



**HAL**  
open science

# Acide hyaluronique une molécule primitive: intérêts et emplois en pharmacie d'officine

Laura Laluque

► **To cite this version:**

Laura Laluque. Acide hyaluronique une molécule primitive: intérêts et emplois en pharmacie d'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03095496

**HAL Id: dumas-03095496**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03095496v1>**

Submitted on 4 Jan 2021

**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.

Thèse pour l'obtention du  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
Présentée et soutenue publiquement par  
Laura LALUQUE

Le 16 décembre 2020 à Bordeaux

L'ACIDE HYALURONIQUE UNE MOLÉCULE PRIMITIVE :  
INTÉRÊTS ET EMPLOIS EN PHARMACIE D'OFFICINE

Directeur de thèse  
Madame Isabelle PASSAGNE

Jury

Dr I. BAUDRIMONT, Maitre de Conférences, HDR	Président du Jury
Dr I. PASSAGNE, Maitre de Conférences	Membre du Jury
Dr K. SIMON-LACOSTE, Docteur en pharmacie	Membre du Jury

## REMERCIEMENTS

---

À Madame Isabelle Baudrimont,  
Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse

À Madame Isabelle Passagne,  
Merci d'avoir accepté d'être mon maître de thèse, je vous remercie aussi pour votre implication, votre disponibilité et pour le temps consacré à l'élaboration de ma thèse. Merci également pour vos conseils et vos encouragements qui ont toujours été pertinents et bienveillants.

À Madame Karine, Simon-Lacoste,  
Je vous remercie de m'avoir accueilli pour réaliser mon stage de fin d'étude dans votre officine, de m'avoir fait découvrir le travail de pharmacien d'officine, de m'avoir conseillé tout au long de mon stage et merci pour votre bienveillance à mon égard. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

À ma maman,  
Merci pour avoir été un véritable pilier durant toutes ces années, pour ton écoute, tes conseils, pour m'avoir reboosté quand j'en avais besoin. Merci de m'avoir montré la voie sans jamais me mettre la pression, de ta patience et de ton aide au quotidien et d'avoir toujours cru en moi. Merci de me laisser voir la fierté dans tes yeux et rien que pour ça je ne regrette rien.

À mon papa,  
Merci de m'avoir soutenu, de m'avoir réconforté et de m'avoir dit plusieurs fois de relâcher quand j'en avais besoin. Merci d'être toujours là pour moi.

À Yo,  
Merci d'avoir su t'adapter à mon rythme infernal, d'avoir su me faire rire pendant ces années pas toujours faciles, pour ta bienveillance envers moi. Sans oublier nos repas au Noailles...

À ma famille,  
Merci pour vos encouragements et votre soutien tout au long de ces années d'études.

À la Team la Well,  
Merci d'avoir été là, de m'avoir permis de me changer les idées et pour votre soutien durant ces années et pas que... A nos soirées, nos rigolades, nos beaux moments. A notre belle amitié qui j'espère durera encore des années, ne changez rien les chats.

À mes copines de fac,  
Merci, Coralie pour notre entraide durant ces longues années d'études, pour avoir été là tout simplement à chaque fois que j'en avais besoin. Merci, Manon pour avoir été le binôme le plus complémentaire possible, pour ta bonne humeur et nos bons moments. Et à tous les autres que j'ai eu le plaisir de rencontrer durant ces 6 années d'études.

À toutes les autres personnes,  
Qui ont participé de près ou de long à mes années d'études et à toutes celles que j'aurai pu oublier

# TABLE DES MATIERES

---

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
<b>I. L'acide hyaluronique</b> .....	<b>10</b>
<b>A. Synthèse et propriétés de l'acide hyaluronique</b> .....	<b>10</b>
1. Découverte.....	10
2. Structure chimique.....	10
3. Propriétés Physico-chimiques .....	11
4. Rôles fonctionnels.....	13
a) Rôle structurel .....	13
b) Rôle régulateur.....	14
5. Biosynthèse de l'acide hyaluronique.....	20
6. Catabolisme de l'acide hyaluronique intrinsèque.....	22
7. Fabrication de l'acide hyaluronique pharmaceutique .....	23
8. Répartition dans l'organisme .....	24
<b>B. Aspect réglementaire</b> .....	<b>24</b>
1. Les dispositifs médicaux.....	25
a) Définition .....	25
b) Mise sur le marché .....	25
c) Surveillance .....	26
2. Les médicaments.....	26
a) Définition .....	26
b) Mise sur le marché .....	26
c) Surveillance .....	27
3. Les cosmétiques .....	28
a) Définition .....	28
b) Mise sur le marché .....	28
c) Surveillance .....	29
<b>II. L'acide hyaluronique, un agent lubrifiant</b> .....	<b>29</b>
<b>A. L'Acide hyaluronique utilisé comme substitut lacrymal</b> .....	<b>30</b>
1. Syndrome des yeux secs.....	30
a) Physiopathologie .....	30
b) Symptômes, causes et facteurs de risques.....	33
c) Traitements .....	34
d) Étude de cas .....	36
e) Produits disponibles en pharmacie d'officine .....	43
f) Rôle du pharmacien d'officine dans l'utilisation de collyres contenant de l'HS.....	45
<b>B. L'Acide hyaluronique dans la sécheresse intime</b> .....	<b>46</b>
1. Sècheresse intime .....	46
a) Physiopathologie .....	46
b) Symptômes, causes et facteurs de risques.....	47
c) Traitements .....	48
d) Études de cas.....	49
e) Produits disponibles en pharmacie d'officine .....	55
f) Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la sècheresse intime .....	59
<b>III. L'acide hyaluronique utilisé comme film protecteur</b> .....	<b>59</b>
<b>A. Aphtes et lésions buccales</b> .....	<b>59</b>



1.	Physiopathologie .....	60
2.	Symptômes.....	60
3.	Causes et facteurs de risques .....	64
4.	Traitements .....	64
5.	Étude de cas .....	66
6.	Produits disponibles en pharmacie d'officine .....	68
7.	Rôle du pharmacien dans la prise en charge des aphtes et autres lésions buccales .....	75
<b>IV.</b>	<b>Utilisation de l'acide hyaluronique comme anti-arthrosique .....</b>	<b>76</b>
<b>A.</b>	<b>Gonarthrose et coxarthrose .....</b>	<b>76</b>
1.	Physiopathologie .....	76
2.	Symptômes, causes et facteurs de risques :.....	80
3.	Traitements .....	81
4.	Étude de cas .....	87
5.	Produits disponibles en pharmacie d'officine .....	91
6.	Produits disponibles en pharmacie dans la prise en charge de l'arthrose .....	97
7.	Déremboursement des solutions viscoélastiques d'AH pour injection intra-articulaire.....	98
<b>V.</b>	<b>L'acide hyaluronique comme agent cicatrisant .....</b>	<b>100</b>
<b>A.</b>	<b>Utilisation de l'acide hyaluronique comme pansement .....</b>	<b>100</b>
1.	Rappel anatomique de la peau.....	100
a)	L'épiderme.....	100
b)	Le derme.....	103
c)	L'hypoderme.....	104
2.	La cicatrisation .....	104
a)	Cicatrisation physiologique .....	104
b)	Les facteurs retardant la cicatrisation .....	107
3.	Les plaies .....	107
a)	Les différents types de plaies .....	107
b)	Caractéristique des plaies et évaluation.....	108
4.	Traitements .....	112
5.	Étude de cas .....	115
6.	Produits disponibles en pharmacie .....	123
a)	Gamme Ialuset® et Effidia® .....	123
b)	La gamme HYAFF® .....	125
(1)	Les produits Hyalofill® :.....	125
(2)	Les produits Hyalogran® : .....	126
(3)	Les produits Hyalomatrix® .....	127
(4)	Les produits Hyalosome® :.....	129
7.	Rôle du pharmacien dans la prise en charge des plaies .....	129
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>131</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>133</b>

## Liste des figures

<u>Figure 1</u> : Structure chimique de l'AH. Démarchez, Michel. Consulté le 19 février 2019. « L'acide hyaluronique/hyaluronane », <a href="https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article62&amp;lang=fr#outil_sommaire_3">https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article62&amp;lang=fr#outil_sommaire_3</a> . ___	11
<u>Figure 2</u> : Organisation de la matrice extracellulaire. Gall, Y. « Acide hyaluronique : structure, métabolisme et implication dans la cicatrisation ». <i>Anna de Dermato et de Vénéré.</i> 2010 av ; 137 : S30 39. <a href="https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70007-7">https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70007-7</a> .	14
<u>Figure 3</u> : Activité de l'AH en fonction de son poids moléculaire. Gall, Y. « Acide hyaluronique : structure, métabolisme et implication dans la cicatrisation ». <i>Anna de Dermato et de Vénéré.</i> 2010 av ; 137 : S30 39. <a href="https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70007-7">https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70007-7</a> .	15
<u>Figure 4</u> : Le Rolling leucocytaire lors de la diapédèse : SIMON, Matthieu. Consulté le 23 Septembre 2019. « L'immunité innée », [en ligne]. <a href="https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/limmunité-innée.html">https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/limmunité-innée.html</a> .	16
<u>Figure 5</u> : Rôle de l'AH lors de la réaction inflammatoire. 13. Campo, Giuseppe M., Angela Avenoso, Salvatore Campo, Angela D'Ascola, Giancarlo Nastasi, et Alberto Calatroni. « Small Hyaluronan Oligosaccharides Induce Inflammation by Engaging Both Toll-like-4 and CD44 Receptors in Human Chondrocytes ». <i>Biochemi Pharmac.</i> 2010 aou 80, (4): 480 90. <a href="https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.04.024">https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.04.024</a> .	18
<u>Figure 6</u> : Rôle de l'AH dans l'angiogénèse. Lataillade, J.-J., P. Albanese, et G. Uzan. « Implication de l'acide hyaluronique dans l'angiogénèse normale et pathologique, application à l'ingénierie cellulaire ». <i>Anna de Dermato et de Vénéréolo.</i> 2010 avr ; 137 : S15 22. <a href="https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70004-1">https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70004-1</a> .	20
<u>Figure 7</u> : Biosynthèse de l'AH au travers de la membrane plasmique : Dicker, Kevin T., Lisa A. Gurski, Swati Pradhan-Bhatt, Robert L. Witt, Mary C. Farach-Carson, et Xinqiao Jia. « Hyaluronan: A Simple Polysaccharide with Diverse Biological Functions ». <i>Acta biomateri.</i> 2014 avr ; 10, (4): 1558 70. <a href="https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.12.019">https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.12.019</a> .	21
<u>Figure 8</u> : Catabolisme de l'AH Dicker, Kevin T., Lisa A. Gurski, Swati Pradhan-Bhatt, Robert L. Witt, Mary C. Farach-Carson, et Xinqiao Jia. « Hyaluronan: A Simple Polysaccharide with Diverse Biological Functions ». <i>Acta biomateri.</i> 2014 avr ; 10, (4): 1558 70. <a href="https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.12.019">https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.12.019</a> .	23
<u>Figure 9</u> : Coupe de l'œil. Assurance maladie. (Page consultée le 02/04.2020). Yeux secs : symptômes et causes. <a href="https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/secheresse-oculaire/definition-symptomes-causes">https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/secheresse-oculaire/definition-symptomes-causes</a> .	30
<u>Figure 10</u> : Schéma du système lacrymal. « Le système lacrymal : Les larmes, un besoin vital. », Aziz Benmosbah. <a href="http://larmealoeil.wikeo.net/le-systeme-lacrymal.html">http://larmealoeil.wikeo.net/le-systeme-lacrymal.html</a> .	31
<u>Figure 11</u> : Cercle vicieux du syndrome des yeux secs L'œil sec, Les cercles vicieux des syndromes des yeux secs « Rapport SFO 2015 - Surface oculaire », R. Tahiri J. Hassani, C. Baudouin, A. Denoyer. <a href="https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100015.html">https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100015.html</a>	33
<u>Figure 12</u> : Déroulement de l'étude Condon, P. I, C. G McEwen, M. Wright, G. Mackintosh, R. J Prescott, et C. McDonald. « Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Crossover, Multicentre Study to Determine the Efficacy of a 0.1% (w/v) Sodium Hyaluronate Solution (Fermavisc) in the Treatment of Dry Eye Syndrome ». <i>Brit J o O.</i> 1999 oct 10 ; 83 (10): 1121-24.	38
<u>Figure 13</u> : Avis subjectifs des patients sur les traitements préférés Condon, P. I, C. G McEwen, M. Wright, G. Mackintosh, R. J Prescott, et C. McDonald. « Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Crossover, Multicentre Study to Determine the Efficacy of a 0.1% (w/v) Sodium Hyaluronate Solution (Fermavisc) in the Treatment of Dry Eye Syndrome ». <i>Brit J o O.</i> (1999); 83 (10): 1121-24.	39
<u>Figure 14</u> : Tableaux illustrant les résultats des tests de Schirmer et de celui au rose de bengale Condon, P. I, C. G McEwen, M. Wright, G. Mackintosh, R. J Prescott, et C. McDonald. « Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Crossover, Multicentre Study to Determine the Efficacy of a 0.1% (w/v) Sodium Hyaluronate Solution (Fermavisc) in the Treatment of Dry Eye Syndrome ». <i>Brit J o O.</i> (1999); 83 (10): 1121-24.	40
<u>Figure 15</u> : Évolution du score de sécheresse vaginal au cours de l'étude. Bohbot, J. -M., C. de Belilovsky, G. Brami, et P. Mares. « Efficacité d'un dispositif médical à base d'acide hyaluronique liposomé contre la sécheresse vulvo-vaginale ». <i>Gynécologie Obstétrique &amp; Fertilité.</i> (2015) ; 43(6) : 437- 42.	51
<u>Figure 16</u> : Évolution de l'index de santé vaginal ISV. Bohbot, J. -M., C. de Belilovsky, G. Brami, et P. Mares. « Efficacité d'un dispositif médical à base d'acide hyaluronique liposomé contre la sécheresse vulvo-vaginale ». <i>Gynécologie Obstétrique &amp; Fertilité.</i> (2015) ; 43(6): 437- 42.	51
<u>Figure 17</u> : Évolution des dyspareunies et des douleurs en dehors des rapports sexuels. Bohbot, J. -M., C. de Belilovsky, G. Brami, et P. Mares. « Efficacité d'un dispositif médical à base d'acide hyaluronique liposomé contre la sécheresse vulvo-vaginale ». <i>Gynécologie Obstétrique &amp; Fertilité.</i> (2015) ; 43(6) : 437- 42.	52

