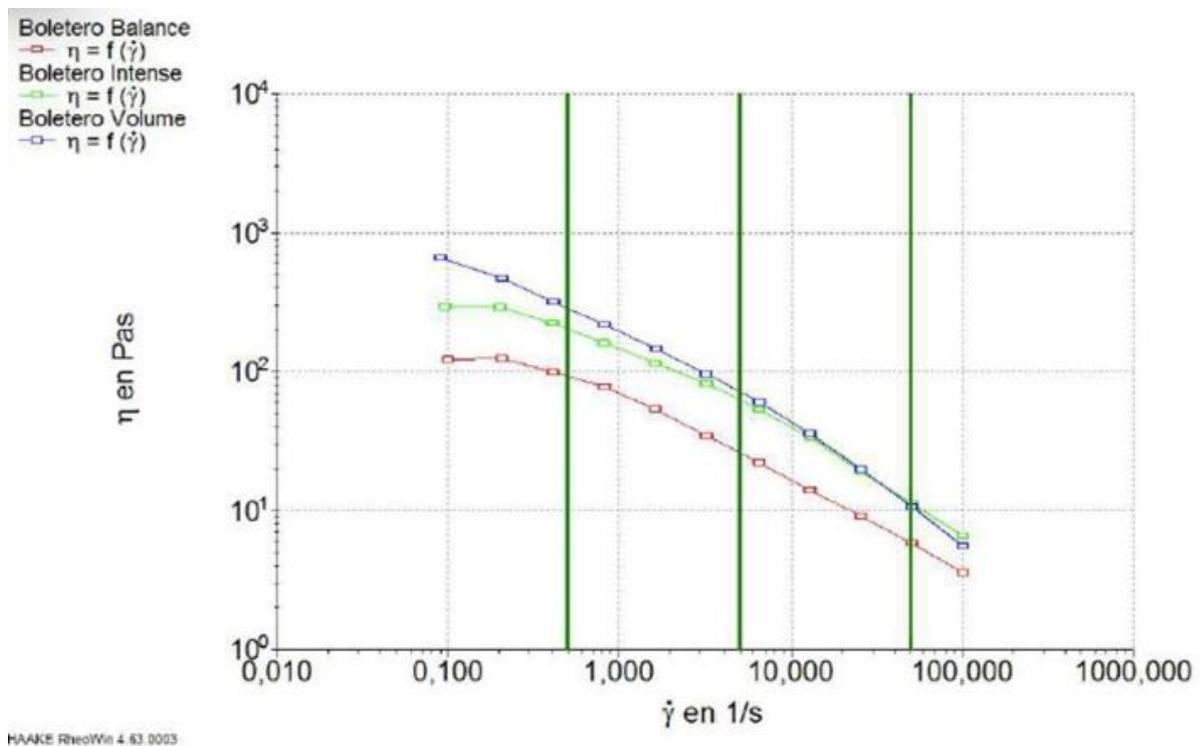


Figure 3. Viscosité dynamique en fonction de la vitesse de cisaillement des acides hyaluroniques testés *in vitro* de la Gamme Belotero® du laboratoire Merz

La comparaison des 9 références testées à une vitesse de cisaillement de 0,4 Hz a permis d'identifier 3 groupes de produits en fonction de leur viscosité : VD faibles inférieures à 100 Pa.S (Restylane® Lyft™, Juvederm® Volbella™, Restylane® et Belotero® Balance), VD moyennes comprises entre 100 et 200 Pa.S (Juvederm® Volift™, Juvederm® Voluma™, et Restylane® Volyme™) et des VD importantes supérieures à 200 Pa.S (Belotero® Intense et Belotero® Volume). Il est à noter que le produit « volumateur » d'une gamme présentait toujours la VD la plus importante. De plus, la VD diminuait lorsque la vitesse de cisaillement augmentait. Tous les gels testés avaient un comportement rhéologique similaire répondant à la définition d'un fluide non newtonien rhéofluidifiant (**Figures 4 et 5**).

