



HAL
open science

Complications de l'utilisation de la silicone liquide et des produits de comblement des rides, à propos de deux observations et revue de la littérature

Mathilde Herault

► To cite this version:

Mathilde Herault. Complications de l'utilisation de la silicone liquide et des produits de comblement des rides, à propos de deux observations et revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01732612

HAL Id: hal-01732612

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732612>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2010

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecin Spécialisée

Par

Mathilde HERAULT

Le 12 octobre 2010

**COMPLICATIONS DE L'UTILISATION DE LA SILICONE LIQUIDE ET DES PRODUITS DE
COMPLEMENT DES RIDES**

A propos de deux observations et revue de la littérature

Examineurs de la thèse:

Monsieur le Professeur J-L. Schmutz
Monsieur le Professeur J-F. Chassagne
Madame le Professeur A. Barbaud
Monsieur le Docteur J-F. Cuny

Président

}

Juges

}

}

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Asseseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean
BEUREY
Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ -
Jean-Bernard DUREUX Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre
GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude
HURIET
Christian JANOT - Jacques LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire
LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX -
Jean-Pierre MALLIÉ Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre
NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc
PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean PREVOT Antoine RASPILLER -
Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL
Daniel SCHMITT – Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER -
Gilbert THIBAUT Augusta TREHEUX Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette
VIDAILHET - Michel VIDAILHET
Michel WAYOFF - Michel WEBER

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIOWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI
Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-
BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Béatrice MARIE – Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE
ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE
=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST
=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick
BOISSEL
Professeur Michel BOULANGÉ - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel
VIDAILHET
=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)</i>
Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Daniel G. BICHET (2001) <i>Université de Montréal (Canada)</i>	Professeur Marc LEVENSTON (2005) <i>Institute of Technology, Atlanta (USA)</i>
Professeur Brian BURCHELL (2007) <i>Université de Dundee (Royaume Uni)</i>	

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur de Dermatologie et Vénérologie

Vous nous faites le grand honneur de juger et de présider cette thèse.

Nous vous remercions de nous avoir accueillis dans votre spécialité et votre service, et de nous avoir permis de bénéficier de votre enseignement et de votre expérience.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Jean-François CHASSAGNE

Professeur de Chirurgie Maxillo-Faciale

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de juger cette thèse.

Votre présence illustre la complémentarité de nos deux disciplines.

Soyez assuré de notre gratitude et de notre respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur Annick BARBAUD

Professeur de Dermatologie et Vénérologie

Vous nous faites le grand honneur de juger cette thèse.

En travaillant sous votre responsabilité, nous avons pu profiter de vos connaissances et apprendre les principes de la dermato-allergologie.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre respect et de notre gratitude.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur Jean-François CUNY

Docteur en Dermatologie et Vénérologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Votre savoir est immense, et vous nous faites l'honneur de nous le transmettre chaque jour avec générosité et passion.

La valeur de votre jugement est considérable à nos yeux, nous espérons que cette thèse ne vous décevra pas.

Au Docteur GRANEL-BROCARD,

Florence, tu nous montres l'exemple de la rigueur dans le travail et de l'humanité avec les patients. Merci pour ta gentillesse.

Au Docteur BURSZTEJN,

Anne-Claire, tu auras été très présente pour moi et je t'en remercie. Tes conseils toujours avisés et ton soutien m'ont été très précieux.

Merci également à tous mes chefs actuels ou anciens, qui m'ont fait découvrir la vaste discipline qu'est la dermatologie : **Julie, Fadia, Anne-Lise, Barth, Estelle, Myriam.**

A Madame le Docteur Yolande VERAN

Merci pour votre accueil chaleureux dans votre service où vous m'avez fait partager votre expérience en Dermatologie. Votre disponibilité, la richesse de vos connaissances et votre bonne humeur permanente (même en plein déménagement !) forcent l'admiration.

Au Docteur Pierre-Yves GIRAULT et au Docteur Anne-Laure DUPUY

Merci de m'avoir fait partager vos connaissances avec générosité, toujours dans une ambiance gaie et chaleureuse

A Pauline,

Toutes les deux dans la même galère...« Hauts les cœurs! »

**A toutes mes co-internes : Marie, Maud, Claire, Anaïs, Amélie, Clotilde, Delphine, Cécile,
Héla**

Restez ZEN...!

Un grand merci à toutes les infirmières (et aux infirmiers survivant dans ce monde féminin!) du secteur 2 avec qui j'ai apprécié de travailler et qui m'ont toujours bien accueilli dans leur équipe

Merci à Florence, Béa, Sylvie et Alex au secteur 1, promis je ne vous ferais plus de mauvais café !

Aux « Filles de la consult » : Marie-Christine, Claudie, Edith, Brigitte, Joëlle, Chantal, Martine, Gaëlle, Christelle. Merci de votre disponibilité et de m'avoir beaucoup appris en phlébologie ou au traitement.

Merci également pour leur aide et leur disponibilité à toutes les filles du secrétariat.

A Vincent, mes petits « pétages de plombs » ont mis ta patience à rude épreuve. Sans toi je n'y serai pas arrivée (Windows aurait eu raison de moi...). Merci d'être toujours là pour moi.

A mes parents, qui ont supporté toutes ces années d'études avec beaucoup de patience et de philosophie...

A ma sœur Céline et à Erine, ma nièce préférée.

A Laura, toujours là quand j'ai besoin de toi. Merci

A mes meilleures amies: Julie, Kristen, Léna, Morgane. Toujours ensemble, malgré la distance, merci les filles et rendez-vous à Saint-Martin!

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	19
I. OBSERVATIONS.....	20
A. Mme D.....	20
1. 1 ^{ère} partie: en 1992	20
1.1. Antécédents de la patiente.....	20
1.2. Histoire de la maladie.....	21
1.3. Examen clinique.....	21
1.4. Examens biologiques.....	22
1.5. Autres examens complémentaires.....	23
1.6. Diagnostic.....	23
1.7. Traitement-Evolution	24
2. 2 ^{ème} partie: en 2009	24
2.1. Histoire récente de la maladie	24
2.2. Examen clinique.....	24
2.3. Examens biologiques.....	26
2.4. Autres examens complémentaires.....	26
2.5. Diagnostic.....	27
2.6. Traitement-Evolution	28
3. Conclusion	28
B. Mme G 77 ans	29
1. Antécédents.....	29
2. Histoire de la maladie	29
3. Examen clinique.....	30
4. Examens biologiques	30
5. Autres examens complémentaires.....	31
6. Diagnostic	31
7. Traitement-Evolution	31
8. Conclusion	31
II. LA SILICONE.....	32
	16

A.	Caractéristiques biochimiques.....	32
1.	Matière première.....	32
2.	Fabrication.....	33
3.	Familles de silicones.....	33
4.	Propriétés des polymères de silicone.....	34
B.	Historique.....	35
C.	Indications.....	37
1.	Utilisation en chirurgie.....	37
2.	Utilisation en ophtalmologie.....	37
3.	Utilisation en urologie.....	37
4.	En dermatologie.....	38
5.	Autres.....	38
D.	Complications de l'utilisation de la silicone.....	39
1.	Réactions immédiates post-injection.....	39
2.	Les siliconomes.....	39
2.1.	Aspects cliniques.....	40
2.2.	Aspects histologiques.....	47
2.3.	Physiopathologie.....	51
2.4.	Traitement.....	53
3.	Complications viscérales.....	55
3.1.	Atteintes pulmonaires.....	55
3.2.	Atteinte neurologique.....	58
3.3.	Atteinte hépatique.....	58
4.	Maladies auto-immunes.....	59
4.1.	Syndrome Cléopâtre ou Human Adjuvant Disease (HAD).....	59
4.2.	La controverse.....	61
5.	Conclusion.....	61
III.	LES NOUVEAUX FILLERS.....	62
A.	Situation.....	62
B.	Classification.....	64
1.	Produits résorbables.....	64
2.	Produits non résorbables.....	64
C.	Législation.....	67
1.	Produits autorisés.....	67
2.	Dérives.....	67
D.	Indications.....	68

E.	Complications.....	70
1.	Réactions immédiates (J1-J7)	70
1.1.	Les dyschromies	71
1.2.	Les nécroses	72
1.3.	Troubles visuels.....	74
2.	Réactions semi-retardées (S1-S3).....	75
2.1.	Troubles de la pigmentation	75
2.2.	Infections	75
3.	Réactions retardées	76
3.1.	Granulomes	76
3.2.	Autres lésions nodulaires	85
4.	Cas particulier de l'acide hyaluronique	86
4.1.	Rôle des impuretés	86
4.2.	Acide hyaluronique lui-même antigénique ?	86
4.3.	Autres théories.....	87
5.	Traitements des complications.....	89
5.1.	Généralités : mesures de prévention.....	89
5.2.	Traitement de l'effet Tyndall	89
5.3.	Traitement des nécroses	90
5.4.	Traitement des granulomes	91
IV.	ETHIQUE ET NOUVELLE DEMANDE ESTHETIQUE	94
A.	Introduction	94
B.	Aspects épidémiologiques.....	95
C.	Nature de la demande.....	96
1.	Le visage	96
2.	« Culte » de la jeunesse et aspects socioculturels	98
D.	Place du dermatologue	99
1.	Pourquoi le dermatologue ?	99
2.	Réponse du dermatologue.....	100
2.1.	Exemple en Lorraine	101
	CONCLUSION	102
	REFERENCES.....	103
	ANNEXES	110

INTRODUCTION

Longtemps considérée comme un produit biologiquement inerte, la silicone a connu ses heures de gloire dans les années 70 et 80. Son usage est très répandu dans le domaine médicochirurgical avec une utilité en urologie, en chirurgie orthopédique, en chirurgie esthétique ou maxillo-faciale, en ophtalmologie, en dermatologie, etc...

La silicone liquide injectable (non résorbable) à visée esthétique est **interdite en France** depuis 2001, par Décision du 31 mai 2000, en dehors du cadre d'études précises. Cependant, elle est utilisée parfois de manière illégale, les produits étant souvent d'origine et de puretés incertaines.

Elle est par ailleurs autorisée dans la fabrication des prothèses mammaires. Son utilisation reste controversée, et l'actualité des prothèses mammaires défectueuses nous rappelle la polémique existant depuis plusieurs années, sur l'utilisation de la silicone chez l'homme et ses risques pour la santé.

Les complications et la controverse sur la silicone ont favorisé le développement de nouveaux matériaux. La demande de produits de comblement d'utilisation sûre s'est répandue dans notre société occidentale, où la jeunesse est symbole de santé et de compétitivité. Ces nouveaux produits, avec en chef de file l'acide hyaluronique, sont souvent présentés comme une alternative à la chirurgie esthétique et sont réputés comme d'utilisation sûre, avec des effets secondaires « *rare et bénins* ».

Dans ce travail, nous nous sommes penchés sur ces préjugés, largement répandus dans la pensée médicale et profane. Nous présenterons deux observations : un cas de complication tardive aux injections de silicone, et un cas de complication granulomateuse aux nouveaux produits de comblement. A partir de ces observations, nous discuterons les données bibliographiques sur l'utilisation et les complications de la silicone, et nous présenterons les éléments plus récents concernant les « nouveaux fillers ». Ces données cliniques et bibliographiques nous amèneront finalement à une réflexion sur cette nouvelle demande esthétique, et sur la place occupée dans ce domaine par le médecin dermatologue.

I. OBSERVATIONS

A. MME D

1. 1^{ERE} PARTIE: EN 1992

En 1992, une patiente de 49 ans était adressée au service de Dermatologie pour des nodules inflammatoires des membres inférieurs évoluant depuis plusieurs années.

1.1. Antécédents de la patiente

- Fracture crânienne et nasale (accident de la voie publique) avec plaies faciales traitées par injection de silicone

- Céphalées chroniques d'origine non déterminée

- Antécédents chirurgicaux:
 - o Césarienne
 - o Cholécystectomie
 - o Ménisectomie bilatérale
 - o Pose de prothèses mammaires en silicone à 39 ans (1982)
 - o Injections à visée esthétique de silicone en 1980 et 1982
 - Dans les gouttières latéro-tibiales des deux jambes
 - Dans les deux joues
 - Dans le menton

1.2. Histoire de la maladie

A l'interrogatoire, on découvrait que les nodules étaient apparus cinq ans après les injections de silicone dans les jambes. Ces injections avaient été réalisées dans un centre d'esthétique, fermé depuis de nombreuses années; nous n'avons pas pu, par conséquence avoir des informations sur la nature du produit injecté.

Initialement, les nodules étaient non inflammatoires, indolores. Leur augmentation de volume, et leur aspect inflammatoire et douloureux motivaient la prise en charge de la patiente en 1992.

1.3. Examen clinique

La patiente était apyrétique. Il existait deux placards inflammatoires, douloureux en regard des crêtes tibiales (fig. 1) associés à des nodules inflammatoires de la face externe des deux jambes pouvant évoquer un érythème noueux. Cependant on ne retrouvait pas de passage par les différentes couleurs de la biligénèse. Les pouls périphériques étaient perçus. Le reste de l'examen clinique était strictement normal. Un bilan complet était réalisé en hospitalisation.



Figure 1: Placards inflammatoires des deux jambes

1.4. Examens biologiques

- NFS normale
- Syndrome inflammatoire biologique avec VS 84/90
- Bilan thyroïdien normal
- Cytolyse hépatique rapportée au TAMIK® (dihydroergotamine), pris pour les céphalées
- Bilan infectieux:
 - Sérologie syphilitique négative
 - Coprocultures et examen parasitologique des selles négatifs
 - Sérologies hépatite A, hépatite B, hépatite C négatives
 - Sérologies chlamydiae négatives
 - Sérologie EBV, HSV1, VZV en faveur d'une infection ancienne
 - Sérologie CMV négative
 - Sérologie yersiniose négative
 - ASLO négatifs, antistreptonordases positifs (640U/ml ; norme <200U/ml)
- Bilan auto-immunitaire:
 - Complément total et ses fractions C3 et C4: normaux
 - Anticorps anti-nucléaires non significatifs (1/160)
 - Anticorps anti-SSA négatifs
 - Anticorps anti-cardiolipines positifs en IgG, non confirmés sur un 2ème prélèvement

1.5. Autres examens complémentaires

- IntraDermoRéaction à la tuberculine entre 5 et 10 mm
- Enzyme de conversion de l'angiotensine normale (14nmol/ml/min)
- BK crachats et BK urines négatifs
- Imagerie :
 - Radiographie thoracique, radiographie des sinus de la face, panoramique dentaire: absence de foyer infectieux
 - Echographie abdominale normale
 - Radiographie des jambes normale
 - Echographie des jambes ne retrouvant pas de collection sous-cutanée
 - Tomodensitométrie des membres inférieurs: absence de calcifications, perte de la graisse sous-cutanée. Complément par imagerie à résonance magnétique (IRM): absence d'anomalie de signal, pas de visualisation de silicone
- Histologie:

Epiderme normal, discrète périvasculite lymphohystiocytaire dermique superficielle, pas d'hypodermite

1.6. Diagnostic

Le diagnostic initialement retenu était tout de même celui d'une hypodermite à type d'érythème noueux d'origine post-streptococcique.

On ne pouvait éliminer à ce moment la responsabilité des injections de silicone devant ce tableau. L'hypothèse d'un début de « Human Adjuvant Disease » était évoquée, sans preuve formelle.

1.7. Traitement-Evolution

Un traitement par Clamoxyl® était introduit pour une durée d'un mois et permettait une régression des lésions inflammatoires. La persistance de nodules sous-cutanés motivait un nouveau prélèvement histologique chirurgical, à la recherche de réaction à la silicone injectée ou d'arguments pour une forme débutante de « Human Adjuvant Disease ».

La biopsie profonde retrouvait un épiderme normal, une fibrose dermique et hypodermique, une vasculite avec des vaisseaux entourés de manchons inflammatoires composés de lymphocytes, d'histiocytes et de plasmocytes. Il n'y avait pas de réaction inflammatoire à corps étranger ni de corps étrangers visibles en lumière polarisée.

La prise en charge thérapeutique proposée à la patiente, à savoir l'excision des tissus fibrosés, était refusée. Nous avons par la suite perdu de vue la patiente.

2. 2EME PARTIE: EN 2009

2.1. Histoire récente de la maladie

Mme D. nous était à nouveau adressée par son médecin traitant en décembre 2009, pour avis diagnostique et prise en charge de plaies des deux membres inférieurs évoluant depuis 2002.

2.2. Examen clinique

On retrouvait un ulcère de la face antérieure de la jambe droite, mesurant 6 cm x 1,5 cm, fibrineux à 70%, et un ulcère symétrique sur la jambe gauche mesurant 8 cm x 3 cm, fibrineux à 90% avec une zone de nécrose centrale. Le pourtour des ulcères était inflammatoire, la peau de la face antérieure des deux jambes était scléreuse.

Le reste de l'examen clinique était normal, en dehors d'une asymétrie mammaire faisant suspecter une rupture de sa prothèse mammaire gauche en sérum physiologique (ayant remplacé en 2001 la prothèse en silicone).

L'évolution, malgré les soins locaux, étant défavorable (fig.2, fig.3), la patiente était hospitalisée dans notre service en février 2010. Un traitement par oxygénothérapie hyperbare était envisagé pour favoriser la détersion et le bourgeonnement des plaies.



Figure 2: ulcère fibrino-nécrotique de la face antérieure du membre inférieur gauche



Figure 3: ulcère fibrineux avec pourtour inflammatoire du membre inférieur droit

2.3. Examens biologiques

- NFS normale
- Fonction rénale avec créatinine normale
- Cytolyse et cholestase hépatique
- Absence de syndrome inflammatoire
- Electrophorèse des protéines sériques et dosage pondéral des immunoglobulines normaux
- Bilan auto-immunitaire:
 - Anticorps anti-nucléaires positif 1/512, anticorps anti-centromères, anti-scl 70, anti-SSA/SSB négatifs
- Bilan infectieux:
 - Sérologie de Lyme négative
 - Sérologies hépatite B, hépatite C négatives

2.4. Autres examens complémentaires

- Histologie:

Ulcération cutanée non spécifique en regard d'un bourgeon inflammatoire de granulation floride. (fig.4)

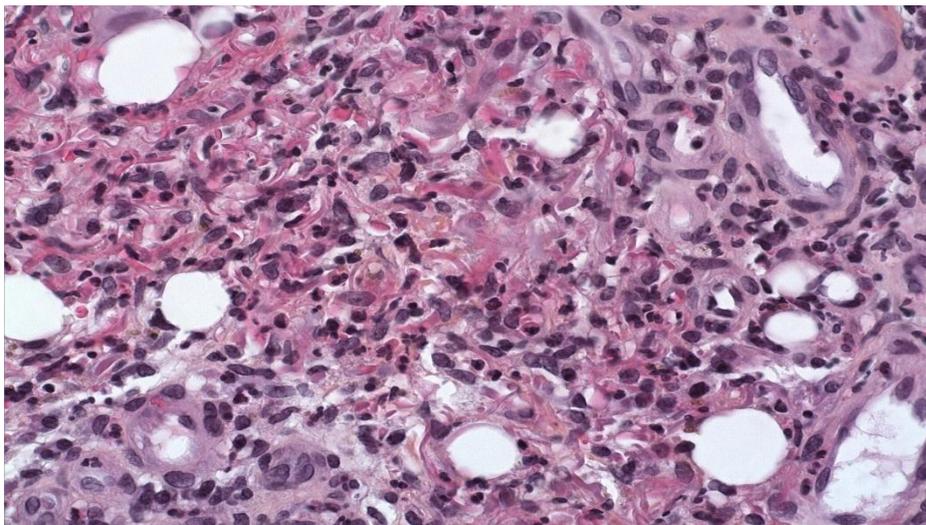


Figure 4 : HES x 40

- Imagerie:

- Radiographies des jambes normales
- Tomodensitométrie thoracique : rupture de la prothèse (fig.5) (en sérum physiologique) mammaire gauche, absence d'image aérienne contre-indiquant le caisson hyperbare
- Electroencéphalogramme: normal (éliminant une contre-indication au caisson hyperbare)
- Explorations fonctionnelles respiratoires: normales

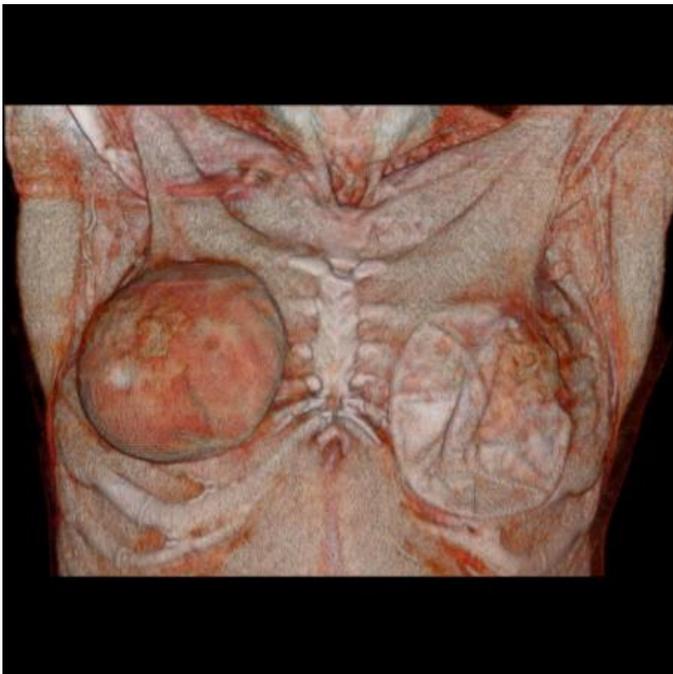


Figure 5: Tomodensitométrie montrant la rupture de la prothèse mammaire gauche en sérum physiologique

2.5. Diagnostic

Nous retenons le diagnostic d'ulcérations secondaires à des siliconomes devant l'aspect clinique et l'histoire ancienne de nodules sous-cutanés des membres inférieurs. Nous n'avons cependant pas d'aspect histologique spécifique.