<u>Figure 18</u> : Aphtes vulgaires. C. Madrid, B. Jaques, K. Bouferrache, M. Broome. « Aphtes récidivants : comment faire face ? » Revue Médicale Suisse. 2010 ; vol 6 : 1871-1877. <a href="https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-265/Aphtes-recidivants-comment-faire-face">https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-265/Aphtes-recidivants-comment-faire-face</a> .	62
<u>Figure 19</u> : illustration d'un aphte géant. Université catholique de Louvain. Aphtes géant ou aphtose majeure : « aphtes et ulcérations buccales en pédiatrie ». <a href="https://moodleucl.uclouvain.be/pluginfile.php/course/overviewfiles">https://moodleucl.uclouvain.be/pluginfile.php/course/overviewfiles</a> .	63
<u>Figure 20</u> : Aphtose miliare Université catholique de Louvain. « Aphtes et ulcérations buccales en pédiatrie ». <a href="https://moodleucl.uclouvain.be/pluginfile.php/course/overviewfiles">https://moodleucl.uclouvain.be/pluginfile.php/course/overviewfiles</a> .	64
<u>Figure 21</u> : Evolution de l'arthrose au sein d'une articulation. Société Française de Rhumatologie. (Consulté le 17 septembre 2019). « Qu'est-ce que l'arthrose ?   la rhumatologie pour tous », [En ligne]. <a href="https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose/quest-ce-que-larthrose">https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose/quest-ce-que-larthrose</a> .	78
<u>Figure 22</u> : Illustration d'une injection intra-articulaire d'AH dans un genou non gonflé. Legré-Boyer, V. « Viscosupplementation: Techniques, Indications, Results ». Orthopa & Traumatology : Surg & Rese 101. 2015 février ; (1) : S101 8.	85
<u>Figure 23</u> : Remboursement des solutions viscoélastiques d'AH. VIDAL. (Consulté le 25 octobre 2019). « Arthrose du genou : déremboursement effectif d'OSTENIL et d'ARTHURUM à partir du 1er décembre 2017 », [En ligne]. <a href="https://www.vidal.fr/actualites/22415/arthrose_du_genou_deremboursement_effectif_d_ostenil_et_d_arthrum_a_partir_du_1er_decembre_2017/">https://www.vidal.fr/actualites/22415/arthrose_du_genou_deremboursement_effectif_d_ostenil_et_d_arthrum_a_partir_du_1er_decembre_2017/</a> .	99
<u>Figure 24</u> - Structure de l'épiderme (1). Cosmeticofficine. ». Consulté le 28 octobre 2019. « L'épiderme : structure, physiologie et fonctions - Cosméticofficine », [En ligne]. <a href="http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/lepiderme/">http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/lepiderme/</a> .	101
<u>Figure 25</u> - Structure de l'épiderme (2). Cosmeticofficine. ». Consulté le 28 octobre 2019. « L'épiderme : structure, physiologie et fonctions - Cosméticofficine », [En ligne]. <a href="http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/lepiderme/">http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/lepiderme/</a> .	102
<u>Figure 26</u> - Pourcentage de réductions de la taille de la plaie : Humbert, Philippe, Jacek Mikosinski, Hakima Benchikhi, et François-André Allaert. « Efficacy and Safety of a Gauze Pad Containing Hyaluronic Acid in Treatment of Leg Ulcers of Venous or Mixed Origin: A Double-Blind, Randomised, Controlled Trial ». Internation Wou Journ. 2013; 10 (2): 159 66.	120
<u>Figure 27</u> - Proportion d'ulcères guéris : Humbert, Philippe, Jacek Mikosinski, Hakima Benchikhi, et François-André Allaert. « Efficacy and Safety of a Gauze Pad Containing Hyaluronic Acid in Treatment of Leg Ulcers of Venous or Mixed Origin: A Double-Blind, Randomised, Controlled Trial ». Internation Wou Journ. 2013; 10 (2): 159 66.	120
<u>Figure 28</u> - Variation de l'intensité de la douleur : Humbert, Philippe, Jacek Mikosinski, Hakima Benchikhi, et François-André Allaert. « Efficacy and Safety of a Gauze Pad Containing Hyaluronic Acid in Treatment of Leg Ulcers of Venous or Mixed Origin: A Double-Blind, Randomised, Controlled Trial ». Internation Wou Journ. 2013; 10 (2): 159 66.	121

## Liste des Tableaux

Tableau 1- Déroulement de l'étude	36
Tableau 2- liste non exhaustive des produits disponibles en pharmacie R. Substituts Lacrymaux « Rapport SFO 2015 - Surface oculaire », <a href="https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100015.html">https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100015.html</a>	43
Tableau 3- Déroulement de l'étude	49
Tableau 4- Déroulement de l'étude	53
Tableau 5 - Liste des spécialités disponibles en pharmacie source : Eureka santé par Vidal. <a href="https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/classe/recherche/type-produit-82-Gynecologie-Produits-de-soins.html">https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/classe/recherche/type-produit-82-Gynecologie-Produits-de-soins.html</a>	56
Tableau 6- Déroulement de l'étude	66
Tableau 7- Liste des spécialités existantes en pharmacie. Eureka santé par Vidal. <a href="https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id14618-AFTAMED-gamme.html">https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id14618-AFTAMED-gamme.html</a>	69
Tableau 8- Déroulement de l'étude	89
Tableau 9- liste des spécialités disponible en pharmacie d'officine : EurekaSanté. (Consulté le 21 octobre 2019.) « Les médicaments de l'arthrose - EurekaSanté par VIDAL », [En ligne]. <a href="https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/arthrose-rhumatismes.html">https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/arthrose-rhumatismes.html</a> .	91
Tableau 10 Les stades des plaies : European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Ulcer Advisory Panel (U.S.), et Pan Pacific Pressure Injury Alliance. « Prévention et traitement des Escarres : Guide de référence abrégé ». <i>Cambr medi.</i> 2009 ; 1-80.	108
Tableau 11- Déroulement de l'étude	115
Tableau 12 – liste des spécialités existant en pharmacie d'officine source : EurekaSanté. Consulté le 12 novembre 2019. « Pansements acide hyaluronique - EurekaSanté par VIDAL », [En ligne]. <a href="https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/classe/recherche/type-produit-281-Pansements-acide-hyaluronique.html">https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/classe/recherche/type-produit-281-Pansements-acide-hyaluronique.html</a> .	123

## INTRODUCTION

---

Depuis de nombreuses années, les scientifiques étudient le corps humain. Leur objectif est d'en comprendre le fonctionnement et d'en tirer avantages afin de traiter différentes pathologies. De nombreuses avancées ont été faites, et aujourd'hui il est même possible de reproduire ou d'extraire des composants du corps humain, dans le but de les utiliser comme thérapie.

L'acide hyaluronique fait partie de ces composés. Suite à sa découverte, ses différentes caractéristiques ont été étudiées et il apparaît comme une molécule possédant un rôle physiologique important. Il représente l'un des principaux constituants de la matrice extracellulaire de la peau, du cartilage. En somme, il est présent dans tout l'organisme.

Il en résulte qu'il s'agit d'un excellent matériau de comblement et de liaison entre les différents composés de la matrice extracellulaire. Aussi, il possède d'autres rôles tout aussi intéressants comme dans l'adhésion, la migration et la prolifération cellulaire, dans l'angiogenèse, l'inflammation et dans la réponse du système immunitaire.

Ainsi grâce à toutes ses capacités, son utilisation s'est de plus en plus développée. En général, il est majoritairement connu pour son emploi en chirurgie plastique dans le but de réduire les rides au niveau du visage. Il a su aussi se faire une place en chirurgie dentaire toujours dans un but esthétique en redessinant les courbes du visage mais aussi comme complément des soins parodontaux.

L'AH est aussi largement utilisé au sein des produits de cosmétologie, où il participe à la composition de crèmes, gels, masques, sérums du fait de ses propriétés hydratantes, anti-âges et repulpantes. Dans ces produits il est même utilisé comme argument de vente, sa présence est signalée de façon claire sur le packaging des produits, ainsi que ses bénéfices.

C'est donc naturellement que l'acide hyaluronique s'est développé petit à petit comme une solution dans le traitement de certaines pathologies et a fait son apparition comme principes actifs au sein de l'arsenal pharmaceutique aussi bien dans le traitement de pathologies aiguës que chroniques. Il offre une réponse de choix pour des pathologies diverses et sans risque notable.

L'objectif sera donc d'étudier et de comprendre comment l'acide hyaluronique, de par ses propriétés, peut apporter des réponses et faire partie de la stratégie thérapeutique de pathologies rencontrées fréquemment en pharmacie d'officine. Nous développerons ses avantages, ses inconvénients et l'utilisation qu'il en découle.

Pour commencer, nous étudierons l'AH : sa découverte, sa structure chimique, ses différentes propriétés et rôles, son métabolisme. Nous verrons également comment il est synthétisé, sa répartition dans l'organisme et enfin son aspect réglementaire.

Ensuite, nous examinerons les différentes pathologies rencontrées en pharmacie d'officine, dans lesquelles, l'AH peut être utilisé. Pour chaque pathologie un rappel des caractéristiques de la pathologie sera effectué. Puis nous verrons le rôle de l'AH dans le traitement et les solutions qu'il apporte.

Pour chaque maladie, des études comparant l'emploi de l'AH versus d'autres traitements habituellement utilisés, seront analysés méthodiquement dans le but d'évaluer l'efficacité de l'AH.

Par la suite, nous verrons une description des produits et pour finir le rôle du pharmacien dans la prise en charge de ces pathologies.

# I. L'acide hyaluronique

## A. Synthèse et propriétés de l'acide hyaluronique

Dans cette partie, nous allons nous intéresser de manière approfondie à l'acide hyaluronique. Nous allons voir comment il a été découvert, sa structure, ses différentes propriétés physico-chimiques et les fonctions cellulaires qu'il accomplit. Nous nous intéresserons aussi à son métabolisme au sein du corps humain et nous verrons ensuite comment il est synthétisé.