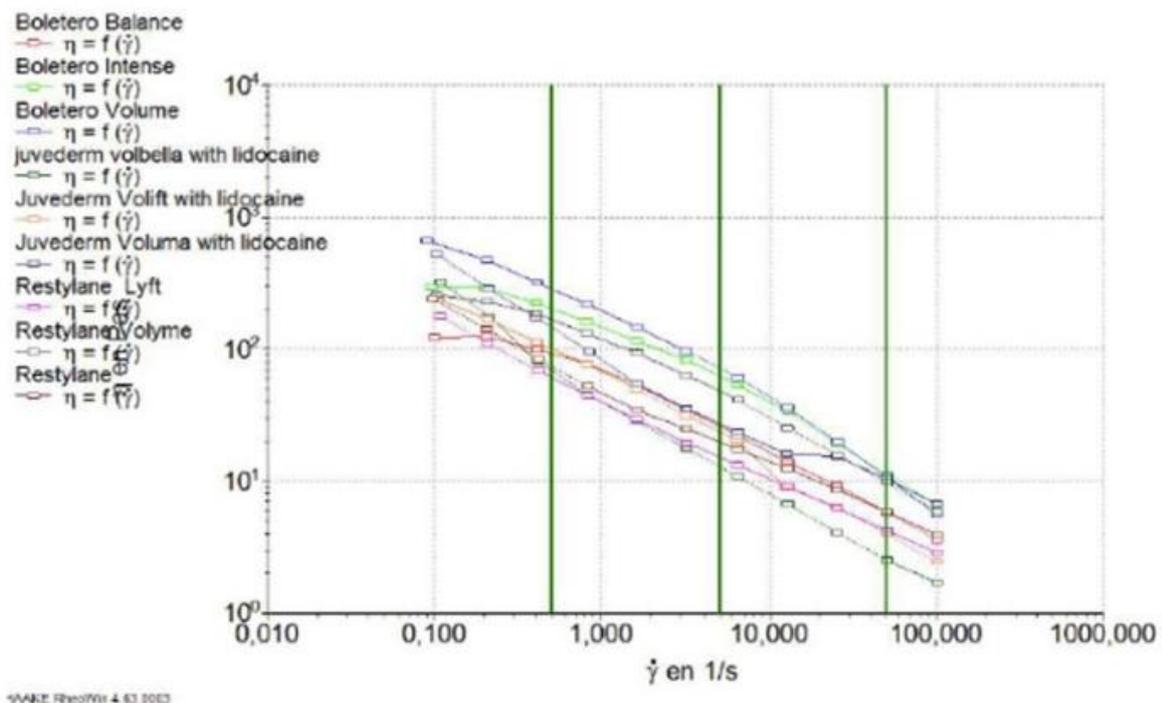


Figure 4. Viscosité dynamique en fonction de la vitesse de cisaillement des 9 acides hyaluroniques testés *in vitro* des trois laboratoires Allergan, Galderma et Merz