2.6. Traitement-Evolution

L'oxygénothérapie hyperbare ne permettait pas une amélioration probante, et nous avons donc confié la patiente à nos confrères chirurgiens pour une détersion des tissus nécrosés, comme préconisé 10 ans plus tôt. Cette fois-ci, la patiente adhérait au traitement. Après détersion des ulcères, une greffe de peau totale était réalisée, avec une évolution favorable permettant le retour à domicile de la patiente après 2 mois d'hospitalisation. (fig.6)



Figure 6: ulcères greffés

3. CONCLUSION

Cette observation illustre les complications que peut présenter l'usage de la silicone à visée esthétique. Malgré la connaissance des injections réalisées par la patiente, il a été difficile de porter le diagnostic de siliconomes, du fait de l'absence d'histologie spécifique. Cependant, à posteriori, la description clinique et l'évolution des lésions nous font retenir ce diagnostic.

B. Mme G 77 ans

1. ANTECEDENTS

- Pancréatite aigüe sur lithiase biliaire en 2002
- Cholécystectomie
- Chirurgie plastique abdominale en 2003
- Hernie ombilicale
- Appendicectomie
- Varices
- Thrombose veineuse profonde gauche
- Asthme
- Œdème de Quincke après injection de synacthène et Transcycline® (rolitétracycline injectée en intra-musculaire)
- Epilepsie
- Arthrose
- Diverticulose colique

2. HISTOIRE DE LA MALADIE

La patiente nous était adressée par un confrère dermatologue (Dr DAVRIL) pour des lésions du visage constatées en 2005 autour de la bouche et entre les arcades sourcilières. A l'interrogatoire, la patiente nous signalait des injections d'acide hyaluronique dans les rides du visage 5 ans plus tôt.

Les lésions nodulaires motivaient la réalisation d'un bilan à la recherche d'une étiologie sous-jacente, notamment d'une sarcoïdose.

3. EXAMEN CLINIQUE

L'état général n'était pas altéré. Il existait des nodosités fermes du visage au niveau péribuccal (fig. 7) et inter sourcilier (fig.8) avec une peau saine en regard. Le reste de l'examen était strictement normal.



Figure 8: granulome inter sourcilier



Figure 7: granulomes des sillons péribuccaux

4. EXAMENS BIOLOGIQUES

- NFS normale
- Absence de syndrome inflammatoire
- Créatinine normale
- Bilan hépatique: Gamma GT élevés isolément
- Bilan immunologique: Anticorps anti-nucléaires positifs 1/1024 (isolés)
- Enzyme de conversion de l'angiotensine normale (28UI)

5. AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- IDR à la tuberculine négative
- Explorations fonctionnelles respiratoires: syndrome obstructif en rapport avec l'asthme
- Tomodensitométrie thoracique: pas d'argument pour une sarcoïdose
- Histologie: granulome inflammatoire iatrogène à corps étrangers exogènes. Une deuxième lecture de la lame (Dr Plantier, Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques - Hôpital Cochin, Paris) retrouve un granulome secondaire à l'injection d'hydrogel acrylique (Dermalive®).

6. DIAGNOSTIC

Nous avons donc conclu à une réaction granulomateuse secondaire à des injections de Dermalive®. Nous n'avons jamais pu avoir la confirmation du produit injecté par le médecin ayant fait le traitement à visée esthétique; cependant, l'étude en microscopie optique et en lumière polarisée ne laissait pas de doute possible.

7. TRAITEMENT-EVOLUTION

Nous avons introduit un traitement par Nivaquine®, sans amélioration au bout de 3 mois. Par la suite, des injections intra lésionnelles de Diprostène® ont été réalisées; l'option thérapeutique d'une exérèse chirurgicale avait été refusée par la patiente. Après quelques injections l'évolution était favorable, et nous n'en avons plus refait après mars 2008.

8. CONCLUSION

Cette observation illustre les complications granulomateuses secondaires à des injections de produit de comblement, et souligne les difficultés à retrouver le produit injecté par le seul interrogatoire du patient ou du praticien injecteur.

II. LA SILICONE

A. CARACTERISTIQUES BIOCHIMIQUES

La silicone peut être définie comme un composé qui contient les éléments silicium et oxygène (SiO_2) et des groupements méthyles. L'ajout d'un ou plusieurs catalyseurs communs permet d'obtenir un polymère, c'est-à-dire une chaîne constituée de plusieurs unités élémentaires.

Actuellement, le terme « silicone » désigne une variété de polymères pouvant se présenter sous formes liquide, solide, de gel, ou de gomme.

1. MATIERE PREMIERE

La matière de base de la chimie des silicones est le quartz, c'est-à-dire la silice ou le dioxyde de silicium, SiO_2 . Le silicium existe dans la nature uniquement sous forme combinée, principalement sous forme de dioxyde de silicium, et de silicates. Ils représentent 25,8 % en poids de l'écorce terrestre, ce qui fait du silicium le deuxième élément chimique par son abondance (derrière l'oxygène) et la matière de base la plus importante des matériaux minéraux.

Depuis les temps historiques les plus reculés, l'homme emploie des matériaux de construction et des matières contenant du silicium, par exemple les sables, l'argile et les matériaux céramiques. L'une des plus anciennes utilisations de la silice a été la fabrication du verre.

2. FABRICATION

La matière première est le silicium pur, obtenu à partir du quartz par électrométallurgie. On fait réagir le silicium dans des réacteurs chimiques avec du chlorure de méthyle (réaction de Rochow), pour obtenir des méthylchlorosilanes, dont le plus important est le diméthylchlorosilane ayant pour formule chimique: $(\text{CH}_3)_2\text{Cl}_2\text{Si}$.

Le diméthylchlorosilane est ensuite hydrolysé pour éliminer le chlore, puis une polycondensation (polymérisation avec élimination d'eau) conduit à la chaîne siloxane (...-Si-O-Si-O-Si-O-...)

Il faut par la suite ajuster la longueur de la chaîne, les branchements, et ensuite greffer les fonctions nécessaires à l'utilisation visée (fig.9).

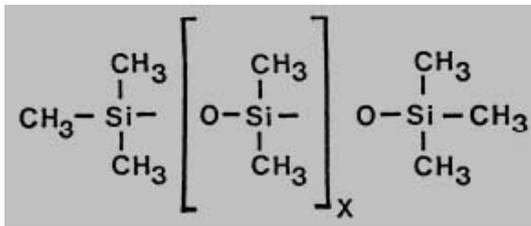


Figure 9: unité de la silicone

3. FAMILLES DE SILICONES

Les propriétés physiques de la silicone peuvent être modifiées en agissant sur la longueur des chaînes, et par la création de ponts moléculaires entre les différentes chaînes permettant d'obtenir de la silicone liquide ou solide. Il existe trois grandes familles de silicone:

- Les fluides
 - Les résines
 - Les élastomères
- } selon leurs états physiques (viscosité, propriétés mécaniques)

Les **fluides** sont des polydiméthylsiloxanes linéaires. Leur viscosité s'exprime en « centistoke » (cs), unité qui reflète la longueur de la chaîne de répétition des monomères diméthylsiloxane. Plus la chaîne est longue, plus le polymère est visqueux. En pratique, une silicone de 1-cs a la viscosité de l'eau, une silicone de 350-cs a celle d'une huile et une silicone de 1000-cs a celle du miel. Ces fluides sont hydrophobes, et ont une viscosité stable quelle que soit la température.

Les **résines** : ce sont des oligosiloxanes ramifiés ou en forme de cage

Les **élastomères** : ils correspondent à des « vulcanisats de silicone ». La vulcanisation à chaud conduit aux formes les plus résistantes. La vulcanisation à température ambiante conduit à des liquides ou à des pâtes utilisées comme matériaux souples. Ces élastomères possèdent une stabilité remarquable aux intempéries, et au vieillissement justifiant de leur large utilisation dans de nombreux domaines (automobile, bâtiment, médecine...)

4. PROPRIETES DES POLYMERES DE SILICONE

Les silicones représentent l'un des matériaux les plus utilisés dans le domaine médico-chirurgical, du fait de leurs propriétés biochimiques intéressantes, telles que:

- L'absence de cristallisation
- Une grande flexibilité
- Une stabilité thermique
- Une aptitude à la compression
- Des propriétés diélectriques
- Une faible énergie de surface

L'ensemble de ces propriétés fait des silicones en général, une famille des polymères complètement différente des polymères organiques.

B. HISTORIQUE

Le terme de « silicone » fut introduit tôt dans le 20^{ème} siècle par Kipping, un chimiste anglais, pour désigner certains polymères contenant de la silice [1].

L'industrie américaine de la seconde guerre mondiale avait besoin d'isolants et de fluides pouvant résister à des températures extrêmes. C'est un américain, Eugène Rochow, qui dans les années 40, mit au point la synthèse directe permettant ainsi la production en grande quantité de silicones sous formes d'huiles, de gels ou d'élastomères. Aux Etats-Unis, se crée la société de fabrication Dow Corning [2].

Au décours de la guerre, cette nouvelle technologie allait avoir de nombreuses applications domestiques, ainsi que dans les cosmétiques, et dans l'alimentation. Le monde médical fut rapidement intéressé par cette technologie.

L'époque de la Seconde Guerre Mondiale sera déjà le témoin des 1^{ères} utilisations de la silicone dans un but esthétique, notamment en Allemagne, Suisse et Japon, où sont réalisées les 1^{ères} injections sous-cutanées. Durant les années 60, son utilisation se répand, et connaît des dérives avec l'utilisation de grandes quantités injectées de silicone pure ou dénaturée (adjonction d'huile végétale ou venin de serpent dans sa composition [3]). Ceci a pour conséquences le signalement de nombreuses réactions secondaires, telles que des réactions granulomateuses, ou des réactions inflammatoires liées à la migration de la silicone. En effet, les indications de la silicone dans le domaine médical concernent à cette époque la lubrification des seringues ou tubulures, et non des injections en sous-cutané. Les mauvaises conditions d'utilisation peuvent expliquer le nombre d'effets indésirables décrits.

Devant ces nombreuses descriptions d'effets secondaires, la silicone devient soumise à des contrôles beaucoup plus stricts notamment aux Etats-Unis, et doit répondre à des critères de sécurité basés sur des études scientifiques rigoureuses.

En 1965, une étude prospective américaine portant sur 1334 patients est autorisée pour étudier la sûreté des injections sous-cutanées de silicone chez l'homme; celles-ci seront réalisées avec de la silicone dite purifiée, stérile. Malheureusement cette étude est stoppée en 1976 devant des irrégularités de procédures (sélection des patients, technique d'injection, volume injecté...). Cependant peu d'effets secondaires avaient été notés.

Malgré la non autorisation d'utilisation de silicone liquide à visée esthétique ou réparatrice aux Etats-Unis, les injections de silicone de pureté inconnue restent fréquentes dans les années 80, réalisées par des médecins ou personnes sans formation médicale, dans une totale illégalité.

En ce qui concerne la silicone utilisée dans les prothèses mammaires, une vraie polémique débute dans les années 90. Ainsi, en 1992, l'utilisation des prothèses avec gel de silicone est interdite aux Etats-Unis, bientôt suivis par la France en 1995. Ceci concourt à la « diabolisation » de la silicone.

Dans d'autres indications la silicone reste cependant autorisée, notamment avec des études en 1994 et 1997 en ophtalmologie.

Par la suite dans les années 2000, la silicone liquide n'a pas d'indication officielle pour le comblement tissulaire, mais des études sont autorisées avec une huile de silicone hautement purifiée dans le traitement des lipodystrophies chez les patients séropositifs pour le VIH (2003, Silskin®).

Quant aux prothèses mammaires en gel de silicone, elles seront de nouveau autorisées en France à partir de **2001** et de 2006 aux Etats-Unis, devant l'absence de preuve scientifique de nocivité.

C. INDICATIONS

Depuis leur 1^{ère} utilisation dans les années 50, les silicones n'ont cessé de gagner en importance. Ils représentent l'un des matériaux les plus largement utilisés dans le domaine médicochirurgical et dentaire. La silicone est utilisée aussi bien sous sa forme solide (élastomère) que sous forme de gel ou liquide. On ne peut faire la liste de toutes ses utilisations en médecine ou chirurgie; en voici quelques exemples:

1. UTILISATION EN CHIRURGIE

- Fabrication des prothèses mammaires
- Prothèses de petites articulations
- Implants pour chirurgie reconstructrice des tissus mous
- Implants pour chirurgie de reconstruction faciale osseuse (menton, plancher orbitaire, nez)

2. UTILISATION EN OPHTALMOLOGIE

- Implants souples pour la chirurgie de la cataracte (1^{ère} utilisation en 1984) [4]
- Tamponnement interne par huile de silicone pour le décollement rétinien [5]

3. UTILISATION EN UROLOGIE

- Incontinence urinaire (par exemple après une chirurgie prostatique) avec l'injection sous urétrale de silicone (Macroplastique®- suspension injectable stérile de particules solides d'élastomère de silicone-) pour améliorer l'efficacité sphinctérienne [6]
- Traitement du reflux vésico-rénal [7]

4. EN DERMATOLOGIE

- Des injections de silicone liquide ont été proposées pour le traitement des douleurs en rapport avec des durillons, callosités, cors et verrues plantaires [8] [9]
- Des cicatrices d'acné déprimées ont également été traitées avec une bonne efficacité et une bonne tolérance par des injections de silicone liquide [10]
- L'utilisation de la silicone liquide comme produit de comblement n'est pas autorisée; cependant les usages détournés de silicone liquide dans cette optique sont fréquents, les buts en sont variables:
 - au niveau de la verge: augmentation de taille [11], fantaisie sexuelle, plaisir de la/du partenaire
 - transformation corporelle chez les transsexuels pour l'obtention de formes féminines par des injections dans les fesses, les hanches.
 - correction d'« imperfections » ou du vieillissement: injections dans les rides ou ridules du visage, injection mammaire directe, injection dans les membres inférieurs (exemple: comblement des gouttières latéro-tibiales pour améliorer le galbe des jambes)
 - Récemment une étude américaine proposait l'utilisation de silicone liquide en tant que produit de comblement pour le traitement de la lipodystrophie faciale des patients séropositifs pour le VIH [12]. La silicone utilisée dans cette indication est le Silskon® à 1000-cs. Dans cette étude aucun effet secondaire n'était rapporté, rappelant que la condamnation sans appel de la silicone liquide comme produit de comblement doit être pondérée...

5. AUTRES

- Défibrillateurs ou stimulateurs cardiaques
- Lubrifiants pour seringues
- Pompes implantables
- Implants laryngés, cochléaires...
- Shunts, cathéter

D. COMPLICATIONS DE L'UTILISATION DE LA SILICONE

La désignation de silicone liquide de « grade médical » se réfère à la silicone de viscosité constante de 360 centistokes. Pour certains, l'utilisation de silicone purifiée n'entraîne pas ou très peu d'effets secondaires... Cependant, bien que considérée comme un produit inerte, la silicone liquide a été impliquée dans de nombreuses réactions inflammatoires secondaires imprévisibles. Ces réactions étaient initialement décrites avec des silicones dénaturées, des techniques d'injection incorrectes, ou des volumes injectés trop importants. Malgré tout, des effets indésirables ont été rapportés avec la silicone médicale pure et bien injectée par la technique des microgouttelettes définie par Orentreich (silicone de grade médical pure, injectée en microgouttes de 0,01ml sur des zones séparées de 2 à 4 mm, en quantité limitée et à un intervalle minimum d'un mois) [13].

1. REACTIONS IMMEDIATES POST-INJECTION

- Douleur au point d'injection.
- Erythème et œdème au point d'injection, résolutif en quelques jours.
- Ecchymoses, favorisées par les antiagrégants plaquettaires (AAP) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Autres complications : Dyschromies (rare) secondaires à l'injection de silicone dans le derme (responsable d'une réaction inflammatoire intense avec érythème et hyperpigmentation séquellaire, voire télangiectasies).

2. LES SILICONOMES

Les siliconomes ont été décrits pour la première fois en 1964 par Sternberg et al, et Winer et al [14]. Ils correspondent à des granulomes à corps étrangers. Ils peuvent être la conséquence directe d'injection de silicone liquide en sous-cutané, ou être secondaire à une rupture d'implants mammaires avec migration du produit.

2.1. Aspects cliniques

Les siliconomes se caractérisent par une latence d'apparition, pouvant aller de **quelques mois** à plusieurs **dizaines d'années**.

Cliniquement, au niveau cutané, on peut voir une inflammation locale avec érythème et œdème, des nodules sous-cutanés, parfois indolores et avec une peau saine en regard, une induration cutanée, ou encore des ulcérations.

Il n'existe pas de facteurs favorisants et/ou prédictifs à leur apparition.

Leurs localisations dépendent de la zone d'injection, mais il peut exister une migration entraînant la présence de siliconomes à distance. Le diagnostic est alors encore plus difficile.

2.1.1. *Localisations au site d'injection*

- Verge:

On retrouve des cas de siliconomes après injection de silicone dans la verge (fig.10). Les injections de produits tels que la silicone ou la paraffine dans les organes génitaux externes sont anciennes, puisque la 1^{ère} injection de paraffine a été réalisée dans le scrotum à la fin du XIX^{ème} siècle (1899) par Gersuny. Ces pratiques restent d'actualités, surtout dans les pays asiatiques [15].

- Visage :

De nombreux cas de siliconomes du visage ont été décrits à la suite d'injections dans les lèvres, avec parfois évolution vers l'ulcération (fig.11) [16] ou l'abcédation [17]. Bien évidemment toutes les zones du visage traitées peuvent être atteintes (ride du lion, sillons naso-géniens [18], paupières).

- Membres inférieurs :

Des siliconomes suivis d'ulcères de jambes ont été observés à la suite d'injections locales de silicone liquide. Ainsi, Rae et al [19] décrivent en 1989 le premier cas d'**ulcères de jambes** post-injection de silicone. Comme chez Mme D., l'histoire débute 10 ans après les injections par un aspect inflammatoire œdémateux des jambes, des douleurs et l'apparition de zones érythémato-violacées, suivi du développement d'ulcères. A la différence de notre patiente, l'étude anatomopathologique retrouve la présence de vacuoles dermiques entourées d'histiocytes évocatrices de la présence de silicone. Par la suite, d'autres cas de lésions des jambes ont été décrits. Il existe toujours un aspect d'atrophie cutanée, de peau scléreuse ou indurée, et parfois des ulcérations profondes nécessitant une déterction chirurgicale [20].

En 2004, est décrit un cas de **lymphœdème** des membres inférieurs compliquant des injections de silicone au niveau des hanches et des fesses (fig.12) [21]. Il s'agissait d'un patient transsexuel qui développa quelques mois après l'injection de trois litres de silicone liquide, des siliconomes et par la suite, en 5 ans, s'est installé un lymphœdème des deux jambes (fig.13) (signe de Stemmer positif). La migration de la silicone dans les cuisses et les régions inguinales a été confirmée par l'IRM, et le diagnostic de siliconomes confirmé à l'histologie.



Figure 10: siliconome déformant et ulcéré de la verge



Figure 11: ulcération labiale



Figure 12: siliconomes des hanches



Figure 13: lymphoedème

Des cas de siliconomes ont également été décrits avec le gel de silicone issu de prothèses mammaires. Il ne s'agit plus dans ce cas d'une réaction locale, mais d'une migration de la silicone dans des tissus, plus ou moins éloignés du site initial d'implantation.

La migration de la silicone peut se faire via les vaisseaux lymphatiques, ou sanguins. On retrouve ainsi parfois des localisations de siliconomes « atypiques ».

Le diagnostic devient alors difficile à poser, d'autant plus que les ruptures de prothèses mammaires passent parfois inaperçues; en effet les ruptures prothétiques peuvent être asymptomatiques.

Parfois, au contraire elles peuvent s'exprimer sous la forme de manifestations cliniques **locales** (affaissement, présence d'une masse para-prothétique), ou **à distance** (masse à distance ou adénopathies axillaires avec présence de silicone possible au niveau des ganglions).

Lorsqu'elles sont asymptomatiques, l'imagerie par IRM est un bon moyen d'en faire le diagnostic.

2.1.2. Localisations à distance

- Localisation régionale thoracique avec siliconome mimant une tumeur musculaire du petit pectoral. Une femme de 55 ans était prise en charge pour une masse douloureuse sous-claviculaire gauche d'apparition récente et de progression rapide. L'IRM était mise en défaut pour le diagnostic de rupture prothétique. Seule la biopsie chirurgicale de la masse permettait de réfuter le diagnostic évoqué de sarcome et de conclure à un siliconome thoracique (fig.14) (granulome histiocytaire et giganto-cellulaire) [22]. Cette observation rappelle la difficulté du diagnostic, notamment en l'absence d'orientation clinique vers une rupture de prothèse.



