

Utilisation de la hyaluronidase pour la correction des injections d'acide hyaluronique en esthétique : du concept à la pratique

Dr Catherine Lacoste, Paris

Introduction

L'acide hyaluronique est le produit de comblement le plus utilisé en médecine esthétique, en particulier au niveau du visage. Cependant une surcorrection peut arriver même à des injecteurs expérimentés. La hyaluronidase est une enzyme qui hydrolyse l'acide hyaluronique. De ce fait, elle en diminue la viscosité et permet d'augmenter la perméabilité du tissu conjonctif. Elle est utilisée par voie injectable en association avec certains médicaments pour en accélérer la dispersion et la délivrance. Elle est officiellement indiquée aux US et dans certains pays d'Europe 1) en chirurgie ophtalmique, 2) en association avec les anesthésiques locaux, pour améliorer l'absorption de liquides administrés en sous cutané et 3) pour améliorer la résorption des produits radio-opaques dans les urographies sous-cutanées (1). En esthétique, la hyaluronidase est largement utilisée par les chirurgiens en additif à une anesthésie locale pour faciliter la dissection des plans cutanés. Elle a été proposée plus récemment pour corriger des résultats non satisfaisants d'injections d'acide hyaluronique à visée esthétique (surcorrection, asymétrie, effet Tyndal) et pour le traitement de complications immédiates (thrombose artérielle ou veineuse) (2,3,4,5).

Objectif

Evaluer au travers d'une revue de la littérature l'efficacité, la tolérance, et les modalités pratiques d'emploi de la hyaluronidase en traitement correctif des injections esthétiques d'acide hyaluronique. Evaluer sa sécurité d'emploi en particulier sur le plan allergique et comparer les différentes spécialités disponibles afin d'apprécier le rapport bénéfice risque de son utilisation.

Données de pharmacologie clinique

La hyaluronidase réalise une hydrolyse de l'acide hyaluronique par rupture des liaisons glycosaminidiques entre le C1 de la glucosamine et le C4 de l'acide glucuronique. Elle rompt également d'autres mucopolysaccharides acides du conjonctif.

On sait que la hyaluronidase est inactivée dans le sang mais les mécanismes de disparition de l'enzyme injectée sont peu connus (1). L'action de la hyaluronidase est transitoire : après injections intradermiques la barrière dermique est complètement restaurée à 48H et partiellement reconstituée à 24H, de façon inversement proportionnelle à la dose d'enzyme. Une concentration de 0,02 Unités/ml permet une restauration plus rapide qu'une concentration de 2 Unités/ml (1). Ceci encourage son utilisation diluée avec du sérum physiologique ou de la xylocaïne.

Sur le plan antigénique, les études ont montré que des injections répétées de doses importantes de hyaluronidase peuvent entraîner la formation d'anticorps neutralisants.

Evaluation clinique

• Efficacité

Lambros a été le premier à publier en 2004 un éditorial sur l'utilisation clinique de la hyaluronidase dans le traitement correctif des injections d'acide hyaluronique (6).

Valrtanian *et al* est la seule étude clinique comparative évaluant l'efficacité clinique d'injections de hyaluronidase dans des zones cutanées préalablement injectées avec du Restylane® (7).

Cette étude prospective, randomisée, en aveugle, chaque volontaire étant son propre témoin, a comporté 2 parties : la première partie a

comparé chez 12 volontaires l'effet de la hyaluronidase à celui d'une solution saline sur une papule post injection d'acide hyaluronique stabilisé non animal (7).

La deuxième partie a comparé l'effet de 3 doses de hyaluronidase chez 8 volontaires. Les résultats montrent que la hyaluronidase réduit significativement *versus* solution saline, la papule créée par l'injection d'acide hyaluronique, avec des scores cutanés à 20% de la baseline 4 à 7 jours après l'injection de hyaluronidase ($p < 0,001$). Un effet dose-réponse, non statistiquement significatif, a été observé (7).

Les auteurs concluent à l'efficacité d'injections intradermiques de hyaluronidase pour réduire l'augmentation dermique causée par l'injection antérieure d'acide hyaluronique.

Ces résultats ont été confortés par quelques publications de cas isolés et de petites séries qui ont rapporté l'efficacité rapide de la hyaluronidase, dès 10 min après l'injection (8), importante dès 24 heures et généralement totale en moins d'une semaine (3,5-12) (Tableau 1).

Park *et al* dans une revue récente soulignent cependant l'effet imprévisible et parfois transitoires des résultats (13).