### 1. Découverte

C'est en 1934 au sein de l'université de Columbia à New York, que deux scientifiques, Mr Karl Meyer et Mr John Palmer, ont identifié l'acide hyaluronique (AH). Ils ont découvert que l'acide hyaluronique était **l'un des composants principaux de la substance fondamentale de l'humeur vitrée de l'œil.**

Ainsi, le nom acide hyaluronique vient du grec « *hyalos* » qui veut dire vitreux et du suffixe « *uronique* », car l'AH contient de l'acide hexuronique. Son dernier nom « *hyaluronane* », date de 1984 et respecte la nomenclature internationale des polysaccharides.

Même, s'il a d'abord été isolé dans l'humeur vitrée de l'œil, il a été ensuite retrouvé dans de nombreux tissus et un bon nombre de liquides biologiques (sang, liquide synovial, pleural...). L'AH est en fait un composant important de la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs, épithéliaux et neurologiques. Sa concentration varie en fonction de sa localisation. Elle est variable : 100 mg/l dans l'épiderme, 200 à 500 mg/l dans le derme et par exemple 1400 à 3600 mg/l dans le liquide synovial.

Dans ses laboratoires, Karl Meyer a ensuite identifié la structure chimique de l'AH au début des années 50. Cet AH possède une monotonie dans sa structure : il est formé d'une accumulation de deux sucres liés entre eux. Cette structure s'est fait remarquer d'une part par ses propriétés physicochimiques, et d'autre part par la diversité des processus cellulaires qu'elle peut engendrer.

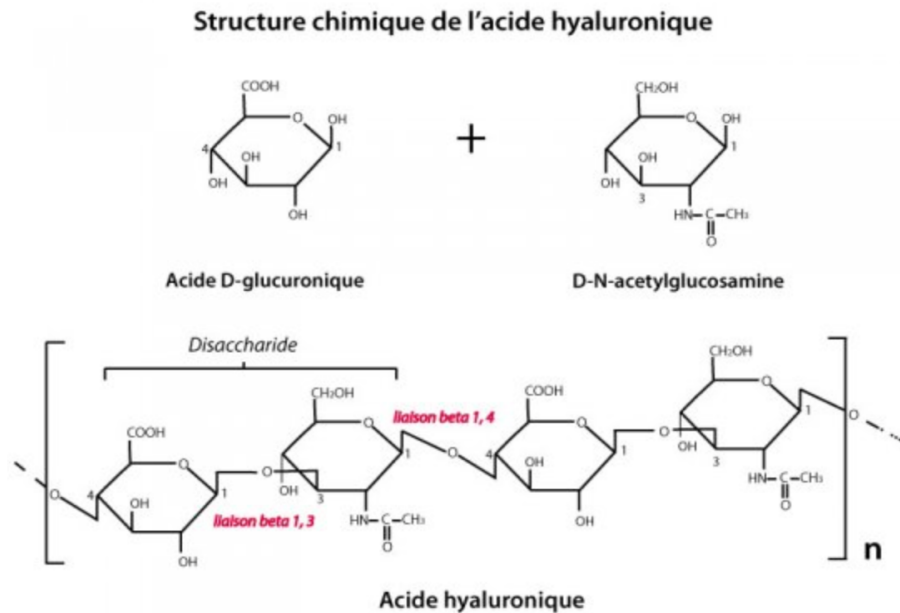
L'un des premiers usages de l'AH a été comme produit de comblement en 1989. L'inventeur hongrois, Endre Balazs, a en effet réussi à prouver sa compatibilité avec l'organisme humain et sa faible immunogénicité.

Pour finir l'AH n'est pas cytotoxique, antigénique, immunogène, mutagène, ni reprotoxique.

### 2. Structure chimique

L'AH fait partie de la famille des glycosaminoglycanes (GAG). Cependant il se différencie des autres GAG, car l'AH n'existe pas sous forme sulfatée et de plus, n'est jamais lié à une protéine pour créer une glycoprotéine. Il peut exister soit sous forme acide : l'acide hyaluronique, ou

soit sous forme de sel : le hyaluronate de sodium.



*Figure 1*: Structure chimique de l'AH. Démarchez, Michel. Consulté le 19 février 2019. « L'acide hyaluronique/hyaluronane », [https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article62&lang=fr#outil\\_sommaire\\_3](https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article62&lang=fr#outil_sommaire_3).

A l'état solide l'AH est sous la forme d'une chaîne linéaire non ramifiée, il est formé par l'addition successive de deux sucres, l'acide D-glucuronique et le N-acétyl-D-glucosamine. Ces derniers sont associés entre eux par des liaisons glycosidiques une fois en  $\beta$ -1,4 puis la suivante en  $\beta$ -1,3.

La masse moléculaire de l'AH peut aller de  $10^5$  à  $10^7$  Daltons et sa taille de 2  $\mu\text{m}$  à 25  $\mu\text{m}$ .

Ce polysaccharide adopte une conformation en hélice à l'état solide. En effet, des liaisons hydrogènes relient les sucres voisins et on observe une répulsion réciproque des résidus carboxyliques entre eux, le tout permettant à ce polymère d'être stable. Cette configuration hélicoïdale lui permet d'obtenir un caractère semi-rigide et de ce fait de capter des quantités d'eau importantes. Cependant en fonction des conditions physicochimique du milieu, c'est-à-dire du pH, de la concentration en sels, ou des cations associés, l'AH peut avoir des configurations distinctes.

### 3. Propriétés Physico-chimiques

L'AH du fait de sa composition et de sa structure, va présenter des propriétés physico-chimiques diverses lui permettant d'accomplir des actions intéressantes et nécessaires dans le corps humain. On retrouve :



- Propriété hygroscopique

Comme vu précédemment, grâce à sa structure riche en sucre et sa forme d'hélice, l'AH peut attirer de grande quantité d'eau et aussi des ions. Il retient jusqu'à 1000 fois son poids en eau et peut alors prendre la consistance d'un gel très volumineux qui peut subir toute sorte de pression extérieure. Il occupe de ce fait un volume important et il va pouvoir, en plus de l'eau, attirer des nutriments et des facteurs de croissance.

Ceci permet donc d'assurer à la fois l'hydratation des tissus et ainsi d'augmenter leur volume.

- Propriétés Viscoélastiques

Quand la concentration en AH augmente dans le milieu, les différents polymères d'AH vont se lier entre eux. En effet, l'AH est formé d'un pôle hydrophile et d'un pôle hydrophobe. Cette particularité permet ainsi d'engendrer la formation de grosses structures aboutissant à la formation d'un réseau de polymère qui sera stabilisé par des liaisons hydrophobes inter chaînes. Ceci augmente la viscosité de l'AH de façon considérable, mais toutefois même en faible concentration dans le milieu, l'AH possède une viscosité importante.

Cette propriété lui permet de se présenter sous la forme d'un gel et donc de pénétrer dans les tissus, de les détendre et pour finir de remplir des volumes considérables de l'espace extracellulaire.

Par encombrement stérique, il peut empêcher l'entrée d'autres macromolécules ou encore ralentir le passage de substances ou le mouvement de cellules dans le tissu.

Par conséquent, il s'agit d'un matériau de comblement remarquable. Il peut supporter des déformations et en même temps capter l'eau et les ions nécessaires à l'hydratation des tissus.

Ce polymère grâce à ses propriétés viscoélastiques possède des rôles :

- De lubrifiant par exemple au niveau du liquide synovial, fluide biologique, produit par la membrane synoviale au sein de la capsule articulaire.
- D'amortisseur, il supporte les chocs et pressions, rôle que l'on retrouve au niveau du cartilage.
- De régulateur de tension par exemple au niveau de la peau.
- De protecteur des chocs pour diminuer les dommages cellulaires.

- Propriétés anti-radicalaires et anti-oxydantes

L'AH est une molécule très ionisée, il peut donc agir comme antioxydant et avoir un effet protecteur. Il va capturer les électrons qui s'échappent des radicaux libres afin de les détruire. Cependant cela va entraîner sa propre dégradation par dépolymérisation progressive.

En conséquent vu que l'AH disparaît au fur et à mesure, cela engendre une diminution de la viscosité du liquide synovial et de l'élasticité de la peau, endroit où l'AH est présent en grande quantité.

Pour finir l'AH est affecté par les UV, ils le dégradent facilement et cela entraîne de ce fait une déshydratation au niveau cutané.

#### 4. *Rôles fonctionnels*

L'acide hyaluronique suivant sa taille et sa masse moléculaire va avoir plusieurs rôles :

- Si sa chaîne est longue et que le poids moléculaire de l'AH est important, celui-ci possède plusieurs rôles structurels :
  - Il a une action dans la constitution du microenvironnement cellulaire en intervenant sur les liaisons cellules/cellules et cellules/ récepteurs et joue donc un rôle dans l'action des cellules de manière indirecte.
  - Il augmente le volume de la Matrice Extra Cellulaire (MEC) grâce à ses liaisons avec l'eau et les électrolytes.
  - Il possède aussi un rôle de réservoir et peut intervenir dans le blocage ou la libération de molécules de signalisation.
- En revanche s'il se trouve sous forme d'oligomère ou que sa chaîne est courte, il va avoir une fonction métabolique :
  - Il va intervenir comme un régulateur dans la signalisation cellulaire, l'AH sous forme d'oligomère peut interagir avec un récepteur, le CD-44. Cela provoque la production d'une cascade de protéines, intervenant dans le signal intracellulaire. Cette cascade va, par la suite, engendrer dans certains cas la libération de cytokines inflammatoires et de molécules d'adhésion qui joueront un rôle dans le mouvement des cellules.

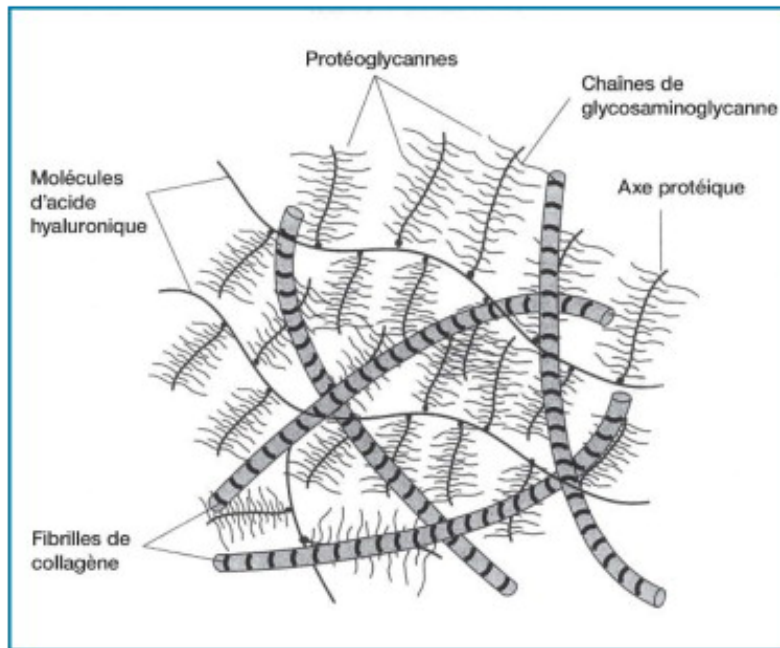
L'AH possède donc du fait de ses capacités à se lier à des composants mais aussi à certaines cellules, de nombreux rôles.

##### a) Rôle structurel

Pour remplir ce rôle l'AH doit être de grande taille et de haut poids moléculaire. Ceci se passe dans l'espace extracellulaire où il agit comme une molécule liante. Il peut se lier à de nombreux éléments et glisser entre les nombreuses fibres : de la MEC, des tissus conjonctifs, épithéliaux et neurologiques.

Afin de recruter des molécules d'eau ou des facteurs de croissance, l'AH va servir de point d'ancrage à des chaînes de glycosaminoglycanes, le tout formant des agrégats de protéoglycanes qui seront chargés négativement et qui permettront le recrutement. Il crée donc un milieu hydraté et joue un rôle dans le contrôle de la balance osmotique de ce même milieu, comme par exemple au niveau cutané. Dans l'épiderme et le derme par ses propriétés hydrophiles et visco-élastiques, il participe donc au maintien de l'homéostasie tissulaire.

Comme il possède à la fois de nombreux sites d'ancrage et de multiples sites anioniques du fait de sa composition uniquement en sucres, l'AH de grande taille et de haut poids moléculaire, peut libérer ou au contraire, retenir des cytokines et des molécules de signalisation. C'est son rôle de réservoir : plus il va occuper de place moins d'espace sera disponible pour les autres molécules.