Figure 14: masse sous-claviculaire gauche correspondant à un siliconome thoracique

- Siliconomes des jambes: L'absence d'injections locales de silicone liquide n'élimine pas le diagnostic de siliconomes. La migration du gel de silicone est rare mais possible; des cas ont été décrits dans les années 70 et 80 avant le changement de mode de fabrication des prothèses mammaires, qui aujourd'hui ont une paroi plus solide. Cependant, ce problème reste d'actualité avec des descriptions plus récentes (anciennes prothèses non remplacées ou nouvelles prothèses défectueuses). Ainsi, Sagi et al [23] décrivent en 2009 le cas d'une patiente présentant des nodules sous-cutanés des deux jambes (fig.15), en rapport avec la migration de silicone à partir de ses prothèses mammaires, posées 30 ans auparavant. Rarement une migration aussi « lointaine » avait été décrite. Le diagnostic de siliconomes était, dans cette observation, histologique; celui de la rupture de prothèse mammaire était scanographique, rappelant que parfois ces ruptures sont muettes cliniquement.



Figure 15: siliconomes des jambes

- Siliconome vulvaire (fig.16). En 2005, a été décrit un cas de migration de silicone à partir d'une prothèse mammaire, résultant en une masse abdominale puis vulvaire dont l'étude histologique confirmait le diagnostic de siliconome [24].



Figure 16: siliconome vulvaire

- De manière plus étonnante et rare, des cas de siliconomes intra viscéraux ont été rapportés. Dans une étude sur 6 patientes présentant des siliconomes cutanés après rupture de prothèse, une patiente présentait également une complication viscérale avec un siliconome (prouvé histologiquement) intra pulmonaire (fig.17), confondu initialement avec une métastase de cancer gastrique [25].

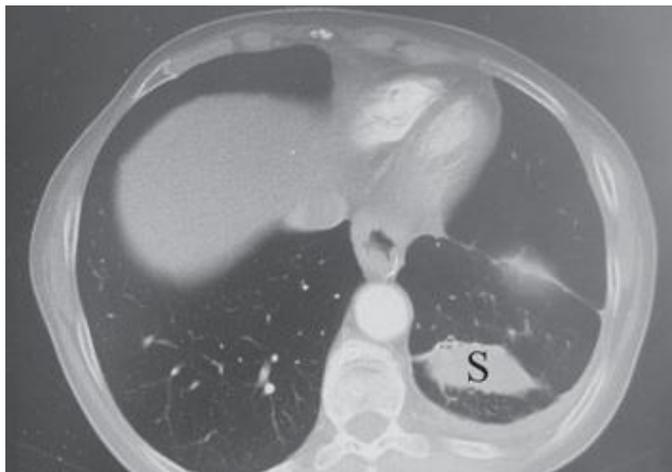


Figure 17: siliconome intra-pulmonaire

2.2. Aspects histologiques

L'aspect histologique des siliconomes peut être trompeur et faire errer le diagnostic, d'autant plus si le patient, comme c'est souvent le cas, nie les injections de silicone.

Classiquement, l'étude anatomo-pathologique retrouve un granulome kystique et macrophagique avec:

- Au niveau de l'épiderme: une atrophie.
- Au niveau du derme: Des « microkystes extracellulaires » bordés par une fine couche de collagène, et entourés par un infiltrat composé de macrophages vacuolisés et de rares cellules géantes. Celles-ci présentent des vacuoles périphériques, leur conférant un aspect en « marguerite » (fig.18). Les microkystes et les vacuoles apparaissent vides, car la silicone est détruite par les procédés de conservation des lames d'histologie. Il peut exister également un infiltrat lymphocytaire peu important, voire parfois des polynucléaires éosinophiles. A un stade avancé, on peut observer une fibrose dermique.

Cet aspect est appelé « aspect de gruyère » ou « **Swiss Cheese** » (fig.19) [26].

Les propriétés polarisantes de la silicone font débat. Certains auteurs rapportent des particules biréfringentes à l'histologie, d'autres non. Pour beaucoup, ces particules biréfringentes reflèteraient la présence de silicone altérée, non pure [27].

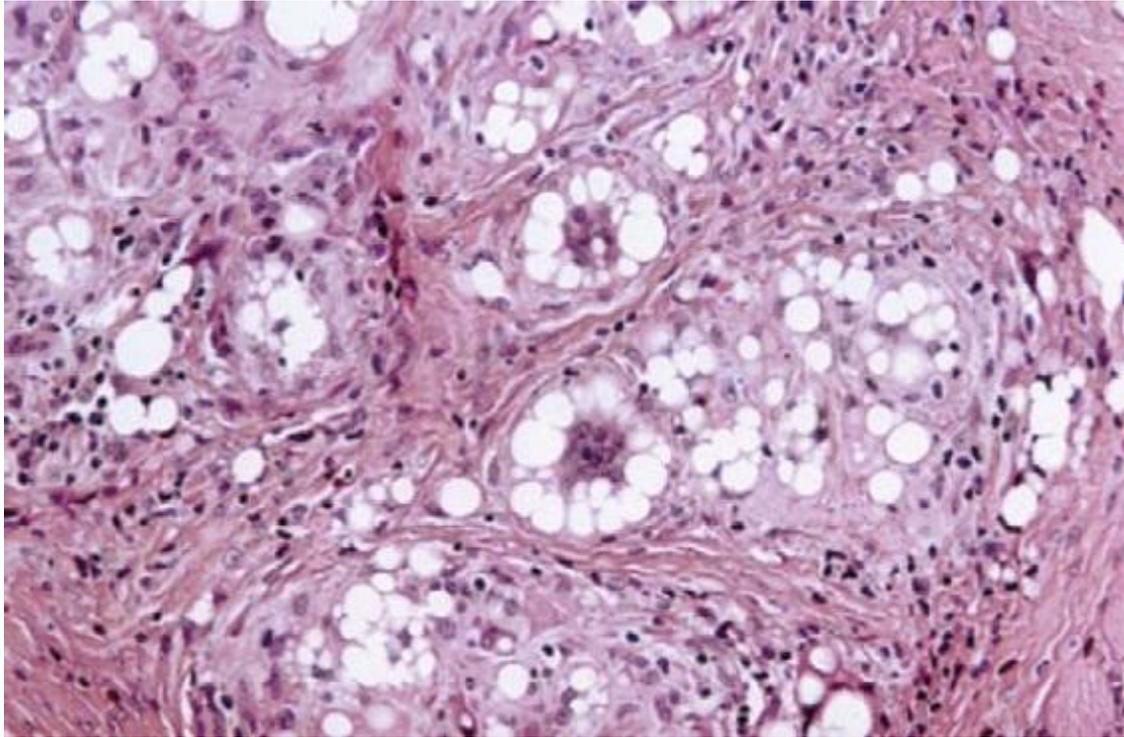


Figure 18: aspect en marguerite des cellules géantes. Coloration HES. *D'après Bui P, Pons-Guiraud A, Kuffer R, Plantier F, Nicolau P. Les produits injectables lentement et non résorbables. Ann Chir Plast Esthet 2004;49:486-502*

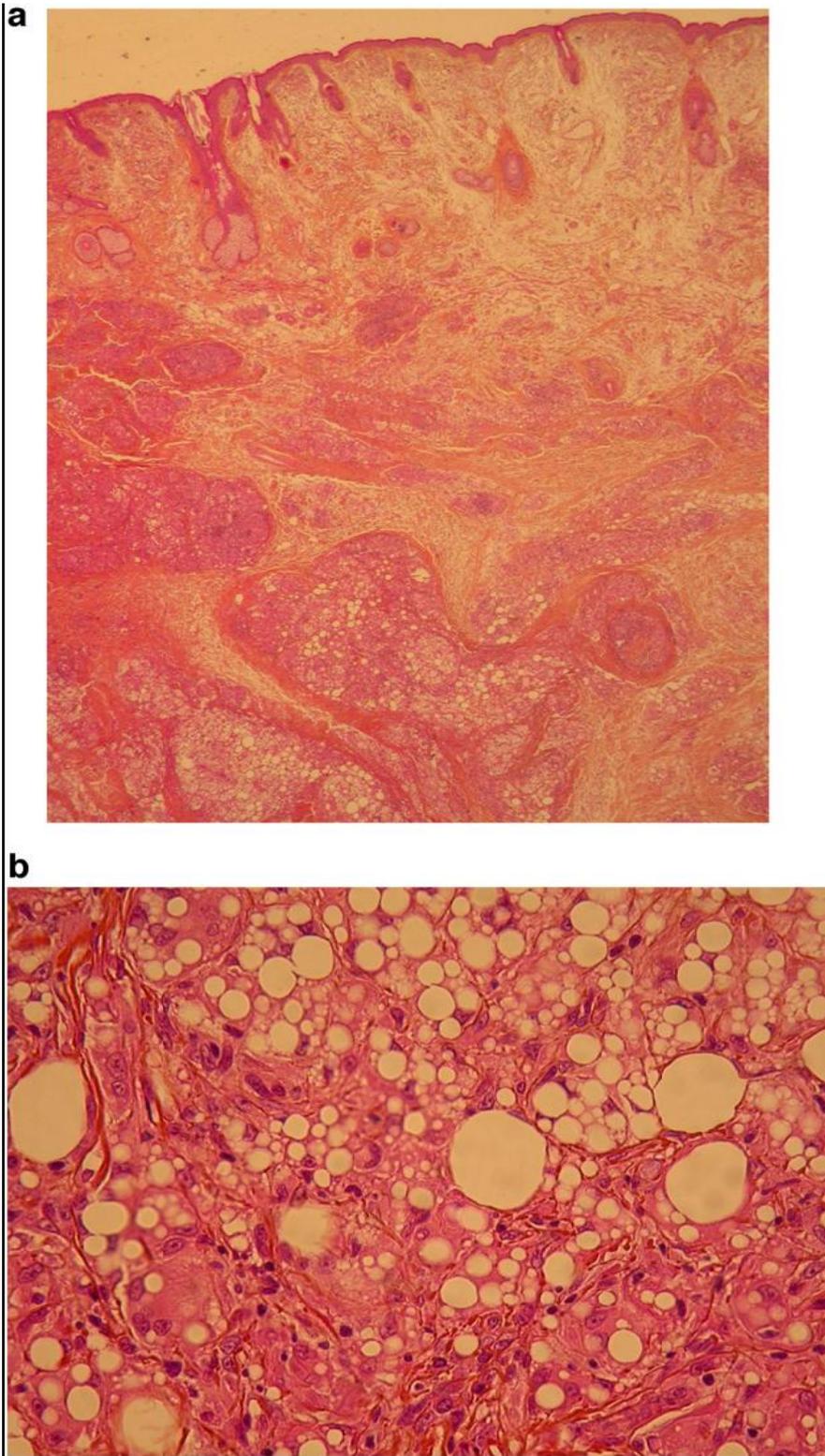


Figure 19: aspect en « Swiss-cheese ». Coloration HES. *D'après Kluger N, Plantier F, Guillevin Loïc. Facial granuloma after occult silicone injection (siliconoma): A diagnosis not to be missed. Eur J Intern Med 2009;20:120-1*

Cependant l'histologie peut parfois être trompeuse et faire évoquer d'autres diagnostics, d'autant plus si l'histoire esthétique n'est pas connue:

- La confusion avec un **liposarcome** de bas grade est possible [28].

Le liposarcome est défini par la présence de lipoblastes, cellules mono ou multi-nucléées avec des vacuoles cytoplasmiques contenant des graisses. Certaines cellules vont avoir leur noyau très excentré par une volumineuse vacuole, ou au contraire, avoir un noyau central au contour « édenté » par de multiples petites vacuoles. Il peut être difficile de distinguer un lipoblaste de liposarcome d'un histiocyte vacuolé d'une réaction inflammatoire granulomateuse. Ceci, notamment en l'absence d'étude immunohistochimique, et si le contexte clinique n'est pas connu.

- Des aspects de **pseudolymphomes** ont également été décrits [29].

Michaels et al rapportent l'étude histologique d'un nodule sous-cutané de la joue, après injection de silicone. Ils retrouvaient un infiltrat inflammatoire composé d'histiocytes mono ou poly-nucléés, dont la plupart étaient des cellules géantes. Il y avait également un infiltrat lymphocytaire et quelques polynucléaires éosinophiles. Les nodules inflammatoires abritaient des follicules lymphoïdes avec un centre de germination, séparés par de fins faisceaux de collagène. Ainsi, la réaction granulomateuse avait une composante inflammatoire prédominante faite de follicules lymphoïdes, mimant un pseudolymphome.

2.3. Physiopathologie

2.3.1. *Granulomes*

La réponse tissulaire à l'injection de silicone consiste en une réponse fibroblastique, avec formation de collagène. Après l'injection, il y a une migration cellulaire secondaire à l'introduction d'un matériel étranger, et à la piqûre. Normalement, la réponse inflammatoire est modérée. Par la suite, l'augmentation tissulaire est due au propre volume de la silicone injectée, mais également à son rôle d'inducteur de collagène.

Naoum et al [30] ont étudié la réaction inflammatoire normale après injection de silicone en réalisant des biopsies sur 10 patients. Cette réponse inflammatoire apparaît dès le deuxième jour après l'injection. Initialement, il y a une migration de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et de lymphocytes vers la zone traitée. Quelques jours plus tard, l'infiltrat inflammatoire est principalement composé de lymphocytes CD3+ et CD4+. La régression du phénomène intervient à partir du 15^{ème} jour. La réponse fibroblastique débute le premier mois avec dépôt de collagène, formant une capsule autour du matériel étranger. Après 11 à 14 mois, il existe une fibrose intense.

La formation de granulomes résulte de la réaction exagérée de l'hôte contre un corps étranger. Cette réaction est médiée par les macrophages, et résulte en une cascade de cytokines inflammatoires (production de TNF- α et d'interleukine 1 et 6).

La taille des particules injectées est déterminante pour entraîner ou non une réaction à corps étranger, mais d'autres facteurs physico-chimiques entrent en jeu (sa forme, sa surface de contact, sa charge...) [31]. La formation de granulomes peut donc être fonction de la silicone injectée, et notamment de ses propriétés physico-chimiques.

Le site de l'injection est également important : leur fréquence est plus importante si l'injection est faite dans le derme papillaire que dans le derme réticulaire [1].

L'apparition de granulomes ou non est variable d'un sujet à l'autre. Un facteur infectieux déclenchant, a été évoqué par certains auteurs pour expliquer cette variabilité, soit:

- Par la présence d'antigène infectieux qui entraînerait une réaction immunologique croisée avec les particules de silicone, et favoriserait le développement de granulomes.
- Par la silicone injectée qui constituerait un « nid » pour les agents infectieux, sous la forme d'un « biofilm » bactérien. Ces infections chroniques persisteraient des années avant de s'exprimer, expliquant la formation parfois très tardive de siliconomes [32].

2.3.2. Migration

Le mécanisme de la migration de la silicone n'est pas totalement élucidé. La migration via les vaisseaux lymphatiques ou sanguins a été suggérée. Pour beaucoup, cette migration n'aurait lieu qu'en cas d'injection de volume très important. Ainsi, la technique d'injection par microgouttelettes empêcherait ce phénomène (particules de silicone emprisonnées dans des capsules de collagène).

La dispersion de la silicone à travers les tissus sous-cutanés via la gravité a également été évoquée [21]. Cependant, la silicone liquide flotte dans l'eau, et la densité des tissus humains étant plus grande que celle de l'eau, cela suggérerait que la migration de la silicone devrait se faire vers l'extrémité céphalique; or aucune observation n'a jamais rapporté de lésions à distance au niveau céphalique, après injection de silicone au niveau caudal. La migration gravitationnelle est donc difficile à retenir au vu des lois de la physique [33].

2.4. Traitement

- Traitement chirurgical :

La chirurgie avec excision des tissus endommagés est une des options thérapeutiques. Cependant, elle n'est pas toujours possible en cas d'atteinte très étendue, avec pour conséquences un délabrement important et des résultats esthétiques parfois mauvais. **L'ablation de la prothèse** mammaire est à réaliser en cas de rupture.

- Corticothérapie:

Les dermocorticoïdes ou des injections intra-lésionnelles peuvent être proposés mais sont limités en cas d'extension profonde des lésions, avec souvent des récurrences à l'arrêt des traitements. La corticothérapie générale a également été proposée.

- Rétinoïdes à faible dose:

Une patiente de 77 ans présentait des granulomes faciaux importants, après injections de silicone liquide pour des cicatrices, 15 ans auparavant. **L'isotrétinoïne** (20 mg/j) permettait une disparition des lésions. L'effet anti-inflammatoire des rétinoïdes aurait ici joué un rôle [34]

- Minocycline:

Les actions anti-inflammatoire, immuno-modulatrice et anti-granulomateuse ont fait proposer par certains auteurs son utilisation dans le traitement des siliconomes. A faible dose de 100 à 200mg/j, une efficacité est rapidement visible en 4 semaines, et persiste. Senet et al [35] présentaient deux patientes avec, respectivement, des siliconomes du visage et des seins après des injections locales de silicone. L'évolution favorable était notée dès la 3^{ème} semaine pour une des 2 patientes, ainsi qu'un résultat durable jusqu'à 2 mois chez les deux patientes. De même, une patiente de 43 ans présentant des granulomes du visage 18 mois après des injections à visée cosmétique, voyait une nette disparition des lésions 4 semaines après l'instauration d'un traitement par minocycline 100mg/j. A un an, l'évolution restait favorable ; la patiente avait bénéficié de ce traitement pendant 6 mois [36].

- Imiquimod (Aldara®):

L'utilisation de **Aldara®** dans un cas de siliconomes des lèvres a été rapportée par Baumann et al en 2003, à une posologie de 2 fois par jour, avec une efficacité remarquable. L'hypothèse physiopathologique proposée est celle d'un effet immuno-modulateur local limitant la réaction granulomateuse à corps étrangers [37].

- Etanercept (Enbrel®):

Pasternack et al [38] rapportent 2 cas de siliconomes d'évolution favorable sous étanercept. Après avoir résisté à de multiples thérapeutiques dont la minocycline, un traitement par **Enbrel®** (25mg, deux fois par semaine) a permis une diminution des douleurs et de l'érythème chez deux patientes suivies pour des siliconomes des jambes et des fesses, après injections de silicone liquide 10 ans et 5 mois auparavant. L'hypothèse physiopathogénique de l'efficacité des anti-TNF fait appel à la participation des lymphocytes T et au rôle pro-inflammatoire du TNF α , qui participe à la formation des granulomes, comme dans d'autres pathologies (sarcoïdose, maladie de Crohn). L'efficacité des anti-TNF dans ces indications fait espérer une efficacité similaire dans les granulomes à silicone. Cependant, ce traitement fait débat puisque Rapaport [39] signale un cas où, au contraire, l'étanercept est suspecté d'avoir aggravé des siliconomes chez un patient ayant eu des injections de silicone dans des cicatrices d'acné 38 ans auparavant. Des études complémentaires semblent donc indispensables pour préciser l'efficacité ou, au contraire, le côté néfaste des anti-TNF dans les siliconomes.

3. COMPLICATIONS VISCERALES

Les injections de silicone entraînent donc de nombreuses réactions locales ou locorégionales, mais ce sont les complications systémiques qui font toute la gravité de ces pratiques.

Le « syndrome d'embolie de silicone » ou « **Silicon Emboli Syndrom** –SES- » a été initialement décrit chez les transsexuels, après des injections au niveau mammaire dans les années 70.

Actuellement, le danger est principalement représenté par les injections illégales de silicone, notamment au cours de « **pumping party** » ou « silicone-parties », à la mode dans les « salons » new-yorkais. Ce danger a notamment été mis en avant lors du décès d'une femme de 43 ans, après ce type d'injections relaté dans le *New York Times* « A Cheap, Fast and Possibly Deadly Route to Beauty », Avril 2009.

3.1. Atteintes pulmonaires

L'atteinte pulmonaire est le plus souvent, lors d'injections illégales de silicone, secondaire à plusieurs facteurs:

- L'importance du volume injecté, et donc la pression exercée pour l'injection (dispersion de petites particules dans de multiples vaisseaux, et occlusion de petites branches vasculaires pulmonaires [40])
- La migration des particules
- L'injection intra-vasculaire accidentelle
- Contrairement aux complications locales, l'atteinte pulmonaire est le plus souvent très précoce, et intervient dans les jours suivant l'injection. Il n'est cependant pas impossible de déclencher une réaction plus tardive [41].

Schmid et al [42] ont réalisé une étude de 33 cas de réactions systémiques après injections de silicone liquide permettant de préciser le tableau clinique de ces réactions:

- Clinique: le tableau principal était représenté par une détresse respiratoire aiguë, avec hypoxie dans les 24 à 72H qui suivaient l'injection de silicone. Les symptômes prédominants étaient: hypoxémie (92%), dyspnée (88%), fièvre (70%), douleur thoracique (15%), toux, hémoptysie.
- Imagerie: les 33 patients avaient un infiltrat alvéolaire bilatéral diffus au scanner thoracique (fig.20)
- LBA: des signes d'hémorragie intra-alvéolaire avec liquide hémorragique au LBA étaient retrouvés chez 64% des patients. On retrouvait en général une réaction inflammatoire avec de nombreux polynucléaires neutrophiles.

- Histologie: si elle était réalisée, elle révélait des vacuoles de silicone et des macrophages au niveau des alvéoles, des espaces inter-alvéolaires, et des capillaires pulmonaires.
- Evolution: en cas d'atteinte pulmonaire, celle-ci était favorable sous traitement symptomatique (survie 93%) [42]

Une atteinte congestive à type de cœur pulmonaire aigu, peut également être retrouvée. Elle est alors secondaire au dépôt de silicone dans les artérioles, pouvant augmenter la pression artérielle pulmonaire.