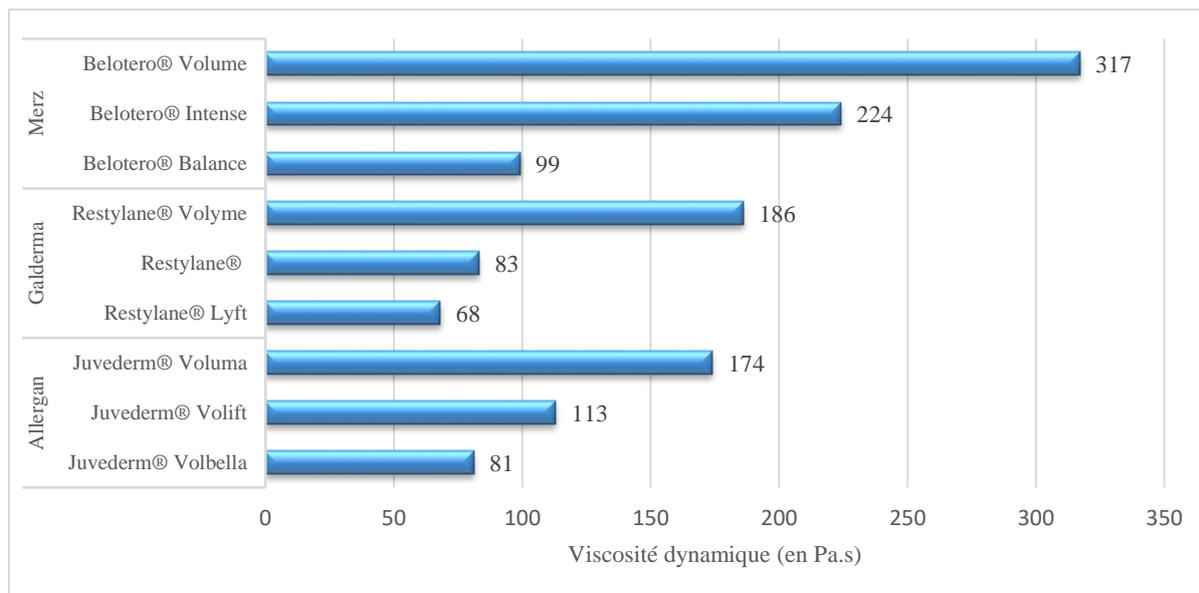


Figure 5. Tests *in vitro* : viscosité dynamique à vitesse de cisaillement fixée (s^{-1})

V – Discussion - Conclusion

L'utilisation de gels à base d'AH pour l'indication de comblement est peu fréquente, souvent peu maîtrisée en milieu hospitalier. Le choix repose souvent sur l'expérience des utilisateurs, expérience limitée dans la majorité des cas. Les produits disponibles sur le marché sont nombreux et l'information et la formation au bon usage de ces produits restent insuffisantes. Pour répondre à la demande des chirurgiens ophtalmologues, nous avons réalisé un état des lieux des produits à base d'AH et leurs caractéristiques techniques afin de faciliter leur comparaison et leur choix.

A l'issue de ce travail, les principales caractéristiques retenues, à prendre en compte lors du choix d'un produit de comblement sont la concentration en AH, le TR, la VD et le module élastique G' . La concentration en AH va conditionner les propriétés rhéologiques du produit de comblement [36]. Un gel avec une concentration élevée en AH (supérieure à 20 mg/mL) aura une meilleure cohésivité [37] ce qui lui permettra d'avoir une meilleure résistance aux déformations latérales et verticales qui s'appliquent au gel après l'injection [11]. Le TR permet

d'augmenter la durée d'action de l'AH. En effet, l'AH est une substance naturellement résorbable dans le corps humain. Il est important de la modifier chimiquement par l'application d'un agent réticulant afin de proposer des gels ayant une efficacité durable dans le temps [38]. Concernant la VD et le module élastique G' , ils influencent le volume créé par le gel. Plus le module G' est élevé, plus le volume créé dans les tissus est important [12]. Un gel présentant un module élastique G' élevé (supérieur à 300 Pa à 0,7 Hz) et une VD importante (supérieure à 200 Pa.s) sera considéré comme un gel « volumateur » [12,39]. La VD et le module élastique G' influencent également la diffusion du gel dans les tissus. Les gels d'AH présentant une VD faible (inférieure à 100 Pa.s) auront tendance à diffuser dans les tissus après injection au lieu de rester dans la zone d'injection tandis qu'un module élastique G' important permettra de limiter la diffusion du gel en améliorant sa capacité de résistance aux déformations [12,39].