*Figure 2 : Organisation de la matrice extracellulaire. Gall, Y. « Acide hyaluronique : structure, métabolisme et implication dans la cicatrisation ». Anna de Dermato et de Vénééré. 2010 av ; 137 : S30 39. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(10\)70007-7](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70007-7).*

Ainsi il agit à la fois dans le maintien de la structure mais aussi dans l'activité des tissus grâce à ses possibilités de :

- Former un volume
- Lubrifier les tissus
- Interagir avec des cellules et modifier leur intégrité, leur mobilité et leur prolifération

#### *b) Rôle régulateur*

L'AH intervient dans de nombreux processus physiologiques comme :

- La réaction immunitaire
- L'inflammation
- L'angiogenèse
- La cicatrisation.

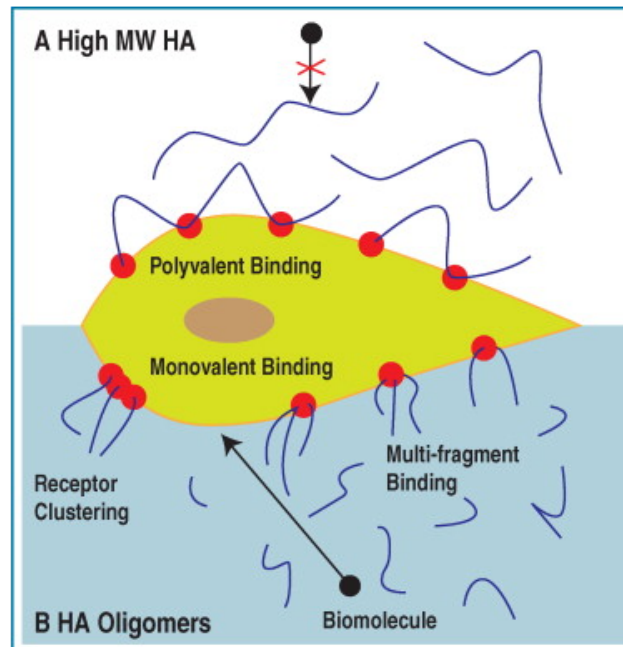
De plus, il est joué un rôle dans le mouvement des cellules tumorales et dans la propagation métastatique des tumeurs.

Tous ces processus, qu'ils soient physiologiques ou au contraire pathologiques, vont dépendre :

- Soit d'une liaison de l'AH avec des récepteurs cellulaires membranaires
- Soit de la formation de fragments d'AH dans des conditions de traumatismes cellulaires ou dans des conditions d'inflammation.

Comme vu précédemment, l'AH peut se lier avec des récepteurs membranaires, par exemple avec la molécule CD44 et donc interagir avec diverses cellules. On retrouve cette molécule

CD44 à la surface de nombreuses cellules mais seules quelques-unes peuvent produire un récepteur de qualité suffisante pour pouvoir interagir avec l'AH et entraîner une réponse biologique de qualité.



*Figure 3 : Activité de l'AH en fonction de son poids moléculaire. Gall, Y. « Acide hyaluronique : structure, métabolisme et implication dans la cicatrisation ». Anna de Dermato et de Vénééré. 2010 av ; 137 : S30 39. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(10\)70007-7](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70007-7).*

Le gène à l'origine de la molécule CD44 va entraîner la synthèse de diverses protéines grâce à un épissage alternatif de l'ARN pré-messager ou suite à des transformations post-traductionnelles en fonction du type cellulaire.

Les fonctions régulatrices de l'AH vont être différentes en fonction de la taille des fragments. Si les chaînes complètes d'AH jouent un rôle structural en assurant le fonctionnement et la cohésion de la matrice extracellulaire, ceux à chaînes courtes ont plus une fonction métabolique et jouent sur le fonctionnement cellulaire des différentes couches de la peau.

A l'état physiologique, on retrouve essentiellement l'AH de haut poids moléculaire. Celui-ci va garder les cellules en quiescence c'est-à-dire bloquer les interactions cellules/cellules ou empêcher l'accès du ligand à son récepteur.

Si les AH de haut poids moléculaire (H-AH) sont présents en quantité suffisante, ils vont être à la fois anti-inflammatoire, anti-angiogénique, immunosuppresseur et peuvent même, dans certains cas, induire une réparation des tissus.

A contrario, si on retrouve un dommage cellulaire, la forme de bas poids moléculaire (O-HA) prédominera. Elle interviendra comme un signal d'identification du déséquilibre.

On aura donc un enchainement de réactions cellulaires qui se mettront en place afin de réguler les effets inflammatoires, angiogéniques et la réparation des tissus dans le but de revenir à l'état physiologique. Ces oligomères d'AH vont se lier avec des récepteurs, être pro-angiogénique et provoquer une réponse inflammatoire.

❖ Rôle dans la réponse immunitaire

L'AH intervient dans le déplacement des cellules immunitaires, et donc participe au développement et au maintien de réactions immunitaires. Pour avoir une bonne réaction immunitaire, les cellules immunitaires doivent être amenées sur le lieu de la réaction : il s'agit de la phase de capture. Dans un second temps, elles doivent adhérer à la paroi des vaisseaux, lors de la phase de roulement (ou rolling). Puis on doit avoir un arrêt de la cellule, ce qui correspond à la phase d'adhésion et pour finir, on a la phase de transmigration au sein des tissus, c'est-à-dire la pénétration de la cellule immunitaire au niveau d'un site de jonction de deux cellules endothéliales. Ceci correspond à la diapédèse : les cellules immunitaires doivent passer de la circulation sanguine vers les différents tissus cibles.

L'AH va intervenir lors de la phase de roulage : il va agir comme un médiateur entre le récepteur CD44, que l'on retrouve à la surface des cellules endothéliales, et celui situé à la surface des leucocytes. Il crée donc un pont entre les deux cellules (cellule endothéliale et leucocyte). Cela a pour conséquence d'augmenter la concentration en intégrines sur les membranes des cellules immunitaires. Ces intégrines sont au départ, inactives. Leur activation est permise grâce à l'intervention des chimiokines, présentes à la surface de l'endothélium vasculaire. Ces chimiokines vont se lier à leurs récepteurs qui eux se trouvent au niveau de la cellule immunitaire. Le tout provoque un arrêt de la cellule le long de la paroi vasculaire, cela stoppe la phase de roulement, ce qui permettra par la suite la migration de la cellule immunitaire.

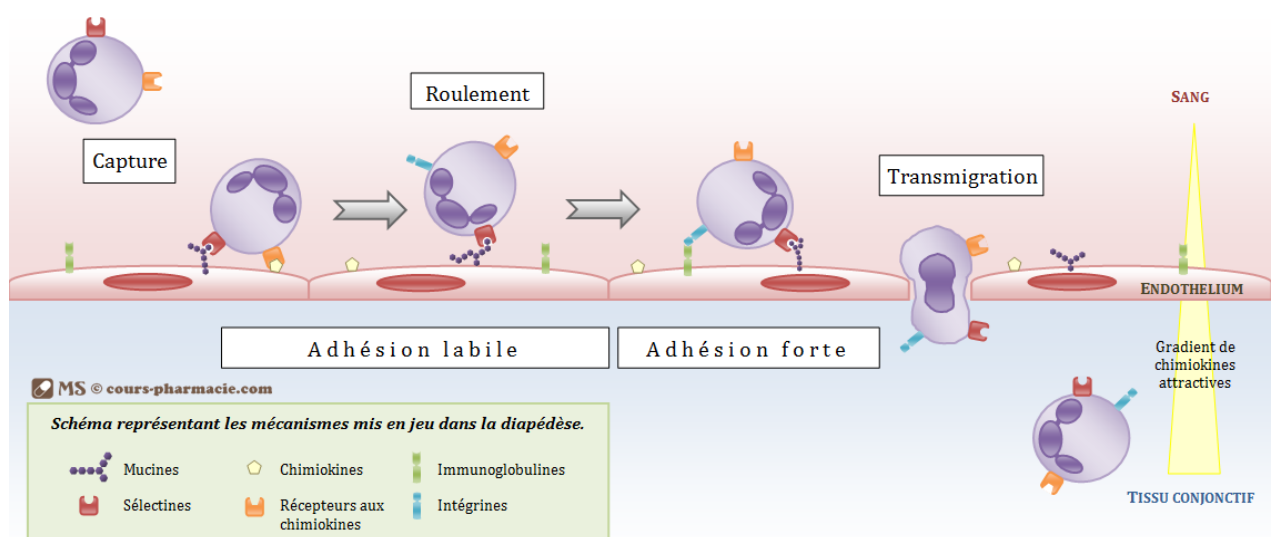


Figure 4 : Le Rolling leucocytaire lors de la diapédèse : SIMON, Matthieu. Consulté le 23 Septembre 2019. « L'immunité innée », [en ligne]. <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/limmunite-innee.html>.

L'AH va aussi intervenir dans le mouvement des cellules dendritiques, en régulant leur migration depuis le lieu où elles capturent l'antigène vers leur site final : les ganglions de drainage, en empruntant les vaisseaux lymphatiques.

L'AH participe aussi à la mise en place de l'immunité innée, premier dispositif de défense contre les agents infectieux ou pathogènes qui peuvent nous agresser. Suite à un dommage tissulaire, on va avoir augmentation de la production d'enzymes protéolytiques et de radicaux libres. Ces derniers vont venir altérer la structure de l'AH et créer des fragments de petites tailles ou oligomères d'AH. Ces fragments d'AH vont se lier avec les cellules dendritiques et les leucocytes grâce à des récepteurs Troll-like présents à leur surface, le tout agissant comme un signal d'alarme. Ce contact entre les petits fragments d'AH (O-AH) et les récepteurs Troll-like participe à la mise en place de l'immunité innée. Les macrophages vont acquérir une fonction cytotoxique et pouvoir phagocyter l'agent pathogène.

On aura en parallèle la synthèse de substances pro-inflammatoires comme IL-1 et TNF alpha qui entretiennent la réaction inflammatoire et permettent le recrutement d'autres cellules nécessaires pour avoir une réaction immunitaire de qualité.

A la fin, lorsque le tissu est correctement réparé, un signal créé par l'acide hyaluronique est envoyé aux cellules inflammatoires et immunitaires afin d'arrêter la réaction inflammatoire et permettre le retour à un état « normal ».

On retrouve des polymères de grandes tailles ce qui concorde avec l'arrêt de l'activité protéolytique et le retour à une activité de synthèse. En effet, les gros fragments d'AH (H-AH) vont interagir grâce à la molécule CD44 avec les Lymphocytes T et donc intervenir dans l'immunité adaptative. Cette interaction va permettre à la fois la synthèse de la molécule membranaire FOXP3 mais aussi celle de composés qui permettront de réguler de manière négative la cascade de signalisation provoquée par les récepteurs Troll-like du départ.

Des lymphocytes T régulateurs CD4+, CD25+, FOXP3+ seront donc produits et cela engendrera le retour vers une tolérance immunitaire, et stoppera la réaction immunitaire adaptative.

#### ❖ Rôle dans la réaction inflammatoire

Pour rappel l'AH exerce des effets opposés selon sa taille : les polymères de haut poids moléculaire (HMW-HA) vont être anti-inflammatoires alors que les polymères de faible poids (HA-FRAGMENTS) moléculaire seront pro-inflammatoires.

Comme pour l'immunité, l'AH va intervenir dans le recrutement et dans les mouvements des substances inflammatoires en se liant avec divers récepteurs.