Hypothèse physiopathologique:

Il existe des similitudes entre le « SES » et les embolies graisseuses. Le syndrome d'embolie graisseuse est défini par un score basé sur des critères tels que: les pétéchiés, les anomalies radiologiques, l'hypoxie, la fièvre, la tachycardie, la tachypnée et la confusion (score supérieur à 5). 27 patients de l'étude de Schmid et al avaient un score > 5. La physiopathologie du SES est basée sur les études réalisées dans le syndrome d'embolie graisseuse.

Un des premiers éléments serait l'obstruction des capillaires pulmonaires par les particules étrangères, entraînant des modifications biochimiques responsables d'une toxicité pulmonaire.

Le délai d'apparition des symptômes (24 à 72H) suppose une substance intermédiaire responsable de l'initiation des changements pathologiques.

Le système de coagulation est également suspecté de jouer un rôle dans ce syndrome de fait de l'existence d'hémorragies alvéolaires et la description de thrombose des gros vaisseaux [42]. Le système de coagulation est activé au cours d'embolies graisseuses et est un facteur important dans l'augmentation de la perméabilité des capillaires et la formation d'œdème.

On suppose que la silicone, comme les acides gras libres, pourrait activer les cellules endothéliales et augmenter la perméabilité capillaire. Ceci provoquerait une réponse inflammatoire avec accumulation de polynucléaires neutrophiles et modulation de la réponse immunitaire, responsables en partie des lésions pulmonaires et de la détresse respiratoire.

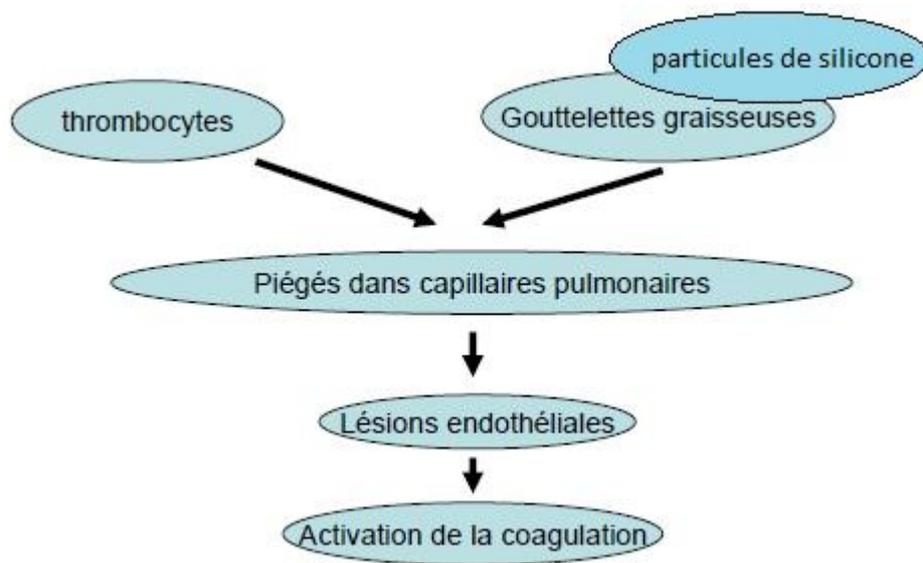


Fig 20: Physiopathologie du SES basée sur la physiopathologie de l'embolie graisseuse

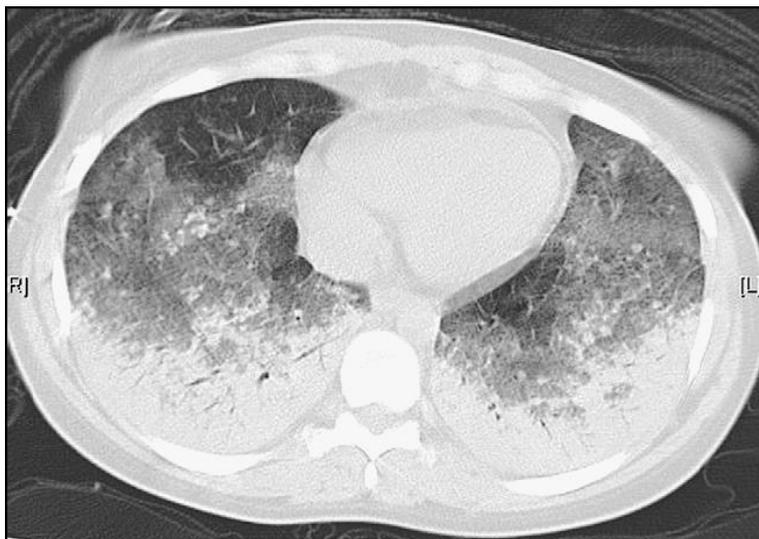


Figure 21: infiltrat interstitiel avec images en « verre dépoli »

3.2. Atteinte neurologique

Le SES peut être révélé par des signes neurologiques avec somnolence, troubles de la conscience voire coma.

Dans la revue de la littérature de Schmid et al, 6 patients avaient une présentation neurologique prédominante. La moitié de ces cas faisait suite à des injections de silicone au niveau vaginal, région contenant un plexus veineux très important. Le mécanisme suspecté est également un mécanisme embolique. Le pronostic est alors très défavorable puisque ces cas sont toujours fatals dans la littérature.

Illustration:

En 2008, Clark et al rapportent l'histoire de 5 transsexuels ayant reçu des injections de silicone multiples (visage, fesses et hanches). Deux d'entre eux, dont les volumes injectés étaient très importants, ont été conduits aux urgences dans les heures qui suivaient pour des difficultés respiratoires. Pour l'un d'entre eux l'évolution était défavorable puisqu'il décédait 22 jours plus tard. L'autopsie révélait de multiples micro-infarctus cérébraux [43].

Cette atteinte embolique peut être diffuse. Ainsi, dans le cas précédemment décrit, on retrouvait en plus d'une atteinte cérébrale, des atteintes cardiaques et rénales avec à l'autopsie des lésions évocatrices de la présence de silicone (réaction à corps étranger avec vacuoles), ceci suggérant une atteinte embolique généralisée.

3.3. Atteinte hépatique

La migration de particules microscopiques de silicone liquide a été rapportée chez des patients hémodialysés chroniques. Ces fragments, détachés du matériel d'hémodialyse, avaient une migration intra vasculaire et se sont retrouvés dans les macrophages du foie de certains patients. Ceci était à l'origine d'insuffisance hépatique et de fibrose hépatique sévères [44]. De la même façon, des atteintes hépatiques liées à des injections de silicone liquide ont été décrites. Elles se manifestent par des anomalies du bilan biologique (élévation des transaminases, des LDH) et par la présence de granulomes à corps étrangers intra-hépatiques [45].

4. MALADIES AUTO-IMMUNES

4.1. Syndrome Cléopâtre ou Human Adjuvant Disease (HAD)

C'est en 1899, que les premiers chirurgiens-plasticiens ont utilisé de la paraffine dans un but esthétique d'augmentation mammaire. Par la suite, d'autres substances ont été utilisées telles que la silicone, et le collagène. En 1964, est rapportée la première observation d'un syndrome évoquant une maladie auto-immune après pose d'implants mammaires en gel de silicone [46]. Miyoshi et al nomment ce syndrome « **Human Adjuvant Disease** ». Depuis cette 1^{ère} observation, de nombreux cas rapportent une association entre les injections de silicone liquide ou les implants mammaires, et des sclérodermies, des lupus, des polyarthrites rhumatoïdes... En 1986, le terme de **syndrome Cléopâtre** est proposé par Chaouat et al, en rapport avec l'adage « si le nez de Cléopâtre... », afin de rappeler que « *si les malades désirent une intervention esthétique de ce type, la face du monde ne changera pas, mais le cours de leur existence pourrait être modifié d'une manière fort désagréable et parfois sévère* » [47]. Les critères définissant ce « Human Adjuvant Disease » ont été définis par Miyoshi et al. La totalité des symptômes n'est pas indispensable au diagnostic. Au total, ce terme regroupe toutes les connectivites inclassables ou définies, apparues après injection et/ou implants de prothèse ou d'une substance exogène à visée esthétique [48].

De nombreuses observations de ce type de syndrome ont été publiées dès les années 70, avec une augmentation des cas au début des années 90. Les principales publications sur le développement de pathologies auto-immunes après pose d'implants mammaires concernent des sclérodermies systémiques ou des morphées. Ainsi Kumagai décrit en 1979, 9 cas de ce syndrome dont 4 cas de sclérodermies (3 systémiques et 1 morphée). Granel et al [49] rapportent un cas de morphée chez une femme, en regard de la rupture de sa prothèse mammaire gauche avec une histologie caractéristique. Sahn et al [50] rapportent un cas de sclérodermie localisée des jambes, après manipulation des prothèses mammaires, d'évolution favorable après retrait des prothèses.

Les hypothèses physiopathologiques évoquées étaient multiples. Une des plus répandues était celle d'une conversion in vivo de la silicone en silice, avec développement d'anticorps circulants contre ces particules de silice. La participation du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA-B8, DR3) [51] avait été avancée pour expliquer la susceptibilité de l'hôte à déclencher ce syndrome. Enfin, le type et la manière d'injecter la substance exogène étaient également importants dans l'apparition d'un HAD.

Critères de Miyoshi et al.

1	Symptômes, type maladie auto-immune, qui se développent habituellement 2 ans après une intervention de chirurgie esthétique avec injection et/ou implant d'une substance exogène.
2	Paraffines, silicone ou autres substances identiques injectées dans les seins ou dans d'autres parties du corps, qui ont un possible effet de type « adjuvant ».
3	Examen histologique de type granulome à corps étranger dans la région traitée et éventuelle participation des ganglions loco-régionaux.
4	Anomalies sérologiques, par exemple présence d'auto-anticorps.
5	La symptomatologie s'améliore après ablation de la substance exogène
6	Absence d'infection ou néoplasie de la région opérée.

4.2. La controverse

La publication de ces cas de maladies auto-immunes définies ou incomplètes a entraîné dans les années 90 l'interdiction de l'utilisation de silicone liquide et en gel dans les prothèses mammaires.

Rapidement les procès fleurirent pour indemniser les patientes ayant développé une maladie auto-immune, et ayant porté des prothèses siliconées. Cependant, aucune étude scientifique n'avait été menée à cette époque pour prouver ou non le lien existant entre le développement de connectivites et la pose d'implants mammaires.

Bien qu'on ne puisse plus considérer la silicone comme un produit biologiquement inerte au vu des effets secondaires décrits, son rôle immunogène n'a jamais été prouvé. Des anticorps anti-nucléaires, anti-SSA ou SSB sont parfois présents chez des patientes porteuses de prothèses (avec ou sans manifestations cliniques d'auto-immunité) mais **aucun anticorps** spécifique n'a jamais été trouvé [52],

En 2000, Janoswky et al [53] publient une méta-analyse incluant 9 études de cohorte, 9 études cas-témoins, et 2 études transversales. Cette méta-analyse concluait à l'absence d'association entre la pose d'implants mammaires (notamment en silicone), et l'apparition de maladies auto-immunes, quelles qu'elles soient. Ces résultats étaient en accord avec les quelques études précédentes dont l'étude de Sanchez-Guerrero en 1995. Ainsi l'incidence des sclérodermies chez des femmes porteuses de prothèses mammaires en silicone était équivalente à celle des femmes n'ayant pas eu de mammoplastie [54].

On sait que la silicone peut migrer des implants et qu'il existe une réponse immune humorale et cellulaire, mais le rôle de ces réponses dans le développement de connectivites n'a pas été déterminé. Ainsi, l'absence de lien prouvé entre la silicone et le développement d'une auto-immunité permit à nouveau l'utilisation des prothèses en silicone en 2001 en France.

5. CONCLUSION

La discussion autour du risque de l'utilisation de la silicone liquide ou des prothèses en silicone reste toujours d'actualité. Ainsi, on retrouve toujours des articles sur des complications sévères, voire des décès, secondaires à des injections illégales de silicone. De même, le récent scandale des prothèses mammaires de la société Poly Implant Prothèses jette à nouveau le doute sur la sûreté et l'efficacité des contrôles de la silicone dans le domaine esthétique. (Annexe 1)

La silicone n'a donc pas fini de faire parler d'elle. Les complications décrites avec la silicone ont motivé le développement d'autres substances à visée esthétique. Mais qu'en est-il vraiment de ces autres produits de comblement?

III. LES NOUVEAUX FILLERS

A. SITUATION

L'histoire des produits de comblement débute en 1893 avec les 1^{ères} injections de graisse autologue par Neuber, puis par Bruning en 1911 [55].

Cette technique de réinjection de graisse autologue, appelée lipo-filling, s'est longtemps avérée décevante: la graisse réinjectée avait tendance à se résorber dans une proportion importante, rendant les résultats aléatoires et éphémères. La technique s'est par la suite améliorée, les chances de réussites étant cependant supérieures si la graisse était injectée dans un endroit où se trouvaient des adipocytes.

Depuis ces premières expériences de comblement, d'autres produits ont été utilisés:

- En 1899, le Dr Gersuny, chef du service chirurgical du Rudolfiner-Haus de Vienne opère un patient atteint d'orchite-épididymite bilatérale d'origine tuberculeuse, et qui avait subi précédemment une double castration. Il injecte de la vaseline au niveau du scrotum pour donner une impression de volume. Le succès de l'opération motiva par la suite l'usage de cette substance comme produit de comblement à visée esthétique. Par la suite, Eckstein substituera à la vaseline, la paraffine [56]. Rapidement après les premières utilisations, les descriptions de complications se multiplient: réaction toxique, inflammation, infection, nécrose tissulaire, hypo-ou hypercorrection, embolie gazeuse ou huileuse, ulcération cutanée... Dès 1908 les dangers de ces méthodes sont signalés. Malgré ces dramatiques observations (fig.22), les injections de vaseline et de paraffine restent très en vogue au début du XX^{ème} siècle. Finalement, ces produits finiront par ne plus être utilisés au profit de nouveaux types de matériaux de comblement.
- En 1976 une équipe médicale de Stanford met au point le premier collagène injectable à partir de collagène bovin hautement purifié. Le collagène bovin injectable pour le comblement tissulaire sera autorisé à partir de 1981 aux USA.
- Clostridium Botulinum fut découvert en 1895, suite à l'intoxication et au décès de 3 musiciens belges. La purification de la toxine n'a pu être obtenue qu'à partir de 1946, améliorée par la suite, et ne donnant la source du Botox® actuel qu'en 1997. Initialement utilisée dans le traitement de l'hyperactivité musculaire (la toxine botulique agit en bloquant la communication neuromusculaire et provoque un relâchement musculaire), ou du strabisme, ce n'est que dans les années 80 que ses possibilités esthétiques ont été mises en avant.

- Les produits à base d'acide hyaluronique sont arrivés plus tard sur le marché du comblement (1990). L'acide hyaluronique (AH) est un composé naturellement présent dans le corps humain. Il s'agit d'un glycosaminoglycane composé de la répétition de disaccharides [Acide D-Glucuronique et N-Acétyl-D-Glucosamine]. Cette molécule a été modifiée pour créer un gel hautement visqueux et insoluble, utilisable comme produit de comblement. Il a le désavantage de se dégrader, nécessitant la répétition des injections. Il existe deux procédés pour obtenir de l'acide hyaluronique ; un procédé dit « naturel » par extraction d'AH à partir de crêtes de coq (exemple: Hylaform®); un procédé synthétique par fermentation génétique à partir d'une protéine streptococcique (exemple: Restylane®, commercialisé depuis 1996).

D'autres produits contenant de l'acide hyaluronique sont également sur le marché, mais dans ces produits il est utilisé comme vecteur pour, par exemple, des particules d'hydrogel acrylique.

Parallèlement se sont développés d'autres produits tels que : l'acide polylactique, l'hydroxyapatite, les gels de polyacrylamides.

B. CLASSIFICATION

Les techniques de comblement tissulaire sont devenues ces dernières années de plus en plus populaires entraînant l'émergence de très nombreux produits. La grande majorité de ceux-ci 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 tout ou partie définitivement dans le tissu.

1. PRODUITS RESORBABLES

On entend par produits « résorbables », et « lentement résorbables » des produits éliminés dans le temps naturellement par l'organisme.

Les produits résorbables sont dérivés pour la majorité d'acides hyaluroniques d'origine animale, ou issus de la biofermentation, qui peuvent subir des modifications chimiques leur procurant une durée de présence dans l'organisme entre 3 et 6 mois.

Les produits lentement résorbables ont une durée d'effet située entre 6 mois et 2 ans. Certaines substances sont déjà utilisées dans des applications médicales (hydroxyapatite, alginate...) sans pour autant garantir une innocuité totale de la présence du produit dans la peau.

2. PRODUITS NON RESORBABLES

Ils sont présents définitivement dans le corps. Par exemple la silicone dont nous avons déjà longuement parlé. Ils peuvent être fabriqués à partir de polymères acryliques ou méthacryliques ou gel de polyacrylamide, et sont associés ou non à un matériau résorbable comme vecteur (acide hyaluronique, collagène...).

Exemples de **produits biodégradables**:

- Collagène: Zyderm®, Zyplast®
- Acide hyaluronique: Juvederm®, Hyaluderm®, Restylane®, Hylaform®
- Acide polylactique: New Fill®, Sculptra®

Exemples de **produits non biodégradables**:

- Polyméthacrylate: Artecoll®
- Hydrogels acryliques: Dermalive® (retrait du marché en 2007)
- Polycrylamides : Aquamid®

Classification des produits de comblement

	RESORBABLES	Lentement RESORBABLES	Non RESORBABLES
Durée de présence	3-6 mois	6-24 mois	définitif
Composition	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Acide hyaluronique (selon ses caractéristiques) ◦ Alginate (selon ses caractéristiques) 		<ul style="list-style-type: none"> ◦ Polymères acryliques (polyacrylamide)
	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Collagène 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Acide hyaluronique + Hypromellose 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Polymères méthacryliques (poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA) + collagène)
		<ul style="list-style-type: none"> ◦ TriCalciquePhosphate (TCP) +Acide hyaluronique 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Particules Polymères (poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle-co-méthacrylate d'éthyle) (PHEMA-co-EMA)
		<ul style="list-style-type: none"> ◦ Hydroxyapatite de calcium (CaHa) 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Microbille de dextran+ Acide hyaluronique
		<ul style="list-style-type: none"> ◦ Acide polylactique 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Polyéthylène glycol-diAcrylate

Figure 23: Afssaps: *Liste non exhaustive de matériaux rentrant dans la composition des produits injectables de comblement des rides*

Tous ces produits doivent respecter **certaines caractéristiques** [57]:

<u>Matériaux</u>	<p>Biocompatibilité</p> <p>Non-antigénique</p> <p>Non toxique</p> <p>Non carcinogène</p> <p>Non tératogène</p>
<u>Résultats</u>	<p>Reproductible</p> <p>Effet durable</p> <p>Utilisation sûre</p> <p>Migration minimale du site d'implantation</p>
<u>Technique d'injection</u>	<p>Facile d'utilisation</p> <p>Consistance appropriée pour placement aisé</p>
<u>Satisfaction du patient</u>	<p>Issue prévisible</p> <p>Effets secondaires minimales</p>
<u>Autres</u>	<p>Approuvé par les autorités sanitaires</p> <p>Facile à conserver</p> <p>Applications polyvalentes</p> <p>Accessible (coût)</p> <p>Effet réversible</p>

C. LEGISLATION

1. PRODUITS AUTORISES

En tant que dispositifs médicaux, les produits de comblement des rides doivent porter le **marquage CE**. Leurs fabricants doivent donc respecter les exigences essentielles de la directive pour les mettre sur le marché européen. Ce marquage CE ne garantit cependant pas l'existence d'étude clinique, et ne préjuge pas de l'efficacité du produit ou de son innocuité [58].

Les produits injectables de comblement de rides font partie des dispositifs médicaux présentant un potentiel élevé de risques pour la santé humaine, soient des dispositifs de classe IIb/III. Ces classes de dispositifs font l'objet d'une communication de mise sur le marché sur le territoire français adressée à l'Afssaps par le fabricant.

2. DERIVES

Le développement de ces nouveaux produits n'est pas sans dérive; ainsi les forums Internet regorgent de discussion sur les possibilités d'achat de ces produits hors pharmacies conventionnelles, ainsi que sur l'éventualité d'auto injections par les patient(e)s.

Achetés par des particuliers sur Internet, ces produits pénètrent en France le plus souvent par transport postal. Leur présence dans les circuits illégaux leur permet d'échapper aux contrôles réguliers réalisés par les autorités sanitaires. Ces dispositifs médicaux achetés sur Internet même lorsqu'ils sont proposés sous un nom connu déjà commercialisé, ne sont pas toujours ceux qui ont fait l'objet d'un marquage CE médical.

Dans ces conditions, ni la qualité, ni les conditions de conservation des dispositifs médicaux achetés sur Internet ne sont garanties. Le patient s'expose alors à recevoir des produits contrefaits ou de qualité inférieure, pouvant être périmés ou altérés par des conditions de stockage ou de transports inadaptés. De même, les matières premières utilisées dans ces produits peuvent aussi être contrefaites ou de qualité médiocre.

D. INDICATIONS

Indications d'ordre esthétique

- Le comblement et l'atténuation de certaines rides, notamment au niveau du visage
- La restauration de "la plénitude" d'un visage amaigri ou lors des premiers stades du vieillissement facial
- Un complément associé à certains liftings cervico-faciaux pour améliorer l'harmonie du visage
- L'augmentation du volume labial

Indications de l'ordre de la chirurgie réparatrice et reconstructrice

- Le comblement d'une dépression tissulaire à la suite d'un traumatisme
- La correction des fontes graisseuses sous trithérapie chez les patients infectés par le VIH
- Autres indications: injections d'acide hyaluronique pour le traitement des ectropions cicatriciels [59].