Ce travail a permis de décrire les principales caractéristiques des AH et leurs spécificités, donnant les bases pour la compréhension et la réalisation d'un choix éclairé de ces produits complexes. La comparaison des produits, notamment de leurs propriétés rhéologiques (VD, modules élastique G' et visqueux G''), s'est avérée très difficile en raison de conditions expérimentales différentes d'un laboratoire à un autre et d'une publication à l'autre (vitesse de cisaillement différente, force appliquée au gel d'intensité variable) [8,36,39,40]. Les tests *in vitro* ont permis d'obtenir la VD des gels pour une même vitesse de cisaillement. Il apparaît ainsi 3 grandes catégories d'AH selon leur VD : faible (inférieure à 100 Pa.s), médiane (entre 100 et 200 Pa.s) ou importante (supérieure à 200 Pa.s). Ces données ont permis de compléter les caractéristiques techniques disponibles.

Ce travail présente deux principales limites. La synthèse des informations recueillies comporte des données manquantes en raison de l'absence d'informations précises et exhaustives dans la documentation technique des produits et d'une volonté des laboratoires de conserver ces données confidentielles. Les propriétés rhéologiques telles que le TR étaient souvent

confidentielles donc non communiquées [36]. Par ailleurs, faute de budget, nous avons été contraints de limiter les tests *in vitro* à 3 échantillons par laboratoire pour la VD et de renoncer à la mesure du TR. Les informations recueillies restent donc incomplètes et ne permettent pas une comparaison exhaustive de tous les produits. Ainsi, une correspondance entre l'indication des produits de comblement et leurs critères rhéologiques a pu être mise en évidence uniquement avec la VD.

En conclusion, le domaine des produits de comblement reste un domaine complexe. En l'absence de données exhaustives disponibles, il est très difficile de comparer les différents produits des laboratoires. Le choix des produits reste principalement basé sur l'expérience du chirurgien et les résultats obtenus *in vivo* chez les patients. La possibilité de tester les produits par les équipes chirurgicales s'avère indispensable. Compte tenu des difficultés rencontrées pour comparer les produits entre eux, il semble également que le référencement d'une gamme complète de produits d'un seul fournisseur plutôt que plusieurs produits de différents laboratoires soit préférable. En effet, il est plus facile pour le chirurgien d'être accompagné dans le choix des produits au sein d'une ou de plusieurs gammes d'un même laboratoire, ce qui est confirmé dans la littérature [12]. Enfin, l'évolution de la réglementation, notamment le double statut dispositif médical et produit d'esthétique, laisse envisager des améliorations dans la qualité et la disponibilité des informations et des études cliniques transmises par les laboratoires, pour faciliter le choix des AH dans les années à venir.

Remerciements : nous adressons nos sincères remerciements à Madame Latifa DAHRI-CORREIA du laboratoire AYAWANE pour son expertise et son aide pour la réalisation des tests complémentaires *in vitro*.

Liens d'intérêt avec le présent article : aucun.

Références

- [1] Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med* 1997;242:27–33.
- [2] Romagnoli M, Belmontesi M. Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice. *Clin Dermatol* 2008;26:123–59.
- [3] Marconnet J. L'acide hyluronique en cosmétique : application à la prévention du vieillissement de la peau. Mémoire de Master 2. Université de Rennes 1, Rennes, 2015.
- [4] Parlement européen et Conseil de l'Union Européenne, 2017. Règlement (UE) 2017/745 du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/ 2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE n.d.:175. JO du 5 mai 2017.
- [5] Rapport IMCAS, 2018. Chirurgie esthétique à Paris. Dr Gérald Franchi. Disponible sur : <http://www.docteur-franchi.com/actualites-publications//chirurgie-esthetique-statistiques-2017-imcas-2018> [consulté le 26 novembre 2019].
- [6] Ascher B, Cerceau M, Baspeyras M, Rossi B. [Soft tissue filling with hyaluronic acid]. *Ann Chir Plast Esthet* 2004;49:465–85.
- [7] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Topical Repord Injectable products to fill wrinkles. 2012.
- [8] Billon R, Hersant B, Meningaud JP. Rhéologie des acides hyaluroniques : principes fondamentaux et applications cliniques en rajeunissement facial. *Ann Chir Plast Esthét* 2017;62:261–7.
- [9] Michaud T, Belhaouari L, Gassia V. Rhéologie des acides hyaluroniques et rajeunissement facial dynamique : spécificités topographiques - Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie. *Réal Thérapeutiques En Derm-Vénérologie* 2016:249.