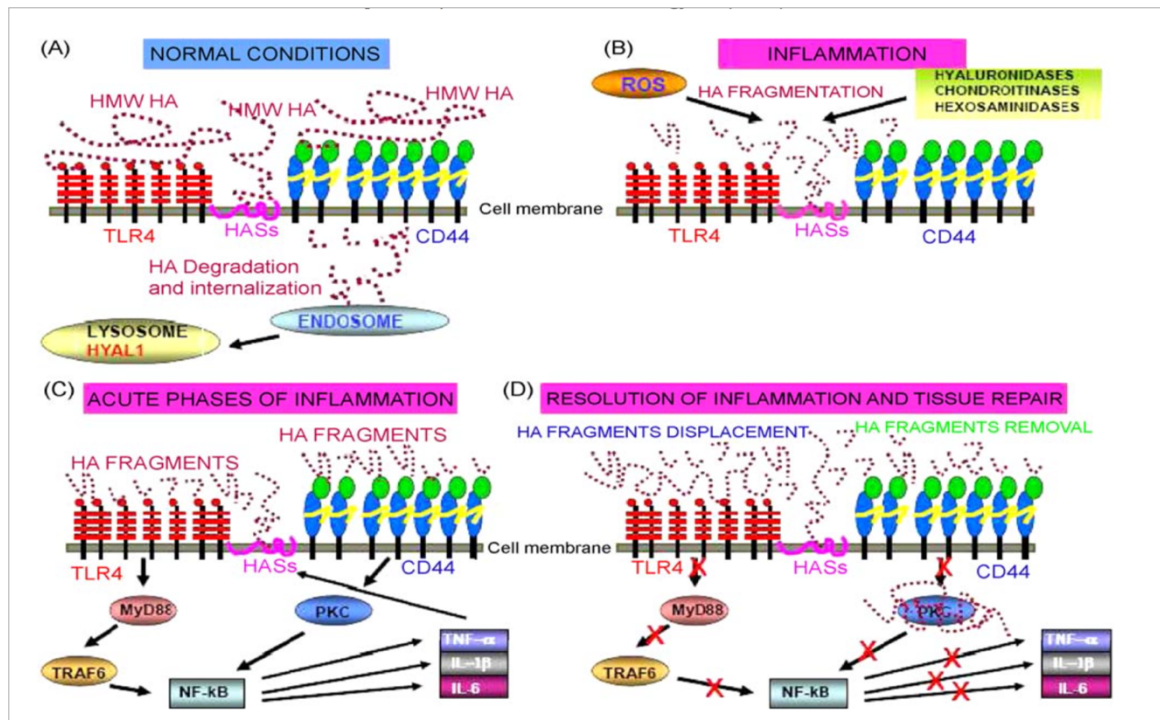


Figure 5 : Rôle de l'AH lors de la réaction inflammatoire. 13. Campo, Giuseppe M., Angela Avenoso, Salvatore Campo, Angela D'Ascola, Giancarlo Nastasi, et Alberto Calatroni. «Small Hyaluronan Oligosaccharides Induce Inflammation by Engaging Both Toll-like-4 and CD44 Receptors in Human Chondrocytes». *Biochemi Pharmac.* 2010 aou 80, (4): 480 90. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.04.024>.

Lors d'un stimulus inflammatoire on retrouve, comme dans le cas d'une lésion tissulaire, une dégradation de l'AH de haut poids moléculaire en AH de bas poids moléculaire par des espèces réactives de l'oxygène et des enzymes protéolytiques (hyaluronidases, chondroitinases, et hexosaminidases). Ces derniers vont déclencher la réaction inflammatoire en se liant avec les récepteurs CD44 et TLR. Cela va entraîner la synthèse et l'activation de la protéine NF-κB. Cette dernière va par la suite entraîner la synthèse de plusieurs molécules inflammatoires telle que les cytokines, les TNFα, les IL-6. Ces dernières vont être responsables de l'activation de l'HA synthase. Elle va permettre une augmentation de la production d'AH de haut poids moléculaire qui dans un premier temps entretient l'inflammation.

Puis par la suite ces fragments de haut poids vont décaler les petits fragments d'O-AH du TLR4 et le CD44 va les éliminer. En parallèle les AH de haut poids moléculaire vont inhiber la protéine PKC.

En conséquent les deux voies inflammatoires sont bloquées : celle du TLR4, par masquage du site de liaison, et celle stimulé par le CD44 par inhibition de la PKC.

On obtient donc une résolution de l'inflammation, une réparation tissulaire et un retour à l'état de quiescence.



### ❖ Rôle dans l'angiogénèse

L'angiogénèse joue un rôle primordial dans la création de nouveaux tissus que ce soit lors du développement embryonnaire ou pour réparer des tissus ayant subi des dommages chez l'adulte. Elle permet la création de nouveaux vaisseaux sanguins dont le point de départ est, soit des vaisseaux préexistants, soit des précurseurs endothéliaux circulants, attirés depuis la moelle épinière vers le lieu où les nouveaux vaisseaux sont formés. La formation de nouveaux vaisseaux est indispensable pour répondre aux besoins des tissus en eau et nutriments.

Une régulation fine doit être mise en place, avec au départ des facteurs pro-angiogéniques qui vont permettre la formation des nouveaux vaisseaux. Puis, lorsque la circulation est fonctionnelle, les facteurs anti-angiogéniques doivent intervenir afin d'éviter toute dérégulation.

Il faut donc un équilibre entre facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques. Dans le cas échéant des pathologies peuvent apparaître.

Comme pour les autres rôles, cela va dépendre de la taille des fragments. L'AH va aussi bien être impliqué dans l'angiogénèse physiologique que dans la pathologique.

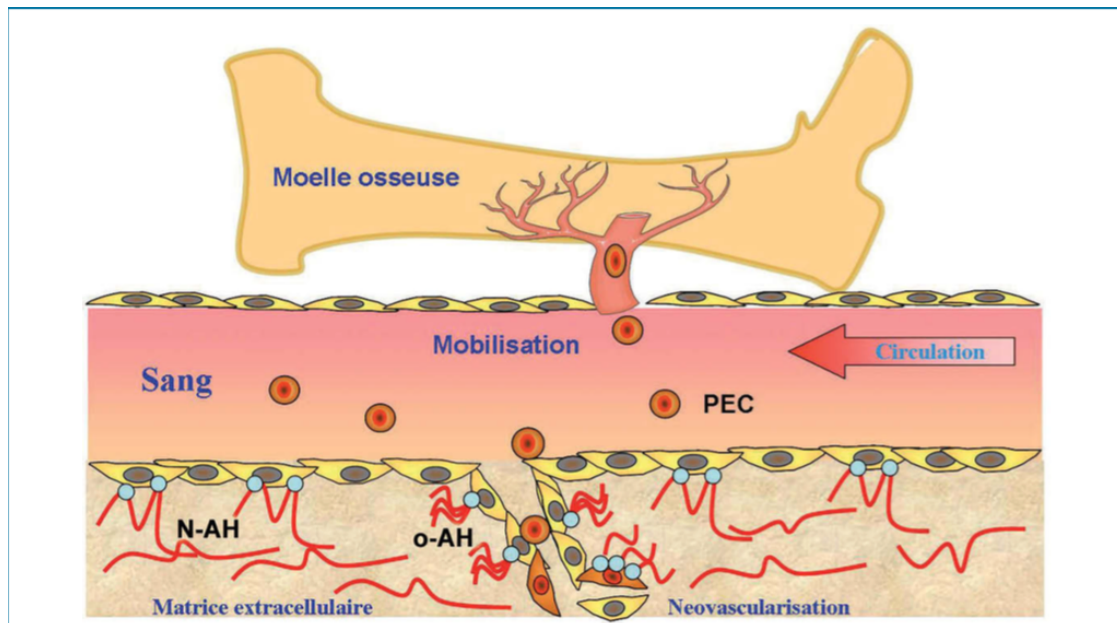
Pour ce qui est de son rôle dans l'angiogénèse physiologique, l'AH de haut poids moléculaire (N-AH) retrouvé dans la MEC va interagir avec le récepteur CD44 présent au niveau des cellules endothéliales. Cette liaison va empêcher les cellules endothéliales d'activer leurs voies de signalisation et bloque donc les cellules en quiescence qui ne peuvent plus interagir. Cela empêchera donc la formation de nouveaux vaisseaux et cela bloque aussi l'angiogénèse.

En revanche l'AH de faible poids moléculaires (O-AH) agira de manière diamétralement opposé, en provoquant la prolifération des cellules endothéliales suite à sa liaison avec le récepteur CD44, liaison qui va entraîner la formation de nouveaux vaisseaux et donc une réponse mitotique. Cette réponse mitotique va commencer par l'activation d'enzymes mmP-2 et mmP-9. Ces derniers vont déclencher la création de branchements vasculaires et l'expansion de nouveaux capillaires, mais aussi être responsable de la synthèse de cytokines TGF-beta qui provoque la réponse angiogénique. De plus l'interaction : O-AH / récepteurs RHAMM, récepteurs localisés sur les cellules endothéliales, va permettre une réorganisation du cytosquelette entraînant la migration des cellules. Ainsi le récepteur CD44 et les récepteurs RHAMM collaborent ensemble pour créer de nouveaux vaisseaux, et leur fonctionnement conjoint est possible grâce aux oligomères O-AH.

Cependant l'AH peut aussi avoir un rôle dans l'angiogénèse pathologique. En effet, on s'est rendu compte que le fait que l'AH de haut poids moléculaire maintienne les cellules en quiescence était un désavantage, dans certains cas, notamment en présence d'une tumeur. Cela va entretenir la malignité des tumeurs en leur permettant de garder un état peu différencié tout en évoluant dans un environnement permettant leur prolifération et leur croissance. Sans oublier que cet AH de haut poids moléculaire peut être dégradé en AH de faible poids moléculaire, qui lui est pro-angiogénique, et va donc concourir à la création de vaisseaux sanguins, le tout permettant la migration des cellules tumorales.



Autre rôle dans l'angiogénèse pathologique, celui des O-AH qui participent à l'angiogénèse intraplaque. Ils jouent un rôle, à la fois dans la prolifération cellulaire, mais aussi dans l'inflammation au niveau des plaques d'athérosclérose. Ils interviennent dans la vascularisation de la neo-intima, permettant aux cellules de la plaque de recevoir tous les éléments dont elles ont besoin pour leurs métabolismes, mais aussi pour se développer. Ils participent donc à l'augmentation de lipides au sein des plaques



*Figure 6 : Rôle de l'AH dans l'angiogénèse. Lataillade, J.-J., P. Albanese, et G. Uzan. « Implication de l'acide hyaluronique dans l'angiogénèse normale et pathologique, application à l'ingénierie cellulaire ». Anna de Dermato et de Vénérolo. 2010 avr ; 137 : S15 22. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(10\)70004-1](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70004-1).*

#### ❖ Rôle dans la cicatrisation

L'AH va aussi intervenir dans la cicatrisation cutanée. Ce rôle sera détaillé dans une autre partie consacrée à son emploi au sein de pansement.

### 5. *Biosynthèse de l'acide hyaluronique*

L'acide hyaluronique est produit par de nombreuses cellules comme les cellules épithéliales, mésenchymateuses, immunitaires, mais aussi les cellules souches mésenchymateuses et hématopoïétiques. Au niveau la peau, il est en grande partie fabriqué par les fibroblastes du derme, les cellules épidermiques en synthétisent un petit peu également.

L'acide hyaluronique est, pour rappel, une molécule uniquement saccharidique qui n'a pas de fraction protéique. De ce fait, il est synthétisé de manière particulière.

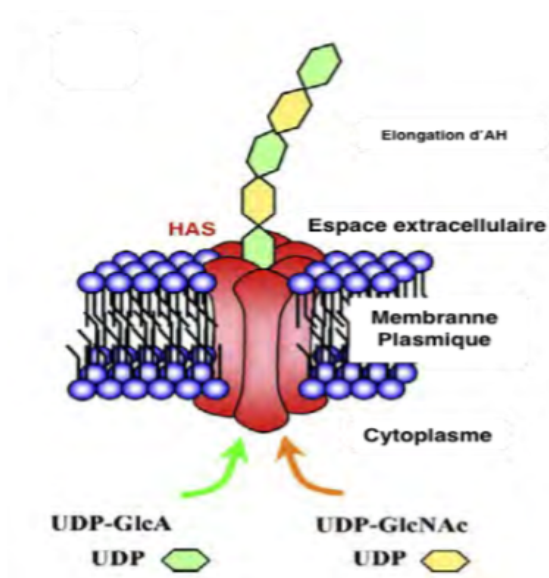
Normalement, les glycosaminoglycannes sont fabriqués au niveau de l'appareil de Golgi, l'acide hyaluronique, lui, est polymérisé au niveau de la face interne de la membrane plasmique de la cellule, par un groupe de protéines membranaires hautement spécialisés : les Hyaluronates Synthétases (HAS).

Il existe trois iso-enzymes de ces protéines enzymatiques chez les mammifères. Elles se différencient par leur comportement, au cours du développement, par leur activité spécifique et par la taille des polymères d'acide hyaluronique qu'elles produisent :

- La HAS 1 est la moins fonctionnelle, elle possède un taux de synthèse plus lent, mais elle crée l'AH de façon physiologique.
- La HAS 2 a un rôle plus important au cours du développement embryonnaire. De plus elle joue un rôle prépondérant en cas de stress important, comme dans le cas d'hémorragie, de plaie ou encore de brûlure. Elle intervient donc au cours de la cicatrisation.
- La HAS 3, quant à elle, est la plus performante.