L'acide hyaluronique est populaire car offre un excellent rapport efficacité/sécurité d'utilisation et bénéfice obtenu. Il est adapté à toutes les localisations et permet, grâce à une réticulation et une concentration variées, d'obtenir des résultats sur l'ensemble des altérations du tissu cutané et sous-cutané. Les produits volumateurs (plus récents), utilisés pour « sculpter » le visage et restaurer les volumes sont dominés par les acides hyaluroniques fortement réticulés, par l'acide L-poly lactique et les céramiques. Les produits non dégradables sont de moins en moins employés.



Figure 22: paraffinomes du visage

E. COMPLICATIONS

Comme tout geste invasif, l'injection de produits de comblement n'est pas dénuée de risque ou de complications. Ces complications peuvent être favorisées, par une connaissance insuffisante du produit par le praticien qui le manipule, ou encore par la technique d'injection. Malgré tout, même effectué par un praticien expérimenté, il est important de rappeler que le risque n'est jamais nul.

Les produits injectables biodégradables sont en général bien tolérés, à l'inverse des produits non résorbables, qui sont de moins en moins utilisés.

1. REACTIONS IMMEDIATES (J1-J7)

Les complications immédiates sont celles intervenant dans la semaine suivant les injections.

Elles sont retrouvées avec les produits dégradables et non dégradables.

Les plus fréquentes sont [60]:

- Hématomes : favorisés par prise d'anti-agrégants plaquettaires, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, plus fréquents sur une peau fine, érythro-couperosique.
- Œdème
- Prurit
- Douleur
- Erythème
- Papules secondaires à des injections trop superficielles (risque d'effet Tyndall)
- Folliculites : prédominantes sur peau grasse et/ou insuffisamment désinfectée
- Nécrose (erreur technique)

Ces complications se résolvent en quelques semaines sans cicatrice (hormis les nécroses), et peuvent nécessiter des traitements par dermocorticoïdes.

1.1. Les dyschromies

- La rougeur correspond à la réaction inflammatoire immédiate (fig.24)
- Un blanchiment peut intervenir en cas de volume injecté trop important par rapport à la zone traitée (risque de nécrose)
- Une coloration bleutée peut être constatée : Il s'agit de l'effet Tyndall. (fig. 25)

L'effet Tyndall est dû à l'injection trop superficielle des fillers. Lorsque la lumière pénètre dans la peau, elle est reflétée par les particules qu'elle rencontre. L'explication de cette dyschromie repose sur les mêmes principes qui expliquent que les veines apparaissent bleues sous la peau, alors que le sang transporté est rouge. La lumière rouge pénètre plus profondément les tissus que la lumière bleue. Une veine est bleue car la lumière rouge pénètre suffisamment les vaisseaux pour être absorbée par le sang. La lumière bleue quant à elle a possibilité d'être reflétée avant d'atteindre le vaisseau. Donc la lumière reflétée par les tissus au dessus des vaisseaux contient moins de rouge que de bleu, et par conséquent donne cette couleur bleue aux veines.

Par analogie, les particules de fillers injectées trop superficiellement dans la peau reflètent la lumière bleue donnant une coloration anormale de la peau en regard de la zone injectée [61].

Cette coloration bleutée peut apparaître dans la semaine qui suit l'injection ou légèrement plus tardivement. Elle s'efface lentement en 3 à 6 mois.



Figure 24: œdème et rougeur

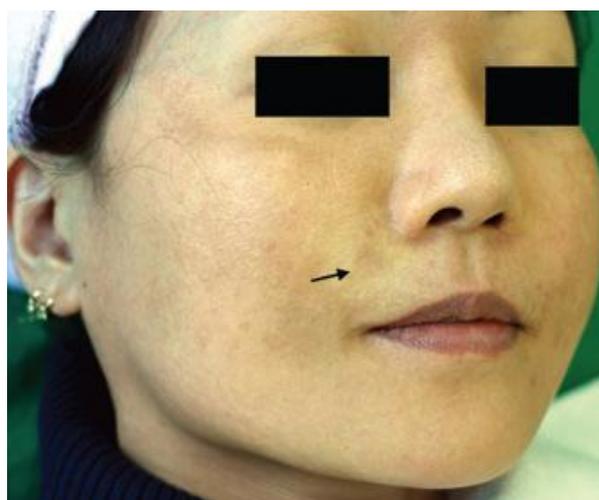


Figure 25: effet Tyndall de l'aile du nez droite

1.2. Les nécroses

Les nécroses cutanées sont rares mais peuvent avoir des conséquences dévastatrices. Cette complication est due à l'interruption de la vascularisation de la zone concernée par compression, traumatisme ou thrombose des vaisseaux. La zone de la **glabelle** est particulièrement exposée à ce risque. Tous les produits de comblement sont à risque. Narins et al [62] rapportent un cas de nécrose de la glabelle chez une patiente après injection d'acide hyaluronique. Un saignement important complique le geste dès le début de l'injection, qui n'a pas été interrompue. En deux semaines apparaît une zone de nécrose d'1cm², devenant douloureuse. Après des soins d'environ 1 mois, la nécrose a disparu sans laisser de séquelles sévères.

Ces nécroses peuvent intervenir pour plusieurs raisons:

- Le **saignement intradermique** avec formation d'un hématome et une augmentation de la pression tissulaire peut entraîner une nécrose
- **L'injection intra-artérielle** dermique entraîne une douleur immédiate, un blanchiment de la zone en souffrance et par la suite une nécrose. Des nécroses sont retrouvées dans 0,09% des implantations de collagène. Le risque est moindre avec l'acide hyaluronique. La fréquence plus importante avec le collagène est due à son effet pro-coagulant (risque de propagation de l'occlusion)
- La méconnaissance de la technique d'injection, un volume injecté trop important, des anesthésiques locaux mal utilisés favorisent ce type de complication.

Leur prévention repose sur quelques principes [63]:

- L'injection doit se faire sur la ligne médiane et en superficie pour éviter d'injecter dans les vaisseaux supra-trochléaires (fig. 26)
- S'assurer de l'absence de retour sanguin dans l'aiguille
- Il est important de ne pas « sur-corriger » le déficit tissulaire, c'est-à-dire de ne pas injecter un volume trop important dans une petite zone; ceci risquerait de comprimer les vaisseaux adjacents

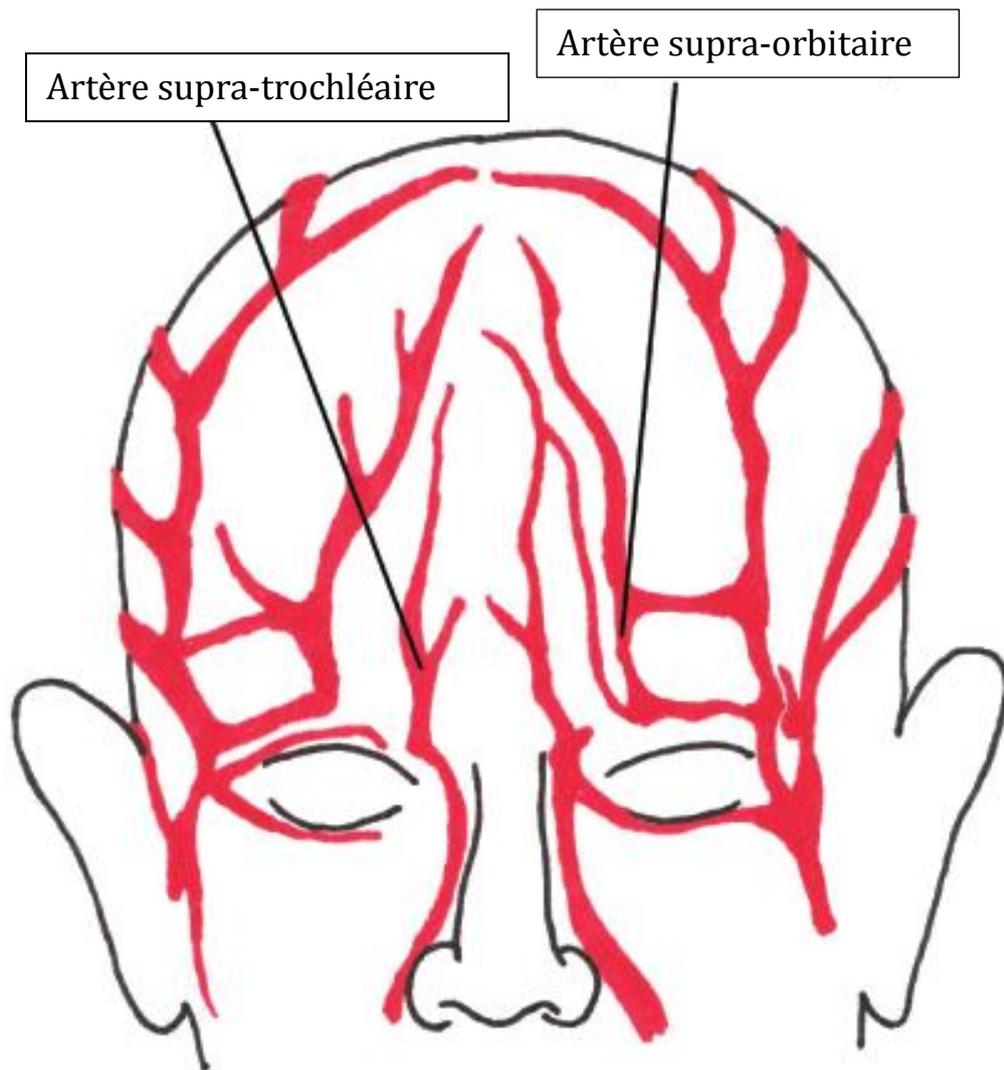


Figure 26: vascularisation de la zone de la glabelle.



Figure 27: nécrose de l'aile du nez gauche après injection d'acide hyaluronique

1.3. Troubles visuels

Tout comme Schanz et al [64] ont rapporté un cas de **nécrose de l'aile du nez** secondaire à l'injection intra-artérielle de Restylane® (fig.27) , certains ont décrits des **baisses d'acuité visuelle**, voire des cécités après injection intra-artérielle accidentelle de produits de comblement. Les embolies parviendraient à la circulation oculaire via le flux rétrograde artériolaire, après l'injection intra-artérielle dans une des branches périphériques de l'artère ophtalmique. Cette embolisation rétrograde est possible du fait des nombreuses anastomoses entre la vascularisation de la face et de l'orbite.

Peter et Mennel [65] rapportent le cas d'un homme de 48 ans, présentant une minute après l'injection de Restylane® au niveau de la glabelle une **hémianopsie inférieure droite**. L'artériographie permettait de visualiser l'embolie au niveau de l'artère temporale supérieure; les caractéristiques de cet embolie le différenciaient d'un embolie calcique (blanc) ou d'embolies de cholestérol (orange). Pour ce patient l'évolution était favorable ; cependant cette observation doit rappeler les risques potentiels de ces injections.

2. REACTIONS SEMI-RETARDEES (S1-S3)

Ces réactions semi-retardées apparaissent de 1 à 3 semaines après le traitement. Elles sont décrites avec les produits dégradables ou lentement dégradables.

2.1. Troubles de la pigmentation

Des hyperpigmentations peuvent apparaître quelques semaines après l'injection et persister jusqu'à 6 mois. Il n'y a pas de phototype préférentiellement atteint. Plusieurs études sur la pigmentation post-injection de produits de comblement, et notamment de l'acide hyaluronique, ont en effet été menées ne retrouvant pas plus de risque d'hyperpigmentation chez les sujets à peau foncée [66]. En 2009, dans une étude sur 279 patients de phototypes foncés (IV-V-VI), seuls 3 ont présentés une hyperpigmentation modérée après injection d'acide hyaluronique [67]. Ceci n'était pas significativement différent des patients de phototypes I à III.

2.2. Infections

Le risque infectieux n'est bien évidemment jamais nul en cas de geste invasif tels que des injections de produits de comblement. De manière générale, on retrouve des surinfections à staphylocoques ou streptocoques. Plus inhabituelles ont été décrites des infections à *Mycobacterium Abscessus*. En octobre 2002, aux Etats-Unis, une vénézuélienne, réalisant illégalement des injections d'AH à son domicile a été condamnée pour une épidémie d'infections à *Mycobacterium Abscessus* chez 7 de ses patientes. Elles présentaient toutes des nodules inflammatoires fluctuants des sites d'injections (visage, fesses) avec identification de *M. abscessus* chez au moins 4 patientes, et des bacilles acido-alcool-résistants chez une d'entre elles. Un traitement par clarithromycine s'avérait efficace. Le mode de contamination n'avait pu être élucidé: l'AH était-il contaminé au moment de la fabrication ? Ou *Mycobacterium Abscessus* était-il inoculé au moment de l'injection réalisée dans de mauvaises conditions ? [68]

3. REACTIONS RETARDEES

Elles surviennent plusieurs semaines ou mois après l'injection du produit de comblement, voire plus tardivement, jusqu'à plusieurs années.

Les complications retardées sont principalement représentées par les granulomes. Ces réactions secondaires vont dépendre, entre autres, de la nature du produit injecté, du volume injecté, de la profondeur ou du site d'injection [69].

Les granulomes peuvent apparaître dans les suites d'injections de tous les types de produits. Ainsi, on en retrouve avec les produits non biodégradables: polyméthylacrylate, hydrogels acryliques, polyacrylamides ou alkymides. Ils sont alors souvent responsables d'importantes séquelles, voire irréversibles, c'est pourquoi il est recommandé de ne plus utiliser ces produits.

On peut cependant, également avoir ce type de complications avec les produits dégradables tels que le collagène, l'acide hyaluronique ou encore l'acide L-poly lactique. Il ne faut donc pas oublier que même si ces produits sont moins à risque, ils ne sont pas exempts de toute imputabilité dans le développement de granulomes du visage.

3.1. Granulomes

3.1.1. Produits dégradables : exemple de l'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est considéré comme d'utilisation relativement sûre avec des effets secondaires (confondus immédiats et retardés) estimés à 0,15% dans une étude sur 144 000 patients (étude rétrospective de 1999 à 2000) [70].

Les complications à type de granulomes sont assez rares avec ces produits, à l'inverse des réactions immédiates que l'on retrouve chez 3 à 5% des patients [71].

Cliniquement, on observe quelques semaines après l'injection des nodules érythémateux, durs, parfois douloureux ou prurigineux. Ils sont répartis en regard des sites d'injections prenant une **disposition linéaire** correspondant au traçage des injections. Ces granulomes peuvent intervenir après la première ou plusieurs injections d'AH. Ghislanzoni et al [71] décrivent un cas de granulomes des rides du visage secondaires à une seule injection de Restylane® (fig. 28).

Lupton et al [72], quant à eux, décrivent l'apparition de granulomes péri-oraux (fig.29) lors d'une troisième série d'injections d'AH chez une patiente n'ayant eu aucune complication auparavant.



Figure 28: granulomes périorbitaires post Restylane®



Figure 29: granulomes péri-oraux après acide hyaluronique

3.1.2. Produits lentement dégradables: exemple du Dermalive®

Les granulomes secondaires aux produits de comblement lentement ou non dégradables ne sont pas rares. Ils peuvent rester cliniquement latents, mais dans certains cas la réaction granulomateuse peut être très intense, et se traduit par des nodules palpables, douloureux, évoluant parfois par poussées.

Le **Dermalive®** est un des produits très fréquemment retrouvé dans les descriptions de granulomes secondaires à des injections. Il s'agit d'un produit de comblement synthétique composé à 60% d'acide hyaluronique et à 40% de particules d'hydrogel acrylique (copolymère d'hydroxy-éthyl-métacrylate [HEMA] et d'éthyl-métacrylate [EMA]). Il est considéré comme un produit dit « semi-permanent ». Sa commercialisation a débuté en 1998.

Sa tolérance était considérée comme bonne avec 1,2‰ effets secondaires [73]. Cependant plusieurs cas identiques à celui de notre patiente ont été décrits. Les délais sont variables, allant de quelques mois à plusieurs années suivant l'injection de Dermalive®. On retrouve par exemple un cas après 4mois [74], un cas intervenant 15 mois après les injections [75], deux autres deux ans plus tard [76] (fig.30). L'aspect histologique permettait à chaque fois de mettre en cause le Dermalive®.

Dans ces granulomes, le non-respect des contre-indications du Dermalive®, ou une technique inappropriée pourraient expliquer en partie leur apparition. Ainsi dans l'étude de Bergeret-Galley, 60% des complications interviendraient en cas de non-respect des règles d'utilisation [73].

Contre-indications	Technique d'injection
Multiples allergies	Lieu : Derme profond
ATCD de traitement de la zone par un autre produit	Injections répétées : 2 à 3
ATCD de pathologie inflammatoire chronique ou auto-immune	Intervalle d'au moins 3 mois
Patient sous immunosuppresseurs	
Patient à risque de cicatrice hypertrophique	

L'hypothèse d'un facteur contact allergique a également été proposée pour expliquer la fréquence des granulomes avec le Dermalive® :

- Thyssen [77] rapporte le cas d'une patiente présentant des lésions nodulaires de la région péri-orale, 2 ans après des injections de Dermalive®. Chez cette patiente, des patch-tests (batterie standard européenne et HEMA, EMA) ont été réalisés et seul le patch-test à l'HEMA s'avérait positif, orientant vers une possible sensibilisation à ce constituant du Dermalive®.

Malheureusement plusieurs données sont manquantes dans cet article: l'éventuelle exposition antérieure à l'HEMA (soins dentaires ?) et l'absence de biopsie réalisée sur les lésions ne permettant pas d'exclure une réaction granulomateuse à corps étranger. Par la suite, la positivité du patch-test à l'HEMA n'a pas été confirmée dans d'autres cas cliniques (patch-test négatif chez une patiente de 66 ans avec de multiples nodules du visage, après injections de Dermalive® et Restylane® [76]).

On suppose également que les caractéristiques physiques du produit joueraient un rôle dans l'apparition des granulomes. Ainsi la surface irrégulière et spiculée des particules de méthacrylate du Dermalive®, serait un facteur étiologique favorisant.

Quoi qu'il en soit, pour ce produit, les nombreuses descriptions de granulomes ont motivé son **retrait du marché en 2007**.

3.1.3. Produits non biodégradables: exemple de l'Artecoll®

Le développement de granulomes existe surtout avec les produits de comblement permanents, dont l'Artecoll® et l'Artefill® sont les chefs de file. En raison de leur taille relativement importante, de leur surface régulière et lisse, et de l'absence de charges électriques, ils ont été initialement considérés comme dépourvus d'effets secondaires à long terme. Cependant des granulomes ont été décrits avec une fréquence variant selon les études de 0,1% [78] à 0,01% [79]. Ces lésions granulomateuses (fig. 31) surviennent typiquement entre 6 et 24 mois après le traitement.

L'Artecoll® est une suspension de particules de polyméthylméthacrylate (PMMA) dans du collagène bovin [79]. Les particules de 30 à 40 μm^3 sont en suspension dans du collagène, qui sert de vecteur pour l'implantation. Dans le derme, chaque microsphère est encapsulée par la suite par le collagène du patient (les microsphères stimulent les fibroblastes pour remplacer le collagène bovin par le propre collagène du patient).

Technique d'injection :

L'Artecoll® doit s'implanter entre le derme et l'hypoderme, sous peine de voir apparaître un blanchiment de la zone en cas d'injection trop superficielle.

L'Artefill® est identique avec cependant des microsphères de PMMA plus petites et moins nombreuses afin de limiter les effets secondaires de ces produits permanents. Il a l'AMM dans le comblement des sillons naso-géniens depuis 2006 aux USA.



Figure 30: granulomes au Dermalive®



Figure 31: granulomes à l'Artecoll®

3.1.4. Histologie

A la différence du siliconome, les granulomes dus aux fillers résorbables, et lentement ou non dégradables sont des granulomes histologiquement plus « classiques ». Ils constituent des nodules bien circonscrits composés, d'histiocytes-macrophages et de cellules géantes (contenant un corps astéroïde intra-cytoplasmique) entourant le corps étranger, associés à un infiltrat lympho-plasmocytaire.