- [10] Larousse É. Définition de la viscoélasticité selon le dictionnaire de français Larousse [En ligne]. 2018. Disponible sur:
<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/visco%C3%A9lasticit%C3%A9/82173>.
[consulté le 04 octobre 2018]
- [11] Pierre S, Liew S, Bernardin A. Basics of dermal filler rheology. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al* 2015;41 Suppl 1:S120-126.
- [12] Gavard Molliard S, Albert S, Mondon K. Key importance of compression properties in the biophysical characteristics of hyaluronic acid soft-tissue fillers. *J Mech Behav Biomed Mater* 2016;61:290–8.
- [13] Allergan. Notice Juvéderm Ultra 2 2012.
- [14] Allergan. Notice Juvéderm Ultra 3 2012.
- [15] Allergan. Notice Juvéderm Ultra 4 2012.
- [16] Allergan. Notice Juvéderm Hydrate 2011.
- [17] Allergan. Notice Juvéderm Voluma with Lidocaïne 2011.
- [18] Allergan. Notice Juvéderm Volift with Lidocaïne 2012.
- [19] Allergan. Notice Juvéderm Volift Retouch 2015.
- [20] Allergan. Notice Juvéderm Volbella with Lidocaïne 2012.
- [21] Galderma. Notice Restylane 2015.
- [22] Galderma. Notice Restylane Licocaïne 2015.
- [23] Galderma. Notice Restylane Lyft 2015.
- [24] Galderma. Notice Restylane Lyft Lidocaïne 2015.
- [25] Galderma. Notice Restylane Volyme 2015.
- [26] Galderma. Notice Restylane Fynesse 2015.
- [27] Galderma. Notice Restylane Kysse 2015.
- [28] Galderma. Notice Restylane Defyne 2015.

- [29] Galderma. Notice Restylane Refyne 2015.
- [30] ANTEIS SA. Notice Belotero Soft Lidocaïne 2015.
- [31] ANTEIS SA. Notice Belotero Balance Lidocaïne 2015.
- [32] ANTEIS SA. Notice Belotero Intense Lidocaïne 2015.
- [33] ANTEIS SA. Notice Belotero Volume Lidocaïne 2015.
- [34] ANTEIS SA. Notice Belotero Hydro n.d.
- [35] Stylage® - STYLAGE : Safe and innovative technology to serve your beauty.
Disponible sur : <https://stylage.eu/products.html> [consulté le 27 novembre 2018].
- [36] Edsman K, Nord LI, Ohrlund A, Lärkner H, Kenne AH. Gel properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al* 2012;38:1170–9.
- [37] Falcone SJ, Berg RA. Crosslinked hyaluronic acid dermal fillers: a comparison of rheological properties. *J Biomed Mater Res A* 2008;87:264–71.
- [38] David M. La science des fillers ; acide hyaluronique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2014; 141:13.
- [39] Sundaram H, Voigts B, Beer K, Meland M. Comparison of the rheological properties of viscosity and elasticity in two categories of soft tissue fillers: calcium hydroxylapatite and hyaluronic acid. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al* 2010;36 Suppl 3:1859–65.
- [40] Kablik J, Monheit GD, Yu L, Chang G, Gershkovich J. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al* 2009;35 Suppl 1:302–12.