L'HAS-1 et HAS-2 fabriquent de l'AH à longue chaîne, molécule retrouvée dans la MEC. Au contraire l'HAS-3 crée des fragments plus courts, qui ont un rôle au niveau péri-cellulaire. Les HAS forment le polymère d'AH, en associant un acide glucuronique et une unité N-acétylglucosamine, de manière successive au niveau de l'extrémité N-terminale. Puis celui-ci traverse la membrane plasmique vers l'espace extra cellulaire, au fil de sa fabrication.

Grace à ce mode de synthèse, on obtient donc un allongement sans fin du polymère. Si cela avait lieu dans l'appareil de Golgi ou le réticulum endoplasmique, comme l'AH possède une taille importante, il finirait par tuer la cellule.



*Figure 7 : Biosynthèse de l'AH au travers de la membrane plasmique : Dicker, Kevin T., Lisa A. Gurski, Swati Pradhan-Bhatt, Robert L. Witt, Mary C. Farach-Carson, et Xinqiao Jia. « Hyaluronan: A Simple Polysaccharide with Diverse Biological Functions ». Acta biomateri. 2014 avr ; 10, (4) : 1558 70. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.12.019>.*

## 6. *Catabolisme de l'acide hyaluronique intrinsèque*

L'acide hyaluronique est vite dégradé. Il possède des demi-vies très courtes : de 3 à 5 minutes dans la circulation sanguine, d'un jour dans la peau, et de 1 à 3 semaines dans les tissus comme le cartilage.

En effet, il possède un renouvellement rapide. Il va être transporté par les vaisseaux lymphatiques vers les ganglions lymphatiques régionaux où il subira un catabolisme local. Environ 85% de l'AH y sont détruits. Les 15% restants sont détruits après avoir atteint la circulation, par deux organes : le foie et le rein. De ce fait un tiers de la quantité totale d'AH est reformé tous les jours.

Il existe six hyaluronidases différentes :

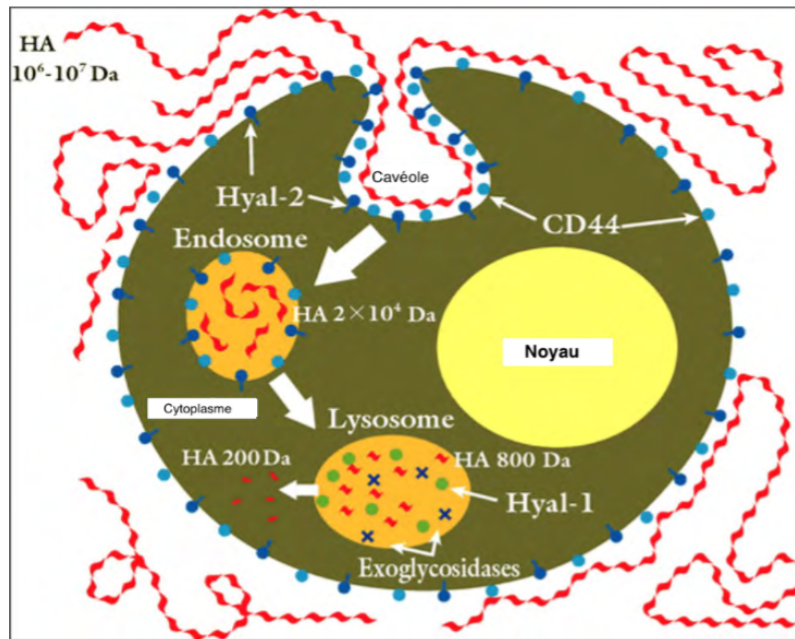
- HYAL-1 : retrouvée dans la majorité des tissus ; elle élimine les AH intracellulaires, en les coupant en petits fragments de 2 à 10 disaccharides.
- HYAL-2 est aussi retrouvé dans beaucoup de tissus ; celle-ci va détruire les AH de la matrice extracellulaire.
- Le rôle de l'HYAL-3 n'est pour le moment pas très bien défini.
- HYAL-4 dégrade d'autres composés : les chondroïtines sulfates.
- PH-20 a une action dans la fertilisation, il n'est présent que dans le sperme des mammifères.
- Et pour finir on a aussi un pseudogène.

Ces hyaluronidases sont toutes des enzymes lysosomales intracellulaires. Elles génèrent des fragments de tailles différentes, et suivant le pH du milieu, elles seront plus au moins efficaces : par exemple HYAL-1 n'est active qu'à un pH compris entre 3,5 et 3,8. HYAL-1 clive les HA de poids moléculaire faible ou élevé en tétramères. Au contraire HYAL-2 présente une activité optimale, à un pH de 6,0 à 7,0. Celle-ci clive l'AH de haut poids moléculaire en fragments de taille intermédiaire.

Ainsi, au sein du réseau lymphatique, on retrouve une suite d'évènements ayant pour but de dégrader l'AH :

- Les AH dont la taille va de  $10^6$  à  $10^7$  se situent au sein l'espace extra cellulaire.
- Au niveau de la membrane cellulaire, ces mêmes AH vont se lier aux récepteurs CD44 ou à HYA-2, cela entraîne la formation d'une cavéole d'endocytose.
- A l'intérieur de l'endosome, HYAL-2 coupe les liaisons Béta (1-4) de l'AH, il se forme donc des molécules d'AH de  $10^4$  Dalton.
- Puis dans les lysosomes, l'HYAL-1 dégrade les fragments d'AH en oligosaccharides de 800 daltons avec l'aide d'Exoglycosidases qui clivent les sucres présents à chaque terminaison.
- Pour finir les fragments de 200 daltons se retrouvent dans le cytoplasme où, sous l'action d'enzymes, ils se retrouvent sous la forme de sucres simples qui seront ensuite utilisés dans divers cycles métaboliques.

Par ailleurs, outre la dégradation enzymatique, l'AH peut être dégradé par des espèces réactives de l'oxygène, générés dans des conditions de stress cellulaire.



*Figure 8* : Catabolisme de l'AH Dicker, Kevin T., Lisa A. Gurski, Swati Pradhan-Bhatt, Robert L. Witt, Mary C. Farach-Carson, et Xinqiao Jia. « Hyaluronan: A Simple Polysaccharide with Diverse Biological Functions ». *Acta biomateri.* 2014 avr ; 10, (4) : 1558 70. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.12.019>.

## 7. Fabrication de l'acide hyaluronique pharmaceutique

L'AH peut être synthétisé, soit par extraction tissulaire, soit par des méthodes de biotechnologies modernes.

- Extraction tissulaire

Au début, l'extraction se faisait à partir de tissus d'origine animale comme les crêtes du coq ou les cordons ombilicaux. Ces tissus contenaient de grandes quantités d'AH. Aujourd'hui cette méthode a complètement été abandonnée ; Le produit final obtenu par ce procédé contenant trop d'impureté issu du tissu d'origine.

On l'a remplacé par des techniques biotechnologiques plus fiables.

- La biotechnologie : la fermentation bactérienne

Des bactéries sont capables, dans certaines conditions, de fournir de l'AH en grande quantité, comme, par exemple, le *Streptococcus zooepidemicus* ou *bacillus subtilis*.

Les cellules de ces bactéries se trouvent dans un milieu contenant de l'eau et des substances nutritives. Afin de recueillir l'AH fabriqué dans les membranes des cellules de ces bactéries, on procède à une extraction afin de pouvoir le manipuler et le purifier.

Puis l'AH, peut dans certains cas, subir une modification chimique : il peut, en effet, grâce à la réticulation, être stabilisé dans le but d'accroître sa longévité dans l'organisme et de former un gel.

Le procédé repose sur la formation d'un réseau en associant les molécules d'AH par des ponts grâce à un réticulant. Cette technique permet d'obtenir de l'AH de haut poids moléculaire. Ainsi plus l'AH est réticulé, plus sa viscosité augmente. Il devient de ce fait plus résistant aux dégradations enzymatiques et sa durée de vie est augmentée.

### **8. Répartition dans l'organisme**

Comme vu précédemment, l'AH a d'abord été découvert dans l'humeur vitrée de l'œil, puis on a déterminé qu'il était aussi présent, à la fois dans de nombreux tissus (cordon ombilical, peau, cartilage, parois des vaisseaux...), mais aussi dans la majorité des liquides biologiques (sang, liquide synovial, pleural...).

Sa concentration est différente selon la région de l'organisme :

- 4100 µg/ml dans le cordon ombilical
- 1400 à 3600 µg/ml dans le liquide synovial
- 140 à 340µg/ml dans l'humeur vitrée
- 200 à 500 µg/ml dans le derme
- 100µg/ml dans l'épiderme
- 0,2 à 50 µg/ml dans la lymphe thoracique
- 0,01 à 0,1 µg/ml dans le sérum.

Ainsi, il est plus abondant au niveau de la peau, où on en retrouve presque 50%, et au niveau des yeux et des articulations.

La concentration en acide hyaluronique chez l'homme avoisine les 200 mg/kg, soit environ 12g pour un individu dont le poids est de 60Kg.

Chez les animaux, les éléments qui en contiennent le plus sont la crête du coq (7500 µg/ml) et le cartilage du museau du bœuf (1200 µg/ml).

Il a été aussi isolé dans la paroi de certaines bactéries, comme les streptocoques. Les champignons, les plantes et les insectes n'en contiennent pas.

La structure de l'AH, au fil de l'évolution et dans le temps, n'a pas subi de modification que ce soit chez les Pseudomonas, les mammifères comme le rat, le lapin ou encore l'homme.

Ainsi l'AH est parfaitement toléré par le système immunitaire, il est biocompatible et n'est pas allergisant.

### **B. Aspect réglementaire**

En pharmacie d'officine, l'acide hyaluronique est présent dans deux types de produits, les dispositifs médicaux et les cosmétiques, à l'exception d'un produit le HYALGAN, qui possède un AMM et qui est donc un médicament. Nous allons donc voir la réglementation inhérente à ces trois types de produits.

## 1. Les dispositifs médicaux

### a) Définition

On entend par dispositif médicaux selon la directive européenne 93/42/CEE : « *Tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.*

*Destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :*

- *De diagnostic (scanner...), prévention (gants, stérilet...), contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie ;*
- *De diagnostic, contrôle, traitement, atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap (pansements...);*
- *D'investigation, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique ou pathologique (prothèses, dialyseur...);*
- *De communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus ».*

Ainsi, à la différence d'un médicament, l'action d'un dispositif médical ne repose pas sur des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques.

Au contraire elle est mécanique, physique et biologique.

De plus, les dispositifs médicaux sont séparés en plusieurs classes en fonction des risques éventuels qu'ils peuvent provoquer, du plus dangereux au moins dangereux :

- *Classe I : Risque potentiel faible (instruments chirurgicaux, DM non invasifs, DM invasifs à usage temporaire)*
- *Classe Iia : risque potentiel modéré (DM de classe I stérile et/ou avec fonction de mesure, lentilles de contact, prothèses dentaires, DM invasifs à court terme, DM invasif de type chirurgical)*
- *Classe Iib : Risque potentiel élevé (DM implantable à long terme)*
- *Classe III : Risque potentiel critique (DM implantable à long terme en contact avec le coeur, le système circulatoire central ou le SNC, DM implantables résorbables, implants mammaires.)*

### b) Mise sur le marché

Selon les directives européennes 93/42 CEE modifiées par la directive 2007/47/CEE applicable depuis mars 2010, le marquage CE est le passeport technique d'un dispositif médical. En effet il permet : « *la libre circulation des produits dans l'UE, l'harmonisation des réglementations, la sécurité des consommateurs et des utilisateurs européens. De plus cela confirme la conformité à la directive concernée.* »

Ainsi ce marquage CE est obligatoire pour la mise sur le marché d'un dispositif médical depuis le 14 juin 1998, sauf pour les DM (dispositifs médicaux) sur mesure et les DM destinés aux investigations cliniques. La validité est de 5 ans.

Il est obtenu grâce à des organismes notifiés qui sont contrôlés en France par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) et le fabricant en est responsable.

Ainsi sur l'emballage et la notice nous devons retrouver : le pictogramme CE et XXXX associés à 4 chiffres qui définissent l'organisme responsable du marquage CE. Ceci doit être inscrit de manière visible, lisible et indélébile sur le dispositif ou sur l'emballage.