L'identification des produits responsables se fait sur:

- leur couleur,
- leur forme,
- leur taille,
- leur biréfringence en lumière polarisée

Exemples (Annexe 2)

- Acide hyaluronique (Restylane® ou Hylaform®): présence de gouttes irrégulières de substance basophile amorphe (bleu alcian +), entourées de cellules géantes polynucléées et d'histiocytes épithélioïdes dans le derme et le tissu sous-cutané [60] (fig.32)

- Dermalive®: particules polygonales irrégulières, de taille différente, translucides, rose pâle, non biréfringentes ; sur un fond de collagène rosâtre, nécrotique avec réaction à cellules géantes. (fig.33)

- Newfill®: particules de forme irrégulière, lancéolée, de 10 à 30 μ^3 transparentes, biréfringentes en lumière polarisée, entourées de cellules géantes et de lymphocytes (fig.34)

- Artecoll®: petites vacuoles arrondies de même taille et de même forme, comparables à des adipocytes normaux, entourées de cellules géantes (contenant des microsphères translucides non biréfringentes de 30 à 40 μ^3), d'histiocytes vacuolisés, de lymphocytes et d'éosinophiles dans un stroma scléreux lâche. (fig.35)

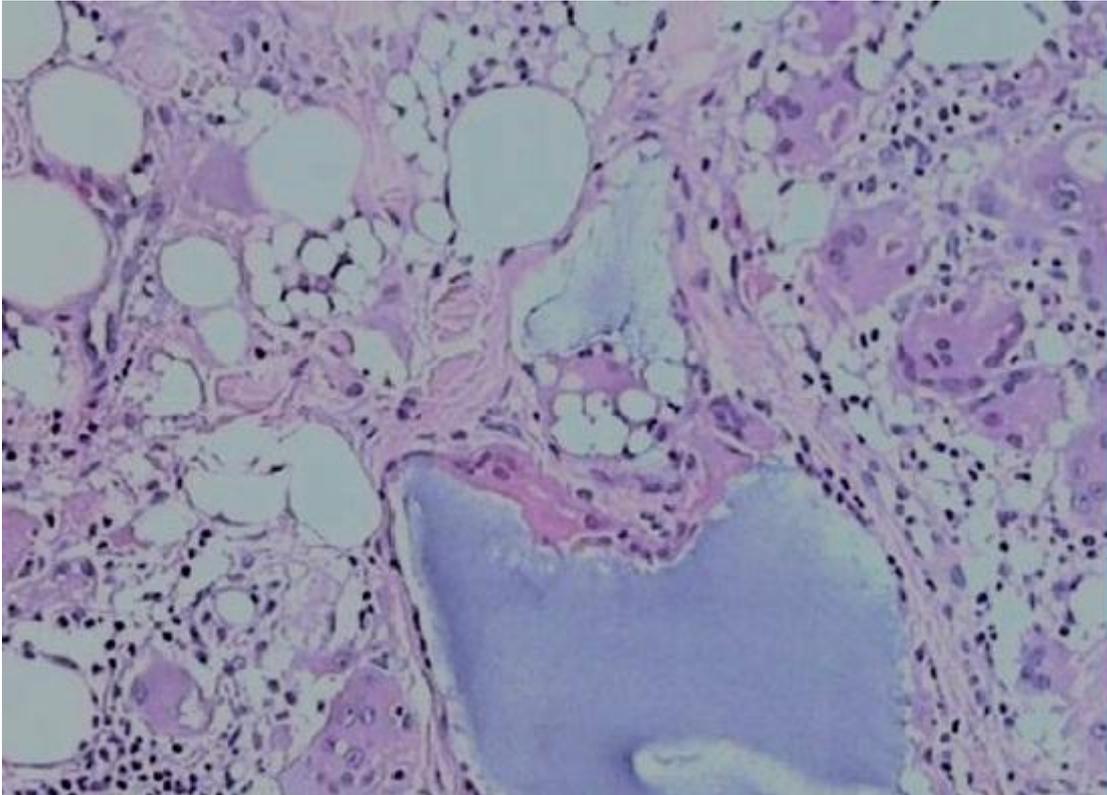


Figure 32*: granulome secondaire à injection d'AH

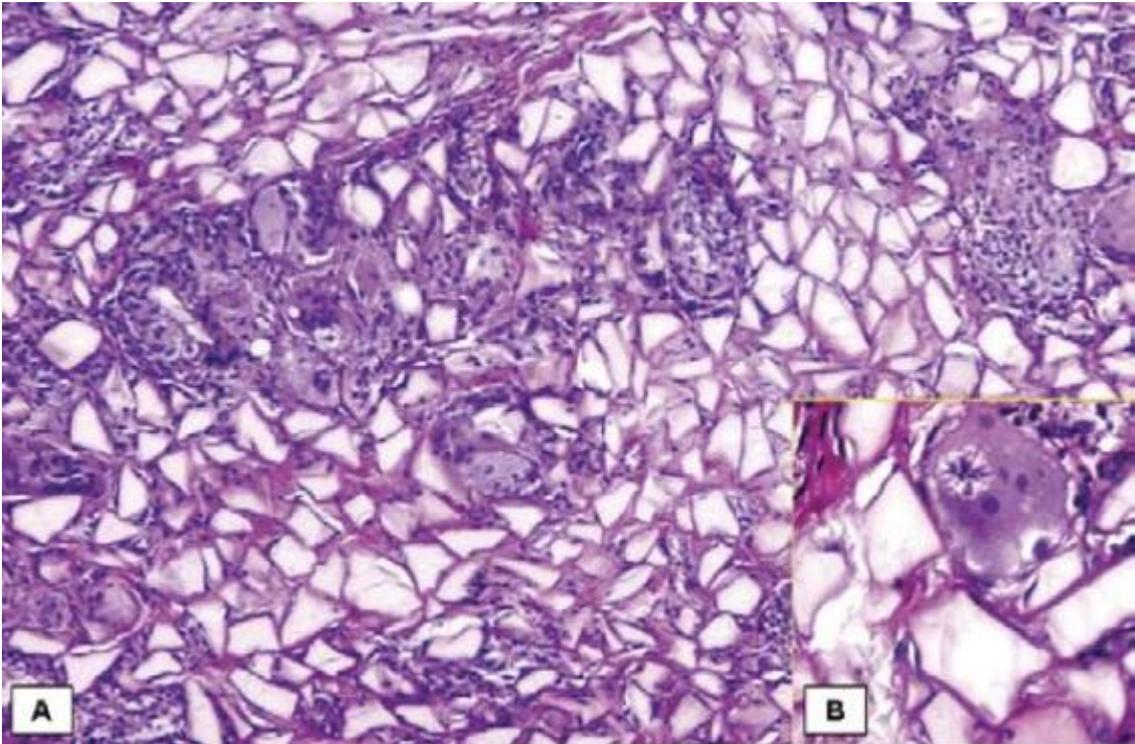


Figure 33*: granulome au Dermalive®

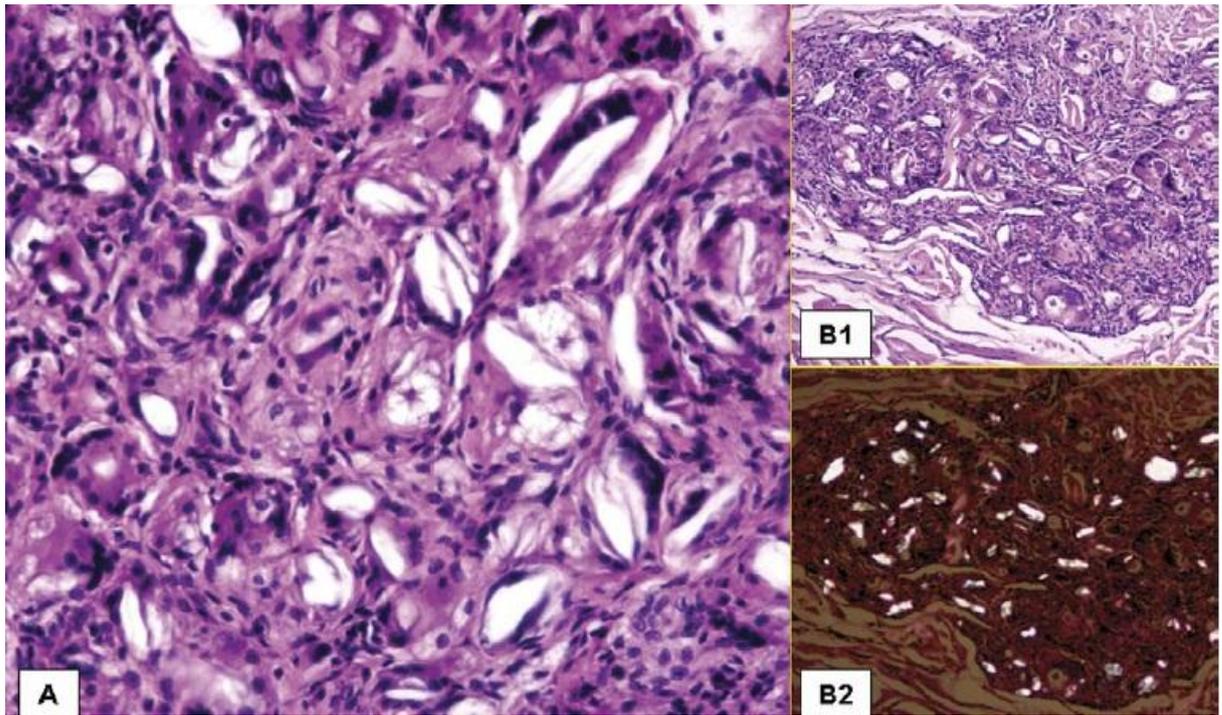


Figure 34*: granulome au New fill®, aspect biréfringent (B2)

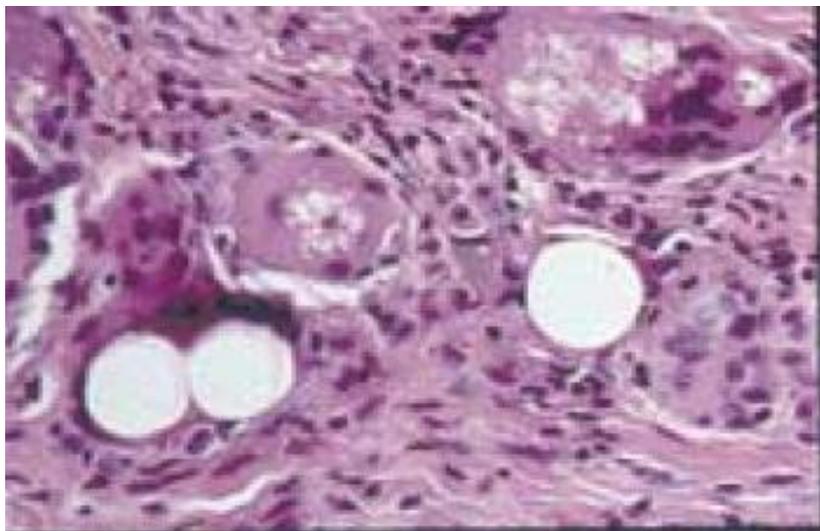


Figure 35*: granulome à l'Artecoll®

* D'après Bui P, Pons-Guiraud A, Kuffer R, Plantier F, Nicolau P. Les produits injectables lentement et non résorbables. *Ann Chir Plast Esthet* 2004;49:486-502

3.2. Autres lésions nodulaires

Des lésions nodulaires sans l'aspect histologique de granulomes ont également été décrites après injection de produit de comblement.

Ces nodules sont différents des nodules pouvant apparaître immédiatement après le traitement du fait d'une mauvaise distribution du produit injecté.

Ont ainsi été décrits des nodules sarcoïdiques chez des patients prédisposés à faire une sarcoïdose. Ainsi Sidwell [80] décrit le cas d'une patiente de 48 ans qui présentait 8 nodules du visage, apparus 5 ans après des injections d'un produit de comblement (non identifié) et 1 an après avoir développé une sarcoïdose pulmonaire. L'examen anatomopathologique fait sur les nodules révélait à la fois, une réaction granulomateuse sarcoïdique (granulome à cellules géantes sans nécrose caséuse) et des granulomes à corps étrangers (matériel rose, Dermalive®?). Sans affirmer le rôle du produit de comblement dans le développement des nodules sarcoïdiques, les auteurs avançaient l'hypothèse que le filler pouvait agir tel un stimulus et favoriser l'apparition de sarcoïdes chez un sujet prédisposé.

De la même manière, le cas d'une femme de 54 ans ayant eu des nodules des sillons naso-géniens 5 mois après injection de Restylane® a été présenté. Cette patiente avait des nodules au visage, traités initialement efficacement. Par la suite les lésions récidivaient aux mêmes localisations, mais également, au niveau des fesses et d'anciennes cicatrices. L'histologie révélait un granulome giganto-cellulaire sans nécrose caséuse, et sans matériel étranger ; les examens complémentaires confirmaient le diagnostic de sarcoïdose. Les auteurs proposaient que le traumatisme cutané minime secondaire aux injections d'AH pouvait être considéré comme une cicatrice, et à ce titre expliquer l'apparition des sarcoïdes à ce niveau (effet pathergique) [81].

4. CAS PARTICULIER DE L'ACIDE HYALURONIQUE

L'acide hyaluronique est une molécule présente dans la matrice extra-cellulaire. Les produits type Hylaform® ou Restylane® sont à base d'AH mais modifié pour lui donner ses propriétés. Si initialement l'AH était considéré comme non immunogène, la description de réactions secondaires à son injection sous-cutanée lance le débat sur son immunogénicité.

4.1. Rôle des impuretés

Les produits injectables contiennent différentes protéines pouvant induire une réponse immunitaire spécifique (collagène, résidu aviaire, bactérie, impureté...). Après injection du produit, ces protéines sont prises en charge par les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes (cellules de Langerhans) et/ou par les macrophages qui vont pouvoir induire chez les patients prédisposés une immunisation avec production de LT spécifiques. Ces LT peuvent alors migrer dans la peau, être activés, et déterminer ainsi une réaction d'hypersensibilité retardée classique.

Des modifications ont été apportées à la fabrication du Restylane® en 1999, afin de diminuer ce taux de protéines associées, cependant bien que les effets indésirables aient diminués, ils persistent, faisant supposer un autre facteur immunogène.

4.2. Acide hyaluronique lui-même antigénique ?

Des auteurs ont évoqué la possibilité pour l'acide hyaluronique d'être lui-même **immunogène**.

- Ainsi, Micheels retrouvait dans son étude des anticorps anti-acide hyaluronique (IgG et IgE), chez 3 patients ayant eu une réaction après traitement par Restylane® et/ou Hylaform® [82]. D'autres études n'ont pas retrouvé ces anticorps et ne supportent pas cette hypothèse [83].
- Wang et al [84], en 2002, évoquaient quant à eux l'hypothèse que les glycosaminoglycanes (dont fait partie l'AH) pourraient agir tels des « super-antigènes » en activant plusieurs voies de réponses immunitaires de part leur possibilité de se lier à la surface de différents types cellulaires.
- Leonhardt [85] présentait un cas de réaction d'hypersensibilité immédiate (angioedème) dans les minutes suivant une injection de Restylane® . Cette réaction d'hypersensibilité immédiate serait favorisée par l'interaction entre l'acide hyaluronique et les mastocytes du patient qui expriment un récepteur spécifique à l'AH (CD44) [86].

Au-delà des impuretés et des techniques de modification, l'acide hyaluronique, bien que composant naturel de la matrice extra-cellulaire, pourrait entraîner une réaction immunitaire spécifique.

Cette théorie relance la discussion sur la nécessité de réaliser des tests intra-dermiques (comme pour le collagène) avant un traitement par AH. La revue de la littérature retrouve peu d'études avec réalisation de tests :

- Lowe et al [87], ont étudié 709 patients, traités par Hylaform® ou Restylane® entre 1996 et 2000. Des tests (injection intradermique) ont été réalisés rétrospectivement chez les 5 patients qui avaient eu des réactions retardées (induration, inflammation, abcès, dans un délai de 6 à 8 semaines). Ces tests étaient considérés positifs chez 4 d'entre eux, au bout de 5 à 7 semaines avec présence de nodules modérément inflammatoires et d'un abcès pour 1 des patients. L'analyse histologique chez 1 des patients retrouvait un infiltrat inflammatoire à prédominance lymphocytaire sans éosinophiles.
- Micheels a également réalisé des tests chez 8 patients qui avaient eu des réactions à type d'œdème, de prurit ou d'érythème post-injection. Les IDR (lectures à 30, 90, 150 minutes) étaient positives chez 5 patients (prurit et érythème).

Pour ces auteurs, des tests à l'AH avant traitement se justifient, comme pour le collagène même si le taux de positivité pour l'AH est plus faible (0,42% versus 3,5%).

En conclusion, le débat demeure encore sur la réalisation de tests cutanés avant injection de produits de comblement. Le faible nombre d'études où des tests sont réalisés ne permet pas actuellement de trancher sur l'utilité de réalisation de ces tests.

4.3. Autres théories

- Pour d'autres auteurs, plus que réellement immunogène, l'acide hyaluronique agirait tel un « adjuvant », en stimulant une réponse inflammatoire de bas grade (avec production d'IL-6 et de TNF α) et en entraînant une activation lymphocytaire T non antigène-dépendante. In vitro l'étude des cellules mononuclées sanguines, stimulées par de l'acide hyaluronique, retrouve ainsi une production accrue d'IFN γ , d'IL-2 et une surexpression des CD25, CD 69 et CD 71[88].
- Enfin, récemment le rôle du « biofilm » dans le développement des réactions tardives aux produits de comblement a été évoqué [89]. En effet, pour certains, la réaction inflammatoire serait la réponse à la présence de bactéries, dans le produit ou introduite au moment du traitement.

Le concept du « **biofilm** » est relativement récent en dermatologie. Le biofilm est une communauté plus ou moins complexe et symbiotique de micro-organismes (bactéries, champignons, algues ou protozoaires), adhérant entre eux et à une surface, et marquée par la sécrétion d'une matrice adhésive et protectrice. Sa formation se décompose en plusieurs phases.

Rappel sur la formation du Biofilm :

1/ Attachement des micro-organismes à une surface, sur laquelle ils se retrouvent piégés avec des cellules (leucocytes) formant des « colonies »

2/ Organisation de ces colonies avec communication entre les cellules et les bactéries sous forme de signaux biochimiques

3/ Croissance de ce biofilm avec modification phénotypique (acquisition de flagelle, synthèse de nouvelles substances) et réorganisation génique

4/ Développement, où le biofilm ne change qu'en forme et taille

L'hypothèse de la participation du biofilm au développement des réactions secondaires retardées à l'injection de fillers, repose sur plusieurs observations:

- Efficacité de l'antibiothérapie sur ces lésions, orientant vers une cause infectieuse [71]; de la même manière parfois inefficacité de la corticothérapie [76].
- Découverte par hybridation in situ de la présence bactérienne dans 7 sur 8 biopsies de lésions nodulaires, post-injection de filler, avec une culture pourtant négative [90].

Cette hypothèse, déjà avancée pour les siliconomes, mérite d'être confirmée par d'autres études et recherches.

5. TRAITEMENTS DES COMPLICATIONS

5.1. Généralités : mesures de prévention

- Eviter les prises médicamenteuses avant l'injection: Anti-inflammatoires non stéroïdiens, antiagrégants plaquettaires, Vitamine C.
- Pas de traitement esthétique avant l'injection de type peeling ou laser.
- Eviter l'alcool, le soleil, le froid avant et après les injections.
- Ne pas injecter en cas de réaction antérieure à un produit de comblement, d'antécédent de pathologie granulomateuse, allergique, infectieuse récidivante (herpès).
- Ne pas mélanger les produits.
- Ne pas injecter de produits dégradables sur des sites injectés par des produits non résorbables.
- Ne plus utiliser de produits non biodégradables (sauf indication exceptionnelle) [60].

5.2. Traitement de l'effet Tyndall

- La chirurgie, pour ôter les particules de filler responsables peut être proposée mais est rarement réalisée ; on lui préfère:
- le laser YAG : Cho et al [91] ont traité une patiente de 44 ans, avec ce type de laser (2 passages, 12 J/cm²). 5 jours après la séance, la coloration bleutée diminuait, pour totalement disparaître en 1 mois.
- Le laser est supposé activer le « turn-over » de l'acide hyaluronique et entraîner sa dissolution plus rapide. Cette hypothèse est renforcé par l'expérience de Hirsch et al [61], montrant que de l'AH dans une boîte de pétri traitée par laser YAG, se rétracte.
- La hyaluronidase a également été proposée. Il s'agit d'une enzyme catabolisant l'AH. Injectée dans les zones atteintes elle permet la disparition de l'acide hyaluronique. Hirsch et al proposent un traitement initial par une injection de 30 UI de hyaluronidase, à réitérer après quelques jours si l'effet n'est pas total [61]. Plus récemment, des doses plus faibles ont été utilisées (5-10 UI), avec une efficacité identique [92].

5.3. Traitement des nécroses

Glaich et al proposent un protocole de prévention et de traitement des nécroses [63]:

- En cas de blanchiment ou de saignement pendant l'injection, il convient de la stopper et de masser la zone en souffrance.
- Application de compresses tièdes sur la zone en souffrance pour favoriser la vasodilatation.
- Application d'une pâte à la nitroglycérine (1 application toutes les 12H).
- L'injection d'héparine de bas poids moléculaire est proposée, sur la base de la description d'un cas où le traitement par Fragmine® (5000 Unité/jour) a permis d'éviter une progression importante de la nécrose après une semaine de traitement [64].
- Si le produit responsable de la nécrose est de l'acide hyaluronique, la hyaluronidase est proposée pour contrer ses effets (75 UI de hyaluronidase). Cette indication fait débat puisqu'elle n'est pas recommandée par tous les auteurs, son efficacité n'étant pas immédiate [62].
- En cas de nécrose constituée, il convient de réaliser des soins locaux adaptés afin de limiter le risque de cicatrices.

Le traitement de ces cicatrices (dermabrasion, injection de corticostéroïdes, laser) n'est pas recommandé avant 3 mois.

5.4. Traitement des granulomes

Le traitement des granulomes dus aux fillers est tout aussi compliqué que celui des siliconomes.

La **corticothérapie locale** est à proposer en première intention. Les dermocorticoïdes n'auront d'effet que si les granulomes sont superficiels. En cas d'atteinte plus profonde, des injections intra-lésionnelles peuvent être réalisées [77].

La chirurgie est à réserver aux granulomes sévères, défigurants.

Les risques de ces thérapeutiques sont représentés par les cicatrices post-chirurgicales, ou l'atrophie cutanée secondaire à la corticothérapie.