• Tolérance

Le risque allergique connu pourrait, en théorie, être un frein à l'utilisation de la hyaluronidase.

Les taux de réactions allergiques ou anaphylactoïdes rapportés chez les patients recevant de la hyaluronidase dans les indications officiellement approuvées par la FDA est de moins de 0,1% à 1% (1,2). Cependant, dans l'étude de Vardanian *et al* 25% des patients ont présenté une réaction d'hypersensibilité localisée et spontanément limitée lors de l'injection (4). Ce fort taux de réactions a été partiellement attribué à la présence d'un conservateur, le thimerosal, mais cette hypothèse n'a finalement pas été retenue après la persistance de réactions allergiques avec l'utilisation de hyaluronidase sans thimerosal. Certains résultats sont visuellement en faveur d'une réaction allergique dose dépendante. Les faibles taux de réactions allergiques expérimentés en chirurgie lors de l'utilisation de hyaluronidase comme additif à l'anesthésie locale pourraient s'expliquer par la dose relativement faible utilisée. De ce fait, Vardanian *et al* recommandent une dose faible de hyaluronidase de l'ordre de 5 à 10 Unités, mais la plupart des auteurs utilisent la hyaluronidase de façon empirique à doses largement supérieures avec une excellente tolérance (Tableau 1).

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont des réactions locales modérées au site d'injection.

Plusieurs cas d'angio-oedèmes de la face ont été observés lors de l'utilisation de la hyaluronidase en chirurgie ophtalmique et en dentaire. Un cas a été rapporté en esthétique, chez une patiente présentant un terrain atopique mais sans allergique aux piqûres de guêpe (11).

L'évolution a toujours été favorable et aucun décès n'a été rapporté. L'utilisation de hyaluronidase humaine recombinée (Hylenex®) pourrait limiter les réactions allergiques mais on manque actuellement de données expérimentales sur ce point.

Précautions d'emploi

Du fait des rares réactions allergiques un test cutané préalable est recommandé 72 h avant l'injection, en l'absence de situation d'urgence. Il s'effectue par injection intradermique d'environ 0,02 ml (3 Unités) de la solution de hyaluronidase à 150 unités/ml sur l'avant-bras. L'apparition d'une papule urticarienne prurigineuse dans les 5 minutes et sa persistance 20 à 30 minutes définit une réaction positive. Un érythème transitoire au site de l'injection ne doit pas être considéré comme une réaction positive d'hypersensibilité.

Tableau 1 : Expériences cliniques publiées

Auteur	Localisation AH	Hyaluronidase	Efficacité	Effets II
Lambros(3)	Excès d'AH	75 Unités à 50U/cc + 1,5 cc xylo adrénalinée 0,5%	90% à 24H complète après quelques jours	=0
Soparkar(5)	Péri-orbitaire	0,025-0,05 ml de chaque côté (hyaluronidase pharmacie locale 100 U/ml)	1 semaine	=0
Hirsch (6)		75 Unités Vitrase® + 75 Unités après quelques jours	Dès le 4 ^{ème} jour	=0
Hirsch (5)	Nodule infra-orbitaire	75 Unités Amphadase®	Presque complète dans les 72 h	=0
André(10)	Cernes	Inj 0,3 ml (= 112,5 Unités) Desinfiltral® (1 flacon de 1500 Un dilué avec 4 ml de sérum physiologique)	Dès 10 minutes. 50% dans l'heure qui suit Totale après 12 Heure.	=0
André (11)	Lèvre Supérieure	Inj 0,3 ml (= 112,5 Unités) Desinfiltral® (1 flacon de 1500 Un dilué avec 4 ml de sérum physiologique)	Aspect « naturel » à quelques jours	Angio-oedème de la face
Brody (4)	Nodule Menton	Sol de 75 Unités (0,5 cc de 150 Unités/cc) + 1,5 cc xylo adrénalinée 1% 15 Unités injectées	Totale en 24 h	=0
	Cernes	Sol de 75 Unités (0,5 cc de 150 Unités/cc)+ 1,5 cc xylo adrénalinée 1%) 1 cc Injecté / cerne ID et SC	Grande partie dans les 24h Totale dans les 5 J (avec in j 0,1 cc supplémentaires)	Léger érythème +Ecchymose
	SNG	Sol de 75 Unités (0,5 cc de 150 Unités/cc)) + 1,5 cc xylo adrénalinée 1%) 0,5 cc injectés	Amélioration modérée	Erythème dans les 24 h
Cox (12)	Migration dans les cernes	30 unités réparties entre les 2 côtés	Résolution en quelques jours	=0
	SNG Effet Tyndall	15 unités (Vitraxe® diluée avec du sérum physiologique)	Décoloration en 4 heures	=0

Par précaution, André *et al* recommandent avant traitement l'utilisation de prick tests (Stallerpoint®) et la surveillance du patient pendant 30 minutes.