### c) Surveillance

La surveillance des dispositifs médicaux est assurée par la matériovigilance. Celle-ci a pour objectif d'empêcher que tous événements et/ou risques d'événements graves mettant en cause des dispositifs médicaux ne puissent se répéter. Pour cela des actions préventives et/ou correctives adaptées seront mises en place.

En France elle est assurée par L'ANSM et concerne tous les DM après leur mise sur le marché, qu'ils possèdent le marquage CE ou non. Ainsi, afin de faire remonter tout incident indésirable ou risque mettant en cause un DM, la matériovigilance oblige le fabricant, les utilisateurs ou les tiers, ayant eu connaissance d'un événement ou d'un risque d'incident de déclarer immédiatement cet incident à l'ANSM.

## 2. **Les médicaments**

### a) Définition

Selon l'article L.5111-1 du Code de la santé publique, on entend par médicament : « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales (A), ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* » .

Ainsi un médicament possède une action métabolique, pharmacologique et immunologique. Ce n'est pas un produit anodin, il est de ce fait très réglementé.

### b) Mise sur le marché

Pour la commercialisation d'un nouveau médicament, de très nombreux tests sont réalisés et ces tests durent plusieurs années. Ces tests sont une succession d'étapes juridiquement bien définies.

On a dans l'ordre :

- Les Essais précliniques : ils ont pour but de déterminer in vivo le potentiel d'un « futur médicament » venant des phases de la recherche intellectuelle.  
Durant ces tests-là, on va aussi chercher à connaître la toxicologie de la molécule.
- La phase d'essais cliniques a pour but de démontrer les preuves scientifiques de la balance bénéfique/risque de la molécule.  
Cette étape est réalisée sous autorisation de l'ANSM (Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé).  
Les données recueillies au cours de ces tests sont capitales et servent de base pour élaborer le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

En même temps que les essais cliniques, on retrouve une phase de développement industriel dans laquelle il y a une phase de fabrication du principe actif et une phase de mise en forme galénique.

Ainsi tous les résultats obtenus au cours des différents essais et phases de développement vont permettre de former le dossier de demande d'AMM, dans le but d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché du médicament.

Si on a une procédure centralisée européenne, l'organisme en charge est le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA). En revanche, si la procédure est nationale, c'est l'ANSM qui sera l'organisme de référence.

Le dossier d'autorisation de mise sur le marché forme la pièce d'identité du médicament. Il apporte les arguments précliniques et cliniques justifiant la sécurité et l'efficacité du médicament. On veut prouver que toutes les études effectuées garantissent la qualité du médicament.

De plus, dans le dossier d'AMM, on retrouve une partie dédiée aux matières premières, c'est-à-dire les substances actives et excipients, afin de démontrer leurs vertus et leurs puretés. Ce dossier d'AMM est accompagné des résumés des caractéristiques du produit et de la notice du médicament.

Cependant cet AMM peut être « retiré, suspendu, modifié » à tout moment par décision du directeur général de l'ANSM. En effet, par exemple « s'il apparaît que la spécialité pharmaceutique est nocive dans les conditions normales d'utilisation, si l'effet thérapeutique fait défaut ... » celle-ci sera étudiée par les commissions concernées qui prendront, suite à leur enquête, une décision de retrait ou non du produit.

### c) Surveillance

Après sa mise sur le marché, le médicament est sous surveillance accrue. En effet, l'organisme qui en est responsable est la Pharmacovigilance. Elle garantit la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effets indésirables. Par conséquent, le rapport bénéfique/risque est contrôlé de manière continue.

Ainsi les professionnels de santé, les industriels et les utilisateurs peuvent déclarer les effets indésirables sur le site de l'ANSM grâce à une fenêtre dédiée.



Par la suite, ces effets indésirables sont recueillis, étudiés et, en fonction des résultats, des mesures correctives ou préventives pourront être appliquées. Il peut donc à tout moment être retiré du marché. L'ANSM effectue le contrôle de la pharmacovigilance au niveau du territoire français.

### **3. Les cosmétiques**

#### **a) Définition**

Conformément à L'article 2 du règlement (CE) n °1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009, on entend par cosmétique : « *Toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, système pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles* ».

Les produits cosmétiques n'ont ni action curative ou préventive concernant les maladies humaines.

#### **b) Mise sur le marché**

Avant de mettre un cosmétique sur le marché, plusieurs règles sont à considérer. Il n'y a pas besoin d'autorisation particulière pour permettre la mise sur le marché d'un cosmétique. De ce fait la personne référente en charge de la commercialisation doit assurer la mise sur le marché d'un produit fiable pour la santé humaine lorsque toutes les conditions normales d'utilisation sont respectées. Le Dossier d'information produit ou DIP devra apporter les preuves d'innocuité pour le consommateur.

Pour commercialiser un produit issu de la cosmétologie plusieurs contraintes doivent être respectés, concernant :

- « La composition
- La formation du DIP (dossier d'information sur le produit cosmétique)
- Les règles d'étiquetage sur le conditionnement et l'emballage
- La notification à la commission européenne
- La déclaration de l'endroit de fabrication auprès de l'ANSM
- La fabrication ».

La personne référente doit vérifier, avant la mise sur le marché du cosmétique :

- que la sécurité du cosmétique soit contrôlée sur la base d'informations fiables
- qu'un texte sur la sécurité du cosmétique soit écrit
- que l'analyse de la sécurité soit réalisée par une personne compétente

Pour finir elle doit vérifier que le texte sur la sécurité soit mis à jour régulièrement car des informations nouvelles peuvent être connues après la mise sur le marché.

Le DIP (dossier d'information produit) doit être élaboré pour tous les produits cosmétiques au sens large c'est à dire que cela concerne aussi bien les savons que les testeurs ou encore les échantillons. Il est détenu par la personne responsable pendant une durée de 10 ans.

Il contient :

- Les caractéristiques du produit cosmétique,
- Une garantie de la sécurité de ce même produit
- Les méthodes de fabrication, une description du conditionnement et la preuve de la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).
- Une justification de l'effet du produit quand la nature ou l'effet du produit est revendiqué
- Les données obtenues grâce aux essais effectués par le fabricant sur les animaux

### c) Surveillance

Afin d'assurer une surveillance des produits cosmétiques, depuis le 13 mars 2017, le référent et tous les revendeurs ont pour obligation de notifier aux autorités compétentes, « tout effets indésirables, incidents ou risques liés aux produits de santé mais aussi les mesures correctives qui ont pu être mise en place ».

Les professionnels de santé ainsi que les utilisateurs professionnels ou particuliers doivent déclarer les effets indésirables.

Comme pour la pharmacovigilance et la matériovigilance l'autorité compétente est l'ANSM. De ce fait la cosmétovigilance intervient sur l'ensemble des produits cosmétiques après leur mise sur le marché. Tout cela est contrôlé par le règlement n°1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30 novembre relatif aux produits cosmétiques.

Elle se base :

- Sur le relevé des effets indésirables et le regroupement des informations qui en sont relatives
- Sur l'archivage et l'étude rigoureuse de l'effet indésirable dans un but de prévention
- Sur des actions correctrices le cas échéant

## II. **L'acide hyaluronique, un agent lubrifiant**

L'une des premières propriétés de l'AH qui va nous intéresser est sa capacité de lubrification des tissus, dans le but de pallier des problèmes de sécheresse au niveau oculaire et vaginal.

Nous allons voir que face à la symptomatologie de ces pathologies, les propriétés physiques et chimiques de l'AH apportent une solution à plusieurs niveaux, au quotidien pour ses affections fréquentes en pharmacie d'officine.

## A. L'Acide hyaluronique utilisé comme substitut lacrymal

L'AH va agir localement dans le but d'humidifier régulièrement la surface oculaire, de restaurer son intégrité et d'enrayer le cercle vicieux de la sècheresse oculaire. Dans le syndrome des yeux secs, son principal rôle va être de pallier au manque de larmes. On le qualifie donc aussi de « larmes artificielles ». Nous allons donc voir les solutions qu'apporte l'AH et sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux autres produits existants dans cette pathologie.

### 1. *Syndrome des yeux secs*

La sècheresse oculaire est une pathologie fréquente, multifactorielle et chronique dont la fréquence s'accroît avec l'âge des patients. En effet, on considère qu'elle concerne 15% des patients de plus de 65 ans, et on note une légère prédominance féminine, surtout après la ménopause.

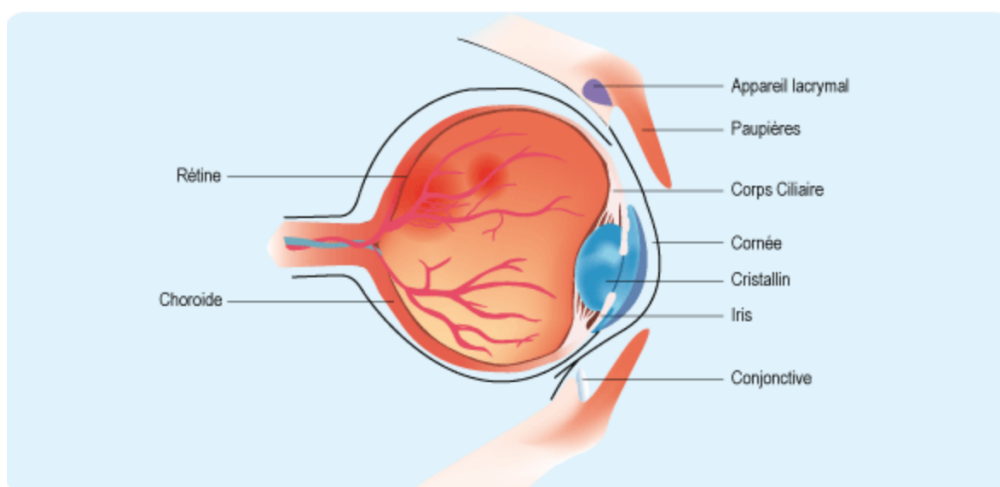
#### a) Physiopathologie

Rappel anatomique de l'œil :

Les paupières forment des replis cutanéomusculo-membraneux mobiles.

Les paupières assurent :

- Une défense de la surface oculaire contre les agressions extérieures (bactéries, virus, polluants, parasites).
- Une répartition homogène du film lacrymal sur la surface oculaire grâce à leurs clignements.



*Figure 9 : Coupe de l'œil. Assurance maladie. (Page consultée le 02/04.2020). Yeux secs : symptômes et causes. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/secheresse-oculaire/definition-symptomes-causes>.*

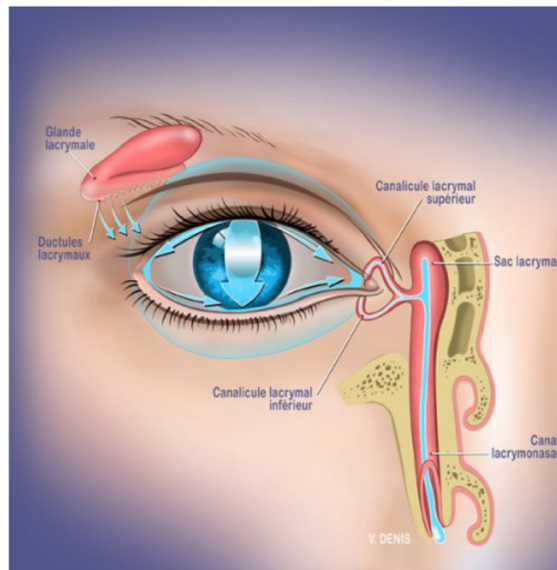
La surface oculaire est formée :

- Du film lacrymal
- De la conjonctive
- Du limbe, jonction entre la cornée et la conjonctive
- De la cornée

La surface oculaire forme la deuxième ligne de défense de l'œil. Cette défense est assurée grâce à la composition du film lacrymal : on retrouve une protection chimique et biologique. La conjonctive correspond à une membrane muqueuse vascularisée. Elle assure la sécrétion du mucus. Celui-ci est primordial pour garantir la stabilité du film lacrymal et la transparence de la cornée. La cornée du fait de sa transparence, assure la vision. Le film lacrymal recouvre sa face antérieure.

Le système lacrymal est la zone de l'œil qui va le plus nous intéresser dans le cas de la sécheresse oculaire.

Il est formé de deux types de glandes lacrymales, de cellules sécrétrices, de canalicules excréteurs et des larmes.