En cas de résistance à ces traitements, d'autres ont été proposés (superposables au traitement des siliconomes) mais n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques, et sont à discuter au cas par cas.

5.4.1. *Granulomes au Dermalive®*

Aucun traitement spécifique n'a été proposé dans le cas du Dermalive®. L'efficacité des injections intra-lésionnelles de corticoïdes est variable ; la corticothérapie générale a parfois été essayée [76]. Un traitement par hydroxychloroquine (200 à 400mg/j) a été proposé en association avec des anti-inflammatoires dans une étude, 6 patients sur 15 en tirant bénéfice [93]. Cependant la relative inefficacité de ces traitements motive parfois l'exérèse chirurgicale. Ceci peut être encore insuffisant puisqu'après quelques semaines, on peut voir réapparaître des nodules en périphérie de l'exérèse faisant suspecter une migration possible de particules acryliques au moment de l'intervention.

5.4.2. Exemple des granulomes à l'Artecoll®

- Ils sont parfois sensibles aux injections intra-lésionnelles de Kénacort® [94].
- Un cas d'efficacité du 5-Fluoro-uracile (5-FU) en intra-lésionnel a été rapporté [95].

Une patiente de 62 ans présentant des granulomes péri-oraux 16 mois après l'injection d'Artecoll® était traitée par du 5-FU (50mg/ml) et du triamcinolone (40 mg/ml), à 2 reprises à 1 mois d'intervalle permettant une disparition des lésions à 3 mois.

Le 5-FU est un anti-métabolite, sous-classe des analogues de la pyrimidine. Il agit principalement sur la synthèse d'ADN sous forme de 5-FdUMP (5 fluorodésoxy-uracile monophosphate) en bloquant l'activité de la thymidylate synthétase. De plus, un autre de ses métabolites (le 5-FUTP) a la capacité de s'incorporer dans les divers types d'ARN. La transcription se fera de manière erronée. Ces actions entraîneraient l'inhibition de la prolifération des fibroblastes et de la formation de collagène.

- L'allopurinol a également été proposé dans un cas pour le traitement de multiples granulomes qui ne pouvaient être retirés chirurgicalement du fait de leur nombre, et qui étaient trop profonds pour répondre à la corticothérapie locale [96]. Une patiente de 61 ans présentant des granulomes du front, 6 ans après un traitement de comblement des rides par Artecoll®, a été traitée par allopurinol (200 puis 600mg/j) pendant 6 mois. L'efficacité était remarquable dès 8 semaines (diminution de l'érythème et de la taille). Les nodules n'étaient plus apparents et ne persistait qu'une légère dyschromie au bout des 6 mois.

L'utilisation de l'allopurinol dans cette indication est basée sur son efficacité décrite dans le traitement de sarcoïdose cutanée [97].

L'allopurinol agirait tel un **anti-radical libre**, en inhibant la xanthine oxydase. Les radicaux libres sont supposés jouer un rôle important dans la pathogénèse des granulomes, leur diminution induite par l'allopurinol expliquerait son efficacité dans cette indication.

5.4.3. Granulomes à l'acide hyaluronique

De manière spécifique, en cas de granulome à l'AH, l'utilisation de hyaluronidase est proposée [98].

Précision sur la hyaluronidase : Ce produit n'est plus disponible en France depuis septembre 2001. Son retrait du marché a plusieurs raisons [99]:

- Son coût.
- Initialement d'origine animale, la crainte de l'encéphalopathie spongiforme. Depuis 2005, existe aux Etats-Unis, une forme recombinante (sans risque d'encéphalopathie). Elle n'est pas encore disponible en France.
- Des cas d'allergies immédiates suite à son utilisation. Cette réaction semble due à une réaction de type 1 médiée par des IgE. Des cas d'angioedème secondaire à l'utilisation de la hyaluronidase (anesthésie loco-régionale) dans la chirurgie de la cataracte ont souvent été rapportés dans la littérature. Les prick-tests positifs à la hyaluronidase (et négatifs pour les autres produits utilisés) confirmaient l'allergie [100]. Un cas d'angioedème due à la hyaluronidase a également été décrit en 2008, après son utilisation pour traiter une sur-correction de rides à l'acide hyaluronique [101]. Son utilisation n'est donc pas autorisée pour l'instant en France, et se fait prudemment dans les autres pays où elle est commercialisée.

Le développement des nouveaux produits de comblement et l'engouement des patients et des médecins pour cette nouvelle technologie sont majeurs. Au-delà des constatations d'effets secondaires et de nos réflexions sur la sécurité de l'utilisation de ces produits, on est en droit de se poser également la question de leur finalité ?

IV. ETHIQUE ET NOUVELLE DEMANDE ESTHETIQUE

A. INTRODUCTION

Qu'est-ce que l'éthique ?

L'éthique est définie comme la « science de la morale ». Au-delà de cette définition, elle concerne l'ensemble des règles de conduite permettant de se conformer à la loi du devoir. La réflexion éthique est à la base de la pratique médicale quotidienne.

La dermatologie esthétique pose des questions particulières, de part son caractère **non indispensable** et son développement exponentiel. La dermatologie esthétique met la médecine au centre d'une réflexion entre le devoir de soin du médecin et les désirs et le respect du libre choix des patients. Les progrès scientifiques et technologiques permettent une modification de l'apparence physique ; à cette nouvelle demande, quelle doit être la réponse des spécialistes de la peau ?

L'éthique est alors comprise comme une réflexion pour adapter les principes moraux aux nouvelles situations, induites par ces nouvelles technologies.

Qu'est-ce que l'esthétique ?

Le mot esthétique est dérivé d'un mot grec signifiant la *sensation*. L'esthétique définie étymologiquement est la science du sensible. Ce sens est présent dans la « *Critique de la Raison pure* » de Kant, où l'esthétique est l'étude de la sensibilité ou des sens. Par la suite l'usage a donné au mot une autre signification qui est sans rapport avec l'étymologie, puisque l'esthétique désigne la science du Beau.

Actuellement, dans le langage courant, l'adjectif esthétique est synonyme de **beau**. Comme nom, esthétique est une notion désignant l'ensemble des caractéristiques qui déterminent l'apparence d'une chose ou l'aspect physique du corps humain ; elle désigne souvent la **théorie de la beauté** en général et du sentiment qu'elle fait naître en nous [102].

B. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

Selon les données de l'Afssaps, entre 2003 et 2008, plus de **3 millions** de seringues de produits de comblement ont été vendues en France, soit environ 600 000 seringues par an. Plus de 80 produits de comblement sont actuellement commercialisés par 25 fabricants.

Aux Etats-Unis, le nombre de procédures de comblement a augmenté de 130% de 2005 à 2007.

Le développement, et la grande variété de techniques d'embellissement et de rajeunissement, motivent une demande de plus en plus forte de la population et des professionnels de santé, pour des produits efficaces et sûrs. Les techniques visant à améliorer l'apparence vont des topiques, aux techniques de photo-rajeunissement, lasers, injections sous-cutanées ou à la chirurgie. Ainsi, il existe une véritable inflation de l'offre de produits injectables avec des argumentaires souvent plus proches du **marketing** que de l'information scientifique. Récemment, du fait de la croissance très importante de ce marché et des risques associés à ces dispositifs médicaux (non soumis aux mêmes règles que les médicaments), une campagne d'inspection a été conduite par l'Afssaps, entre 2009 et 2010, sur les sites de 15 fabricants. Ces données seront prochainement publiées.

La demande des patients pour ce type d'actes est donc croissante et intéresse tout particulièrement les dermatologues. Ainsi, un des premiers thèmes de réflexion retenu par le groupe de Dermatologie esthétique et correctrice de la Société Française de Dermatologie groupe était celui d'une charte de qualité des produits de comblement.

C. NATURE DE LA DEMANDE

La demande des patient(e)s concerne la correction des effets du temps ou des imperfections sur le visage. De tout temps l'Homme a cherché à s'embellir, que ce soit par le biais d'appareils ou par le maquillage. Les nouvelles technologies permettent d'aller plus loin dans cette quête, non plus par le camouflage, mais en modifiant les contours et les reliefs mêmes de son visage. Pourquoi aujourd'hui cette demande explose-t-elle ? Quelles sont les conséquences pour le patient et les praticiens injecteurs ? Pourquoi, actuellement, l'apparence de son visage semble-t-elle si importante ?

1. LE VISAGE

Le visage vient du latin « visus », participe passé de « videre » (*ce qui est vu*). L'étymologie même fait référence à l'aspect visible du visage.

Le visage est le reflet des émotions et des sentiments : il est le propre de l'Homme, il est le lieu imaginaire où naît l'existence de l'Homme. Le visage a ainsi une triple dimension :

- **Expressive**, via les mimiques, le regard, les sourires. Il permet de s'exprimer sans parfois nécessiter de communication orale. Ne parle-t-on pas de « rides d'expression » ?
- **Sociale**. La dimension sociale témoigne de l'identité de la personne : l'existence de l'homme ne prend sens que par le biais de la communauté sociale à laquelle il appartient. Une « anomalie », réelle ou ressentie, peut ainsi être à l'origine d'un isolement social et d'une souffrance.
- **Symbolique**. Les mouvements et les formes du visage participent à une symbolique très riche influençant nos rapports avec autrui.

Ainsi, le visage constitue un moyen de communication avec autrui. Pour exemple, au XVIII^{ème} siècle, l'utilisation de mouches par les femmes aristocrates. Ces attributs avaient des significations différentes en fonction de leurs localisations: la majestueuse, sur le front ; la galante, sur la joue ; la coquine, près des lèvres...). A notre époque, et grâce à ces nouvelles techniques de modification ou d'amélioration de l'apparence, que peut bien raconter notre visage ?

Le visage est donc ce que nous donnons à voir en premier à l'autre et ce que nous voyons en premier chez l'autre. Il est le point de départ de la relation avec autrui, qui nous accepte ou nous rejette en fonction de ce qu'il montre. Ce visage, toujours nu, est ainsi **vulnérable** et peut rendre vulnérable le sujet tout entier s'il ne correspond pas à l'image que le sujet souhaite renvoyer à l'autre [103]. Pour lutter contre cette vulnérabilité, ce visage doit correspondre à ce que la société en attend.



« Faut-il peindre ce qu'il y a sur un visage ? Ce qu'il y a dans un visage ? Ou ce qui se cache derrière un visage ? » Pablo Picasso

2. « CULTES » DE LA JEUNESSE ET ASPECTS SOCIOCULTURELS

Comme dit précédemment, l'embellissement de soi n'est pas une préoccupation nouvelle, elle représente un désir humain que l'on retrouve à travers l'Histoire et les différentes cultures.

Par contre, le **culte de la jeunesse et de la beauté stéréotypée**, et la demande grandissante des patients qui en découle, est un phénomène plus moderne [104]. Ainsi, depuis les années 90, si la demande d'une médecine esthétique ne cesse de croître, c'est qu'elle est liée aux nouveaux « standards » de beauté actuels, relayés par les médias et l'industrie cinématographique.

Notre société actuelle, occidentale, est une société de consommation, et qui porte une grande importance à l'apparence physique qui doit correspondre à des critères de beauté et de « normalité ».

La beauté et la santé sont représentées par la jeunesse, garante de la productivité. La personne a une **valeur marchande**, et rester jeune, ou du moins paraître jeune, est un gage de **compétitivité**. Le vieillissement est alors vécu comme une dégradation à retarder, et les rides sont considérées comme des « anomalies » du visage à corriger. Les rides « dévoilent » (malgré nous) ce que l'on cherche à cacher...

La demande esthétique est ainsi conditionnée par l'image de soi normative qu'impose la société de l'image et de la consommation. Elle reflète alors :

- un besoin personnel d'amélioration de l'estime de soi, qui passe par le regard de l'autre qui nous jugera en fonction de ses critères de « normalité » et de beauté.
- un besoin de reconnaissance par l'autre (dans notre société actuelle) de notre statut socioprofessionnel.

D. PLACE DU DERMATOLOGUE

De toute évidence, la demande des patients pour une médecine esthétique est de plus en plus importante, et le dermatologue y est de plus en plus confronté. Actuellement, il n'existe pas de données précises sur la part occupée par la dermatologie esthétique au sein d'une activité de dermatologie libérale.

1. POURQUOI LE DERMATOLOGUE ?

Le dermatologue est **au centre** de cette demande et est jugé par le public comme le plus apte à répondre à la demande esthétique. Quelles sont les raisons de cette situation ?

- La peau, « façade monumentale du corps humain » [105], est à la fois une enveloppe qui protège chacun de nous d'autrui, et une frontière qui sépare le soi du non soi. Elle est également notre interface avec l'extérieur.

Au-delà de ses fonctions physiques, la peau est notre premier **organe de relation** et de **communication** avec autrui. Par conséquent, tout ce qui va toucher à l'apparence et à la peau peut entraver la relation à l'autre.

Le dermatologue va ainsi être constamment confronté à la demande esthétique puisqu'il traite l'organe de l'apparence. En effet, sémantiquement, le dermatologue est le « **scientifique de la peau** » [106]. Il est donc naturel que le patient se tourne vers lui pour traiter ce qu'il juge être des imperfections.

- De plus, pour beaucoup de patients, les produits de comblement représentent la promesse d'une « nouvelle jeunesse », sans les risques de la chirurgie esthétique. Cela renforce la popularité du dermatologue et de ces nouvelles technologies, qui offrent ainsi à chacun la possibilité d'être conforme à l'image idéale qu'il a de lui-même.

2. REPONSE DU DERMATOLOGUE

La différence entre la dermatologie « classique » et la dermatologie esthétique sera de définir une « **belle peau** »... Pour le dermatologue, ce sera une peau saine; pour le patient, il s'agira d'une peau conforme à son idéal. Ainsi ce qui est esthétique ou beau pour le médecin n'est peut-être pas le beau que perçoit le patient. Cette différence d'appréciation peut rendre la relation médecin-patient difficile, voire conflictuelle...

Le dermatologue doit donc répondre à cette demande prudemment, car la satisfaction du patient dépendra de la proximité de sa notion de beau à celle du médecin. Un patient pourra être satisfait d'un résultat jugé moyen par le médecin, ou au contraire être insatisfait d'un bon résultat.

Cette subjectivité impose au praticien d'apporter une **information scientifique** « *claire, loyale et appropriée* » au patient sur les bénéfices escomptés des techniques utilisées [107].

De part sa position de médecin, il doit également offrir une information sur les risques encourus. Il a le devoir d'informer des complications « **fréquentes ou graves normalement prévisibles** ». Dans le domaine de la médecine esthétique, la relation médecin/malade prend une toute autre orientation avec une bascule vers un rapport **spécialiste/client**. Le rapport **bénéfice/risque** doit alors être très élevé, le patient n'étant pas, à proprement parler « malade ». Si la demande du patient doit se respecter, le praticien a cependant la responsabilité de refuser la requête si le ratio n'est pas en faveur du patient.

De même, il est du devoir du médecin, et en l'occurrence du dermatologue, de **rechercher l'origine** de la demande, qui résulte d'un conflit entre la réalité de son image et son idéal. Il peut ainsi refuser cette demande s'il juge que, malgré la correction physique, ce conflit ne pourra être résolu.

Enfin, l'idée que des gestes esthétiques et notamment l'injection de produit de comblement sont anodins demeure encore, et le dermatologue est bien placé pour **alerter** sur la possible dangerosité de ces produits, qu'il soit l'injecteur ou pas. L'utilisation de ces produits nécessite une surveillance et une réglementation; ainsi depuis 1994, les médecins sont dans l'obligation de signaler à la commission de **Matéριο-Vigilance** tout effet secondaire survenu avec ces produits.

2.1. Exemple en Lorraine

Dans l'expérience des professionnels dermatologues lorrains (sur 95 interrogés), qui ne pratiquent pas tous d'injections, on retrouve:

- 1 cas de nécrose de la glabella après injection de Zyplast®
- 3 cas de granulome au Dermalive® (dont 1 cas suspecté car refus de confirmation du type de produit par le médecin praticien non dermatologue)
- 1 cas de granulome au Juvederm®
- Des hématomes péri-buccaux après injections d'acide hyaluronique
- Des granulomes péri-buccaux après injections d'un produit de comblement non identifié
- Des granulomes au New Fill® (injections par un praticien non dermatologue) chez une patiente. Malgré une intervention chirurgicale 8 ans après, des granulomes persistaient sur une cicatrice inflammatoire.

Les effets secondaires des produits de comblement, bien que rares, ne doivent donc pas être négligés de par leur potentiel chronique et défigurant. L'Afssaps parle dans son dernier rapport de 0,1 à 1% de patients traités qui présenteraient des effets indésirables sévères.

Sans tomber dans la condamnation sans appel de ces produits, il convient de respecter les règles de leur bonne utilisation. De nombreuses observations d'effets secondaires graves sont souvent le fait d'une utilisation détournée, dans des mains non expertes voire peu scrupuleuses. La nécessité d'un cadre réglementaire semble indispensable.

Celui-ci fait déjà partie de la loi HPST:

Art. L. 1151-2. – La pratique des actes, procédés, techniques et méthodes à visée esthétique autres que ceux relevant de l'article L. 6322-1 peut, si elle présente des risques sérieux pour la santé des personnes, être soumise à des règles, définies par décret, relatives à la formation et la qualification des professionnels pouvant les mettre en œuvre, à la déclaration des activités exercées et à des conditions techniques de réalisation.

Elle peut également être soumise à des règles de bonnes pratiques de sécurité fixées par arrêté du ministre chargé de la santé.

Ainsi, aujourd'hui tout praticien doit se soumettre aux règles édictées par les autorités de santé, y compris dans le domaine esthétique. Malgré cela, il paraît évident que nous serons encore confrontés à des effets secondaires dramatiques liés à l'utilisation illégale de produits non autorisés (tels que la silicone injectable qui fait parler d'elle depuis 50 ans), ou encore à des nouveaux produits qui se seront développés...

CONCLUSION

La médecine esthétique et le développement de technologies nouvelles dans ce domaine sont actuellement en plein essor. Le dermatologue, « spécialiste de la peau », doit faire face à cette demande, favorisée par les stéréotypes de beauté et de jeunesse qui ne cessent d'être véhiculés par les moyens de communication modernes.

Les produits de comblement représentent une part de marché financière importante. Face à ce nouveau marketing, il convient de rappeler que tout acte médical ou esthétique a des conséquences ; les injections de produits de comblement ne font pas exception.

Nous avons voulu rappeler, au travers des deux observations présentées dans ce travail, les dangers potentiels de ces techniques. Au-delà des complications immédiates peu sévères, rappelons-nous les effets délétères irréversibles, les complications très tardives éventuelles et le risque de décès liés à une utilisation détournée de ces produits, qui reste malheureusement d'actualité...

Les exemples de la **vaseline**, de la **paraffine** et de la **silicone**, doivent nous rester en mémoire pour agir avec recul et discernement vis-à-vis des nombreux nouveaux produits existants.