La hyaluronidase ne doit pas être injectée dans des zones infectées ou inflammées (risque de dissémination de l'infection) et chez la femme enceinte ou susceptible de l'être (absence de données expérimentales).

Certaines interactions médicamenteuses doivent être évitées (furosémide, benzodiazépine, hydantoïne).

Spécialités disponibles

La hyaluronidase ne dispose pas aujourd'hui d'enregistrement FDA ou EMEA pour l'utilisation en esthétique. Différentes spécialités sont disponibles aux US et en Europe (Tableau 2). En France les laboratoires Anteis distribuent aujourd'hui une hyaluronidase (Desinfiltral®) en coffret de 5 flacons. Les patients doivent être informés de l'utilisation de ce produit hors du cadre d'une AMM. La dilution avec de la xylocaïne ne semble pas présenter d'avantage sensible par rapport au sérum physiologique.

Conclusion

La hyaluronidase est efficace et relativement simple à utiliser pour la correction des résultats inesthétiques suite à l'injection d'acide hyaluronique. Le risque allergique bien que faible doit être pris en compte ainsi que les précautions d'emploi relatives à

un terrain allergique du patient et à d'éventuelles interactions médicamenteuses pour utiliser cet « antidote » avec le meilleur rapport bénéfice/risque.

Tableau 2 : Hyaluronidase, spécialités disponibles

Aux US (approval FDA pour d'autres indications)			
Amphadase®	Bovine	Sol injectable 150 U/ml	Amphastar Pharmaceuticals
Hydase®	Bovine sans thimerosal	Sol Injectable 150 U/ml	PrimaPharm
Hylenex®	Humaine Recombinée	Sol Injectable 150 U/ml	Halozyme Therapeutics (US) Baxter (Europe)
Vitraxe®	Ovine	Sol Injectable 200 U/ml	ISTA Pharmaceuticals
En Europe			
Desinfiltral®	Ovine	1500 U /flacon Poudre à diluer	UK Italie Espagne
Hylase® (Dessau, Riemsler)	Bovine	Solution injectable 150 U, 300 U, 1500 U /flacon	Allemagne République Tchèque
Lido-Hyal® A	Ovine	25 U + 20 mg lidocaïne /flacon	Italie Suisse
Lido-Hyal® B	Ovine	175 U + 20 mg lidocaïne /flacon	

Bibliographie (1)Amphadase Product information(2) Rzany B et al Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid -based fillers : a review and a recommandation for use. J Cosmet Dermatol2009 ;8 :317-323. (3) Sclafani AP, Fagien S. Treatment of injectable soft tissue filler complication. Dermatol Surg 2009. 35(Suppl2) : 1672-1680.(4) Brody HJ. Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid réactions or unwanted hyaluronic acid misplacement. Dermatol Surg 2005 ;31(8 PT1) : 893-897.(5) Hirsch RJ, Brody HJ, Carruthers JD. Hyaluronidase in the office : a necessity for every dermasurgeon that injects hyaluronic acid. J Cosmet Laser Ther 2007 ;9(3) :182-185.(6) Lambros V. The use of hyaluronidase to reverse the effects of hyaluronic filler. Plast Reconstr Surg 2004 ;114(1) :277.(7) Vartanian AJ et al. Injected hyaluronidase reduces restylane-mediated cutaneous augmentation. Arch Facial Plast Surg 2005.7(4) :231-237.(8)Soparkar CN et al. Erasing restylane. Ophthal Plast Surg 2004 ;20(4 :317-318.(9)Hirsch RJ, Cohen JL. Challenge : correcting superficially placed hyaluronic acid. Skin Aging 2007 ;15 :36-38.(10) André P, Levy PM. Hyaluronidase offers an efficacious treatment for inaeathetic hyaluronic acid overcorrection. J Cosmet Dermatol 2007 ;6(3) :159-162.(11)Andre P, Flechet ML. Angiodema after ovine hyaluronidase injection for treating hyaluronic acid overcorrection. J Cosmet Dermatol 2008 ;7(2) : 136-138.(12)Cox SE. Clinical Experience with filler complications. Dermatol Surg 2009 ;35(S2) :1661-1666. (13) Park TH et al. Clinical expérience with hyaluronic acid-filler complications. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2011.