REFERENCES

- [1] Clark D, Hanke C.W, Swanson N.A. Dermal implants: Safety of products injected for soft tissue augmentation. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:992-8
- [2] Prather C, Jones D. Liquid injectable silicone for soft tissue augmentation. *Dermatol Ther* 2006;19:159-68
- [3] Travis W, Balogh K, Abraham J. Silicone granulomas: report of three cases and review of the literature. *Hum Pathol* 1985;16:19-27
- [4] Werner JP, Legeais JM. Les matériaux pour implants intra-oculaires. *J Fr Ophtalmol* 1999;22:492-501
- [5] Pagot-Mathis V, Benouaich X, Mathis A, Rico-Lattes I, Dumoulin A. Tamponnement interne par huile de silicone lourde (Oxane HD®) dans les décollements de rétine complexes. *J Fr Ophtalmol* 2006;29:137-45
- [6] Bugel H, Pfister C, Sibert L, Cappele O, Khalaf A, Grise P. Les injections intra-urétrales de Macroplastique® dans le traitement de l'incontinence urinaire après chirurgie prostatique. *Prog urol* 1999;9:1068-76
- [7] Choo MS, Hong B, Ji HY et al. Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux with Polydimethylsiloxane in Adult Women. *Eur Urol* 2004;45:787-9
- [8] Field L. Injectable silicone for painful interdigital neurovascular clavi and verrucae. *Dermatol Surg* 2006;32:1535
- [9] Balkin SW. Treatment of painful scars on soles and digits with injections of fluid silicone. *J Dermatol Surg Oncol* 1977;3:612-4
- [10] Barnett JG, Barnett CR. Treatment of acne scars with liquid silicone injections: 30-year perspective. *Dermatol Surg* 2005;31:1542-9
- [11] Wassermann R, Greenwald D. Debilitating silicone granuloma of the penis and scrotum. *Ann Plast Surg* 1995;35:505-10
- [12] Jones D, Carruthers A, Orentreich D et al. Highly purified 1000-cst silicone oil for treatment of Human Immunodeficiency Virus-Associated facial lipoatrophy: An open pilot trial. *Dermatol Surg* 2004;30:1279-86
- [13] Hexsel DM, Hexsel CL, Iyengar V. Liquid injectable silicone: History, mechanism of action, indications, technique, and complications. *Semin Cutan Med Surg* 2003;22:107-14
- [14] Winer LH, Sternberg TH, Lehman R, Ashley FL. Tissue reactions to injected silicone liquids. A report of three cases. *Arch Dermatol* 1964;90:588-93
- [15] Boui M, Vignes S, Kervilher E. Cas pour diagnostic. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:339-40

- [16] Mastruserio N, Pesqueira M, Cobb M. Severe granulomatous reaction and facial ulceration occurring after subcutaneous silicone injection. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:849-52
- [17] Schmidt-Westhausen AM, Frege J, Reichart A. Abscess formation after lip augmentation with silicone: case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:198-200
- [18] Bigata X, Ribera M, Bielsa I, Ferrandiz C. Adverse granulomatous reaction after cosmetic dermal silicone injection. *Dermatol Surg* 2001;27:198-200
- [19] Rae V, Pardo R, Blackwelder P, Falanga V. Leg ulcers following subcutaneous injection of a liquid silicone preparation. *Arch Dermatol* 1989;125:670-3
- [20] Granick M, Solomon M, Mosely L, McGrath M. Devastating granulomata of the lower extremities resulting from cosmetic injection of adulterated liquid silicone. *Plast Reconstr Surg* 1994;94:536-9
- [21] Gaber Y. Secondary lymphoedema of the lower leg as an unusual side-effect of a liquid silicone injection in the hips and buttocks. *Dermatology* 2004;208:342-4
- [22] Nicolet G, Rouleau C, Flandrin A, Giacalone PL. Un cas de siliconome thoracique mimant une tumeur du muscle petit pectoral. *Ann Chir Plast Esthet* 2010;55:249-51
- [23] Sagi L, Baum S, Lyakhovitsky A, Barzilai A et al. Silicone breast implant rupture presenting as bilateral leg nodules. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:99-101
- [24] Jeng CJ, Ko ML, Wang TH, Huang SH. Vulvar siliconoma migrating from injected silicone breast augmentation. *Br J Obstetrics Gynaecology* 2005;112:1659-60
- [25] Dragu A, Theegarten D, Bach AD et al. Intrapulmonary and cutaneous siliconomas after silent silicone breast implant failure. *Breast J* 2009;15:496-9
- [26] Mustacchio V, Cabibi D, Minervini M, Barresi E, Amato S. A diagnostic trap for the dermatopathologist: granulomatous reactions from cutaneous microimplants for cosmetic purpose. *J Cutan Pathol* 2007;74:281-3
- [27] Mason J, Apisarntharanax P. Migratory silicone granuloma. *Arch Dermatol* 1981;117:366-7
- [28] Maly A, Regev E, Meir K, Maly B. Tissue reaction to liquid silicone stimulating low-grade liposarcoma following lip augmentation. *J Oral Pathol Med* 2004;33:314-6
- [29] Michaels B, Michaels J, Mobini N. Prominent lymphoid infiltrate with a pseudolymphoma-like morphology: a new histological finding of injectable liquid silicone. *J Cutan Pathol* 2009;36:1224-26
- [30] Naoum C, Dasiou-Plakida D, Pantelikadi K, Dara C, Chrisanthakis D, Perissios A. A histological and immunohistochemical study of medical-grade fluid silicone. *Dermatol Surg* 1988;24:867-70
- [31] Morhenn V, Lemperle G, Gallo R. Phagocytosis of different particulate dermal filler substances by human macrophages and skin cells. *Dermatol Surg* 2002;28:484-90

- [32] Altmeyer M, Anderson L, Wang A. Silicone migration and granuloma formation. *J Cosmet Dermatol* 2009;8:92-7
- [33] Duffy D. The silicone conundrum: a battle of anecdotes. *Dermatol Surg* 2002;28:590-5
- [34] Jansen T, Kossmann E, Plewig G. Silikonome, ein interdisziplinäres problem. *Hautarzt* 1993;44:636-43
- [35] Senet P, Bachelez H, Ollivaud L, Vignon-Pennamen D, Dubertret L. Minocycline for the treatment of cutaneous silicone granulomas. *Br J Dermatol* 2003;140:985-7
- [36] Arin M, Bäte J, Krieg T, Hunzelmann N. Silicone granuloma of the face treated with minocycline. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:53-6
- [37] Baumann L, Halem M. Lip silicone granulomatous foreign body reaction treated with Aldara *Dermatol Surg* 2003;29:429-32
- [38] Pasternack F, Fox L, Engler D. Silicone granulomas treated with etanercept. *Arch Dermatol* 2005;141:13-5
- [39] Rapaport M. Silicone granulomas treated with etanercept. *Arch Dermatol* 2009;141:1171
- [40] Vilde F, Arkwright S, Galliot M, Galle P, Labrousse J, Lissac J. Pneumopathie mortelle liée à l'injection sous-cutanée de silicone liquide dans les parties molles. *Ann Pathol* 1983;4:307-12
- [41] Chastre J, Brun P, Soler P et al. Acute and latent pneumonitis after subcutaneous injections of silicone in transexual men. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:236-40
- [42] Schmid A, Tzur A, Leshko L, Krieger B. Silicone embolism syndrome. *Chest* 2005;127:2276-81
- [43] Clark R, Cantrell F, Pacal A, Chen W, Betten D. Subcutaneous silicone injection leading to multi-system organ failure. *Clin Toxicol* 2008;46:834-7
- [44] Hunt J, Farthing M, Baker L, Crocker P, Levison D. Silicone in the liver: possible late effects. *Gut* 1989;30:239-42
- [45] Ellenbogen R, Ellenbogen R, Rubin L. Injectable fluid silicone therapy. Human morbidity and mortality. *JAMA* 1975;234:308-9
- [46] Miyoshi K, Miyaoka T, Kobayashi Y, Itakura T, Nishijo K. Hypergammaglobulinemia by prolonged adjuvanticity in man: disorders developed after augmentation mammoplasty. *Jpn Med J* 1964;2122:9-14
- [47] Chaouat Y, Chaouat D, Faures-Quenet B. Le syndrome de Cléopâtre, une nouvelle pathologie auto-immunitaire? *Rev Rhum* 1986;53:485-8
- [48] Mainetti C, Adatto M, Saurat JH. Le syndrome Cléopâtre (« Human Adjuvant Disease »). *Med et Hyg* 1992;50:649-52

- [49] Granel B, Serratrice J, Gaudy C et al. Localized morphea after silicone-gel-filled breast implant. *Dermatology* 2001;202:143-4
- [50] Sahn E, Silver RM, Maize JC. Scleroderma following augmentation mammoplasty. Report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol* 1990;126:1220-2
- [51] Di Lorenzo G, Mansueto P, Melluso M et al. Morphea after silicone gel breast implantation for cosmetic reasons in an HLA-B8, DR3 positive woman. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;112:93-5
- [52] Lloret P, España A, Leache A et al. Successful treatment of granulomatous reactions secondary to injection of esthetic implants. *Dermatol Surg* 2005;31:486-90
- [53] Janowsky E, Kupper L, Hulka B. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 2000;342:781-90
- [54] Sanchez-Guerrero J, Colditz G, Karlson E, Hunter D, Speizer F, Liang M. Silicone breast implants and the risk of connective-tissue disease and symptoms. *N Engl J Med* 1995;332:1666-70
- [55] Klein A, Elson M. The history of substances for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2000;26:1096-1105
- [56] Glicenstein J. Les premiers « fillers », vaseline et paraffine. Du miracle à la catastrophe. *Ann Chir Plast* 2007;52:157-61
- [57] Smith K. Reversible vs nonreversible fillers in facial aesthetics: concerns and considerations. *Dermatology* 2008;14:1-12
- [58] Bui P, Pons-Guiraud A, Kuffer R, Plantier F, Nicolau P. Les produits injectables lentement et non résorbables. *Ann Chir Plast Esthet* 2004;49:486-502
- [59] Fezza JP. Nonsurgical treatment of cicatricial ectropion with hyaluronic acid filler. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:1009-14
- [60] Pons-Guiraud A. Complications des produits de comblement injectables. *Ann DermatolVenereol* 2008;135:171-4
- [61] Hirsch R, Narurkar V, Carruthers J. Management of injected hyaluronic acid induced Tyndall effects. *Lasers Surg Med* 2006;38:202-4
- [62] Narins RS, Jewell M, Rubin M, Cohen J, Strobos J. Clinical conference: management of rare events following dermal fillers-focal necrosis and angry red bumps. *Dermatol Surg* 2006;32:426-34
- [63] Glaich AS, Cohen JL, Goldberg LH. Injection necrosis of the glabella: protocol for prevention and treatment after use of dermal fillers. *Dermatol Surg* 2006;32:276-81
- [64] Schanz S, Schippert W, Ulmer A, Rassner G, Fierlbeck G. Arterial embolization caused by injection of hyaluronic acid (Restylane®). *Br J Dermatol* 2002;146:928-9

- [65] Peter S, Mennel S. Retinal branch artery occlusion following injection of hyaluronic acid (Restylane®). *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:363-4
- [66] Odunze M, Cohn A, Few JW. Restylane and people of color. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:2011-6
- [67] Grimes PE, Thomas JA, Murphy DK. Safety and effectiveness of hyaluronic acid fillers in skin of color. *J Cosmet Dermatol* 2009;8:162-8
- [68] Toy B, Frank PJ. Outbreak of Mycobacterium Abscessus infection after soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2003;29:971-3
- [69] Van Dam D, Van Der Lei B, Cromheecke M. Statements on the safety of permanent soft tissue fillers in Europe. *Aesth Plast Surg* 2009;33:479-81
- [70] Friedman PM, Mafong EA, Kauvar AN, Geronemus RG. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2002 Jun;28:491-4
- [71] Ghislanzoni M, Bianchi F, Barbareschi M, Alessi E. Cutaneous granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid gel. *Br J Dermatol* 2006;154:755-8
- [72] Lupton J, Alster T. Cutaneous hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid gel. *Dermatol Surg* 2000;26:135-7
- [73] Bergeret-Galley C, Latouche X, Illouz YG. The value of a new filler material in corrective and cosmetic surgery. *Aesthetic Plast Surg* 2001;25:249-55
- [74] Sidwell RU, Dhillon AP, Butlert PEM, Rustin MHA. Localized granulomatous reaction to a semi-permanent hyaluronic acid and acrylic hydrogel cosmetic filler. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:630-2
- [75] Gonzales-Vela C, Armesto S, Gonzales-Lopez M, Fernandez-Llaca JH, Val-Bernal JF. Perioral granulomatous reaction to Dermalive. *Dermatol Surg* 2008;34:986-8
- [76] Angus JE, Affleck AG, Leach IH, Millard IG. Two cases of delayed granulomatous reactions to the cosmetic filler Dermalive®, a hyaluronic acid and acrylic hydrogel. *Br J Dermatol* 2006;154:1074-108
- [77] Tyssen JP, Menné T. Allergic reaction to hydroxyethyl-methacrylate following intradermal filler injection. *Contact Dermatitis* 2005;52:341-2
- [78] Rongioletti F. Complications granulomateuses des techniques de comblement. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:S59-S65
- [79] Lemperle G, Romano JJ, Busso M. Soft tissue augmentation with Artecoll: 10-year history, indications, techniques, and complications. *Dermatol Surg* 2003;29:573-87
- [80] Sidwell RU, Johnson NM, Francis N, Bunker CB. Cutaneous sarcoidal granulomas developing after facial cosmetic filler in a patient with newly diagnosed systemic sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:208-11

- [81] Dal Sacco D, Cozzani E, Parodi A, Rebora A. Scar sarcoidosis after hyaluronic acid injection. *Int J Dermatol* 2005;44:411-2
- [82] Micheels P. Human anti-hyaluronic acid antibodies: is it possible? *Dermatol Surg* 2001;27:185-91
- [83] Hamilton RG, Strobos J, Adkinson NF. Immunogenicity studies of cosmetically administered nonanimal-stabilized hyaluronic acid particles. *Dermatol Surg* 2007;33:176-85
- [84] Wang JY, Roehrl MH. Glycosaminoglycans are a potential cause of rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;29:14362-7
- [85] Leonhardt JM, Lawrence N, Narins RS. Angioedema acute hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid. *Dermatol Surg* 2005;31:577-9
- [86] Fukui M, Whittlessey K, Metcalfe DD, Dasty J. Human mast cells express the hyaluronic acid-binding isoform of CD44 and adhere to hyaluronic acid. *Clin Immunol* 2000;94:173-178
- [87] Lowe N.J, Maxwell A, Lowe P, Duick M, Shah K. Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:930-3
- [88] Alijotas-Reig J, Hindié M, Kandhaya-Pillai R, Miro-Mur F. Bioengineered hyaluronic acid elicited a nonantigenic T cell activation: implications from cosmetic medicine and surgery to nanomedicine. *J Biomed Mater Res* 2010
- [89] Sadashivaiah AB, Mysore V. Biofilms: Their role in dermal fillers. *J Cutan Aesthet Surg* 2010;3:20-2
- [90] Bjarnsholt T, Tolker-Nielsen T, Givskov M, Janssen M, Christensen LH. Detection of bacteria by fluorescence in situ hybridization in culture-negative soft tissue filler lesions. *Dermatol Surg* 2009;35:1620-4
- [91] Cho SB, Lee SJ, Kang JM, Kim YK, Ryu DJ, Lee JH. Effective treatment of a injected hyaluronic acid-induced Tyndall effect with a 1064-nm Q-switched Nd: YAG laser. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:621-38
- [92] Menon H, Thomas M, D'Silva J. Low dose of hyaluronidase to treat over correction by HA filler-A case report. *Plast Reconstr Surg* 2010;63:416-7
- [93] Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez V. Delayed immune-mediated adverse effects related to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: clinical findings, long-term follow-up and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:150-61
- [94] Alcalay J, Alcalay R, Gat A, Yorav S. Late-onset granulomatous reaction to Artecoll®. *Dermatol Surg* 2003;29:859-62
- [95] Conejo J, Guirado S, Munoz M. Adverse granulomatous reaction to artecoll treated by intralesional 5-Fluorouracil and triamcinolone injections. *Dermatol Surg* 2006;32:1079-82

- [96] Reisberger EM, Landthaler M, Wiest L, Schröder J, Stolz W. Foreign body granulomas caused by polymethylmethacrylate microspheres: successful treatment with allopurinol. *Arch Dermatol* 2003;139:17-20
- [97] Pollock JL. Sarcoidosis responding to allopurinol. *Arch Dermatol* 1980;116:273-4
- [98] Brody HJ. Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement. *Dermatol Surg* 2005;31:893-7
- [99] Etesse B, Beaudroit L, Deleuze M, Nouvellon E, Ripart J. Hyaluronidase: plaidoyer pour un retour. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:658-65
- [100] Eberhart AH, Weiler CR, Erie JC. Angioedema related to the use of hyaluronidase in cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2004;138:142-3
- [101] Andre P, Fléchet ML. Angioedema after ovine hyaluronidase injection for treating hyaluronic acid overcorrection. *J Cosmet Dermatol* 2008;7:136-8
- [102] Chavoïn JP. Chirurgie esthétique et éthique. *Ann Chir Plast Esthet* 2003;48:273-8
- [103] Penso-Assathiany D, Cribier B, Petit A, Wolkenstein P, Consoli S. Prendre des risques pour ces maladies qui empêchent de vivre: l'exemple des dermatoses du visage. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:72-7
- [104] Grognard C. Ethique et dermatologie esthétique. *EMC Cosmétologie et Dermatologie esthétique* 2002;50 270 F10
- [105] Dermatologie et infections sexuellement transmissible. JH Saurat. 5^{ème} édition.
- [106] Gassia V, Grognard C, Michaud T. La consultation esthétique au sein de l'activité du dermatologue. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136:S390-2
- [107] Beylot C. Le cadre légal en dermatologie esthétique et correctrice. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136:S386-9

ANNEXES

ANNEXE 1:

Communiqué de presse le l'Afssaps du 30/03/2010

Une augmentation du nombre d'incidents de ruptures de prothèses mammaires pré remplies de gel de silicone fabriquées par la société Poly Implant Prothèse a conduit l'Afssaps à effectuer une inspection dans les locaux de cette société. Les éléments recueillis mettent en évidence l'utilisation d'un gel de silicone différent de celui qui avait été déclaré lors de la mise sur le marché. L'Afssaps a pris une décision de suspension de la mise sur le marché et de l'utilisation des implants mammaires pré remplis de gel de silicone fabriqués par la société Poly Implant Prothèse, assortie d'un retrait des produits. L'Afssaps recommande aux femmes implantées avec ces prothèses mammaires de consulter leur chirurgien afin qu'il les examine et qu'il leur prescrive la réalisation d'une échographie annuelle (ou d'un examen adapté le cas échéant). Un n° vert (0800 636 636) est également mis à leur disposition. Les chirurgiens qui ont implanté ces prothèses sont informés directement par l'Agence, et il leur est demandé de porter ces informations à la connaissance des femmes concernées.

L'Afssaps a relevé dans le cadre du dispositif de matériovigilance des ruptures de l'enveloppe de ces implants, à une fréquence plus élevée que pour les autres implants mammaires contenant des gels de silicone présents sur le marché. A la suite de ces signalements, l'Afssaps a conduit une inspection dans les locaux de la société Poly Implant Prothèse. Les éléments recueillis sur le site de fabrication ont montré que cette société utilise, pour ses implants mammaires pré-remplis de gel de silicone, un gel différent de celui qui avait été déclaré dans les dossiers de conception et de fabrication du produit. L'Afssaps a pris, sur le site de production, une mesure conservatoire de consignation des implants mammaires contenant le gel de silicone qui ne correspond pas aux mentions figurant dans le dossier de fabrication. Elle a ensuite pris une décision de suspension de mise sur le marché et d'utilisation des implants mammaires pré remplis de gel de silicone fabriqués par la société Poly Implant Prothèse, assortie d'un retrait des produits.

Depuis 2001, date de réintroduction des implants en gel de silicone, environ 30 000 femmes ont été implantées avec des prothèses PIP remplies de gel de silicone sur environ 500 000 femmes porteuses d'implants mammaires en France tous fabricants confondus.

En l'état des données disponibles, l'Afssaps n'a pas relevé de complications différentes de celles qui sont habituellement rencontrées avec d'autres implants mammaires pré-remplis de gels de silicone. Seule une fréquence plus élevée de ruptures et de réactions inflammatoires locales a été observée avec les prothèses de la société Poly Implant Prothèse. Il n'existe pas de signes avant-coureurs permettant à la femme concernée de savoir qu'une prothèse va se rompre. Les ruptures de prothèses mammaires sont un risque connu mais non prévisible. Il est donc important que toute femme porteuse d'implants mammaires respecte le suivi médical régulier qui lui a été recommandé après son intervention.

ANNEXE 2 :

HISTOLOGIE DES GRANULOMES AUX DIFFERENTS PRODUITS DE COMPLEMENT

Type	Caractéristiques communes	Sous-types	Corps étranger (CE)	Produit de comblement
Granulome à corps étranger « classique »	Cellules géantes prédominantes	Type 1	Multiples vacuoles arrondies de taille identique, contenant des microsphères translucides non biréfringentes	Artecoll®/ Arteplast®
	Corps astéroïdes	Type 2	Amas de petites particules translucides, rosées et polygonales, de taille et de forme irrégulières	Dermalive®
	Fibrose	Type 3	Multiples petites particules translucides biréfringentes, de taille et de forme irrégulières, parfois spiculées	New-Fill®
	Infiltrat lymphocytaire	Type 4	Petits espaces kystiques contenant des particules étrangères translucides, non biréfringentes et à contours dentelés	Bioplastique®
Granulome kystique et macrophagique	Microkystes extracellulaires +/- nombreux sur un fond de macrophages vacuolisés		Le silicone liquide est dissout et éliminé au cours du processus de conservation des lames, par conséquent les microkystes et vacuoles semblent vides	Silicone liquide

VU

NANCY, le 18 septembre 2010
Le Président de Thèse

Professeur J.L. SCHMUTZ

NANCY, le 23 septembre 2010
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation,

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 30 septembre 2010

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RESUME DE LA THESE

La médecine esthétique connaît un véritable engouement de la part des patients, désireux de profiter de techniques de rajeunissement sans prendre les risques de la chirurgie.

Ces techniques ne sont néanmoins pas dénuées de complications. Nous en présentons dans ce travail, deux exemples: une patiente développant des ulcères des membres inférieurs, 20 ans après des injections de silicone dans les jambes; et une patiente présentant des granulomes du visage, 5 ans après un traitement par un produit de comblement, le Dermalive®.

Les silicones sont apparus dans le domaine médico-chirurgical à partir des années 40. La forme liquide a rapidement été illégalement utilisée à des fins esthétiques et des complications de cette utilisation sont vite apparues: réactions inflammatoires intenses, formation de granulomes ou «*siliconomes*», complications viscérales secondaires à la migration du silicone, décès par embolie de particules de silicone, maladies auto-immunes (MAI). Bien que l'imputabilité de la silicone n'ait jamais été prouvée dans ces connectivites, elle fut cependant interdite dans la fabrication des prothèses mammaires de 1995 à 2001. Elle est toujours interdite de nos jours en tant que produit de comblement à visée esthétique.

D'autres matériaux sont utilisés comme produit de comblement et envahissent ce marché lucratif qu'est l'esthétique. Ces produits ne sont pas non plus dépourvus de complications et on retrouve des infections, des nécroses, des dyschromies et également des granulomes secondaires à leur utilisation. Une mauvaise technique d'injection et l'utilisation de produits dits non dégradables sont souvent en cause dans la survenue de ces complications.

Étant le spécialiste de l'organe peau, le dermatologue est le témoin privilégié de ces complications et est un acteur essentiel dans leur prise en charge. Il doit profiter de sa position pour informer le patient des risques potentiels de ces nouvelles techniques.

TITRE EN ANGLAIS

Two cases of complications after silicone and fillers injections.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2010

MOTS-CLEFS : Silicone, siliconomes, produits de comblement, granulomes

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR:

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY-1
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRES LES NANCY Cedex