*Figure 10 : Schéma du système lacrymal. « Le système lacrymal : Les larmes, un besoin vital. », Aziz Benmosbah. <http://larmealoeil.wikeo.net/le-systeme-lacrymal.html>.*

Ce système lacrymal permet :

- La production des larmes en continu par les glandes lacrymales
- Leur étalement sur la face antérieure de l'œil, grâce au clignement des paupières
- Leur disparition au niveau de la surface oculaire par évaporation
- Leur excrétion grâce aux canalicules lacrymaux situés au coin interne des paupières.

Sur la surface cornéenne de l'œil, se trouve un film, appelé film lacrymal. Il est formé par les larmes qui se répartissent à la surface de l'œil. Elles vont lutter contre les agressions extérieures (poussières, bactéries) et vont permettre d'hydrater mais aussi de nourrir la cornée.

Le film lacrymal formé, crée une protection entre le milieu extérieur et la surface oculaire. Il est constitué de substances nutritives mais aussi d'électrolytes. En condition physiologique, son osmolarité varie entre 296 et 302 mosm<sup>L-1</sup>.

La sécheresse oculaire se caractérise par un défaut de la quantité et/ou de la qualité des larmes d'un individu et donc un défaut du film lacrymal.

Cette sécheresse peut être due :

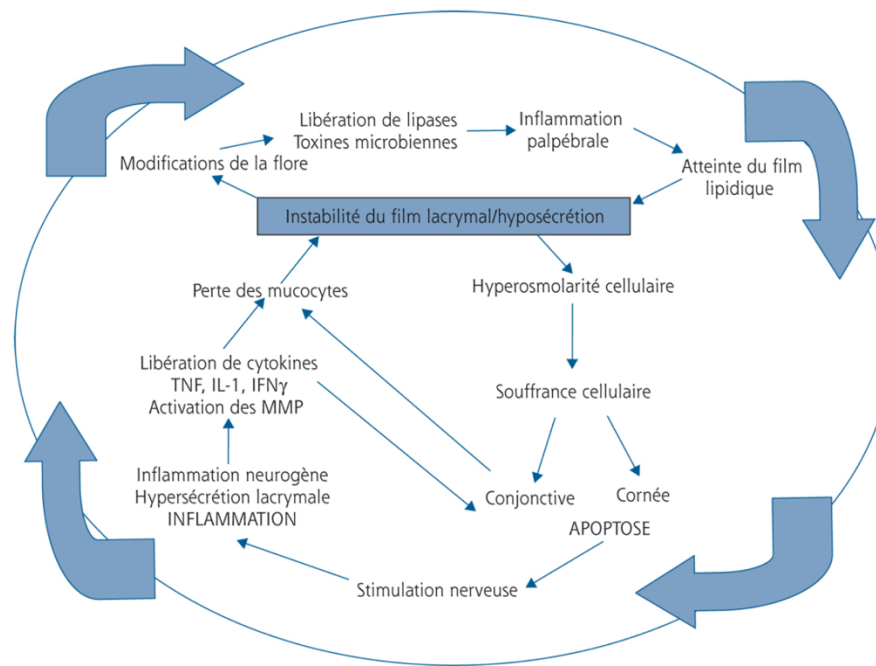
- Soit à un déficit aqueux avec hyposécrétion lacrymale et dysfonctionnement de la glande lacrymale,
- Soit à une hyper-évaporation avec instabilité du film lacrymal.

Ces deux mécanismes vont conduire à une diminution de l'eau contenue dans le film lacrymal. On aura donc un phénomène d'hyper-osmolarité qui se développera. Elle avoisinera les 316 à 440 mosm<sup>L-1</sup>.

La première cause de souffrance cellulaire retrouvée dans le syndrome des yeux secs peut donc être expliquée par l'hyper-osmolarité. Elle provoque la propagation de signaux d'alerte vers le cerveau, en utilisant des décharges nerveuses. Cette souffrance cellulaire induite va déclencher des phénomènes d'apoptoses touchant à la fois les cellules conjonctivales et les mucocytes. Cette dégradation des mucocytes est le signe cytologique le plus déterminant du syndrome des yeux secs.

En réponse à cette atteinte de la surface oculaire, la stimulation nerveuse va provoquer une augmentation de la sécrétion des glandes lacrymales par le chemin classique : production de mucus et activation des systèmes de défense au niveau local.

Mais l'activation de ces phénomènes sur une surface oculaire pathologique va déclencher un effet d'épuisement ou encore une stimulation excessive, ce qui provoque un larmoiement que l'on peut qualifier d'anormal. Il en résulte, au final, une inflammation de la surface oculaire. On va donc avoir libération de cytokines pro-inflammatoires, de TNF-alpha, d'interleukines ainsi que l'activation d'enzymes protéolytiques, les métalloprotéinases (MMP). Ces dernières vont transformer les précurseurs des cytokines inactifs en leur forme active.



*Figure 11 : Cercle vicieux du syndrome des yeux secs L'œil sec, Les cercles vicieux des syndromes des yeux secs « Rapport SFO 2015 - Surface oculaire », R. Tahiri J. Hassani, C. Baudouin, A. Denoyer. [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file\\_100015.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100015.html)*

Il en résulte la mise en place d'une réaction inflammatoire en chaîne, ayant un effet cytotoxique pour la surface oculaire, et plus particulièrement pour les cellules à mucus dont la destruction majeure l'instabilité du film lacrymal. Il s'agit d'un cercle vicieux.

Il existe aussi une autre boucle résultant de l'instabilité lacrymale. Elle affecte les paupières et le système lipidique oculaire. L'instabilité du film lacrymal peut provoquer une modification à la fois de la flore microbienne de la conjonctive mais aussi de celle des paupières.

Par conséquent la flore oculaire va produire des lipases ainsi que des toxines bactériennes provenant de bactéries GRAM négatifs ou positifs. Cela va provoquer une inflammation palpébrale et meibomienne. Le tout transforme la composition du film lipidique entraînant une instabilité lacrymale supplémentaire. On comprend mieux que toute atteinte du film lipidique et des glandes de Meibomius entraîne donc une instabilité du film lacrymal.

### *b) Symptômes, causes et facteurs de risques*

Les facteurs de risques sont nombreux : le vieillissement, l'environnement, un terrain allergique, certains médicaments (antidépresseurs, antihistaminiques de première génération), le port de lentilles de contact, certaines pathologies (ophtalmiques ou systémiques).

Les symptômes de cette pathologie sont divers et variés : démangeaison, sensation de brûlure, photophobie, larmoiements involontaires, port de lentilles de contact rendu désagréable.

Ils vont être responsables de gêne dans la vie quotidienne et dans le but de les soulager de nombreuses thérapies existent notamment celle à base d'AH qui occupe une place importante au sein de la stratégie thérapeutique.

### c) Traitements

Le traitement va être adapté en fonction de la sévérité de la maladie. Par ailleurs, il est préférable de ne pas utiliser de produit contenant un conservateur, leur effet étant discuté sur la symptomatologie.

Dans la stratégie thérapeutique, on retrouve en première ligne les substituts lacrymaux (SL). En effet, de par leur action, ils vont permettre de pallier au manque de larmes en augmentant leur volume, mais aussi de restaurer l'osmolarité, tout en diluant les facteurs inflammatoires produits en cas de sécheresse oculaire.

Pour être efficace, un SL doit être une solution iso ou hypo tonique, avoir un pH neutre, une composition ionique similaire à celle des larmes. Le substitut lacrymal idéal doit posséder plusieurs propriétés pharmacologiques indispensables à son activité :

- Une bonne viscosité : elle assure un étalement complet du SL sur la surface oculaire, et va impacter sa rémanence, c'est-à-dire le temps d'action du produit au niveau du film lacrymal.
- Une bonne rémanence : « la persistance d'un phénomène après disparition de sa cause », elle va donc varier en fonction de la viscosité du produit. Plus la viscosité va être importante, plus la rémanence sera aussi elle aussi importante.
- Un caractère isotonique ou légèrement hypo-osmolaire : comme vue précédemment, l'hyper osmolarité au niveau oculaire fait partie des manifestations pathologiques de la sècheresse oculaire. Par conséquent, et afin de diminuer l'osmolarité, il convient d'utiliser des SL hypo-osmolaires.
- Un pH aux alentours de 7,5. De manière générale, les collyres utilisés possèdent un pH proche du pH physiologique des larmes.
- Une bonne tolérance.

Certains SL vont permettre, grâce à leurs propriétés lubrifiantes, de réparer les épithéliums de la surface oculaire. Ils peuvent jouer sur la cicatrisation épithéliale, cas de l'AH par exemple. En effet, ils peuvent jusqu'à un certain point, supporter les contraintes de cisaillements

provoqués par le clignement des paupières. De plus, il existe des SL qui interviennent directement, de par les propriétés de leurs principes actifs, dans la cicatrisation cellulaire.

Ces SL permettent de retrouver des propriétés optiques. En effet, un fonctionnement oculaire de qualité, est garanti par l'intégrité, à la fois du film lacrymal et de l'épithélium corné. Si ce n'est pas le cas, par irrégularité du film ou de la surface oculaire, on peut voir apparaître des « aberrations optiques » avec notamment une baisse de l'acuité visuelle.

L'administration de SL a donc pour but de rétablir cette intégrité optique. Cependant, les bénéfices de ces SL ne sont perçus que pendant quelques minutes. Il est donc nécessaire de renouveler les applications. Des améliorations des aberrations optiques ont été observées après instillation de collyre au hyaluronate de sodium.

Parmi les différentes classes de SL répertoriés, certains sont des larmes artificielles simples (solutions salines améliorées, des dérivés vinyliques). Il s'agit de SL classiques. D'autres présentent une très bonne rémanence et/ou des propriétés hydratantes intéressantes. Il s'agit des polymères comme notamment les dérivés celluloses. Ces derniers ont une viscosité modérée et donc n'ont pas un temps de rémanence statistiquement supérieur à celui du sérum physiologique. Parmi les composés récents, on retrouve les carbomères ou les polymères d'acide hyaluronique, composés très intéressants.

Dans l'indication de la sécheresse oculaire, l'AH est retrouvé sous forme de hyaluronate de sodium c'est-à-dire sous forme de sel sodique (HS). Il est utilisé en tant que composé « actif » dans les formules de larmes artificielles.

En effet, il s'agit d'un polysaccharide qui allie à la fois un effet mucomimétique, (c'est-à-dire la capacité à s'étaler à la surface de l'œil d'une façon comparable à la couche mucinique) et une capacité à retenir l'eau, le tout dans le but d'accroître le volume lacrymal et de limiter l'évaporation des larmes.

Cette propriété de retenir l'eau s'explique par la présence de charges négatives sur l'HS, ce qui lui donne une excellente aptitude en tant que lubrifiant.

De plus, les collyres à base d'HS sont des fluides non newtoniens, c'est à dire que, leur viscosité change en fonction des contraintes qu'ils peuvent subir. Lors d'un clignement des paupières, leur viscosité va baisser et par conséquent, on obtient un bon étalement du collyre sur la surface oculaire.

A l'inverse, au « repos », c'est-à-dire lorsque l'HS ne subit pas de contrainte, sa viscosité va s'élever, on aura alors plusieurs effets :

- Une stabilisation du film lacrymal
- Un temps d'évaporation des larmes plus important



- Une rémanence qui s'accroît, et permet donc une meilleure persistance de l'effet

Cette rémanence va être plus grande que celle des autres substituts lacrymaux comme le PVA (acide polyvinylique) et l'HPMC (hydroxypropylmethylcellulose).

Comme vu précédemment, cette viscosité de l'HS est indispensable au traitement de la sécheresse oculaire et augmente, de façon logique, avec la concentration en principes actifs et diminue avec la température. On note qu'à des concentrations comprises entre 0,1% et 0,3% d'HS dans les collyres, on a une augmentation de la stabilité du film lacrymal.

De plus, l'HS joue un rôle non négligeable dans le processus de cicatrisation. Il favorise le mouvement des cellules épithéliales et leur accroissement et participe ainsi au remplacement des cellules épithéliales détruites lors du processus d'apoptose.

Il va aussi participer à la diminution du processus inflammatoire de cette pathologie en la régulant.

Cependant, même si une rémanence importante des produits contenant de l'HS sur la cornée entraîne un soulagement du patient, on retrouve, comme inconvénient de ces composés visqueux, un flou visuel lors de son administration. Par conséquent, ils seront plutôt utilisés le soir.

De plus, certains d'entre eux peuvent, en séchant, former des dépôts qui adhèrent aux cils.

#### d) Étude de cas

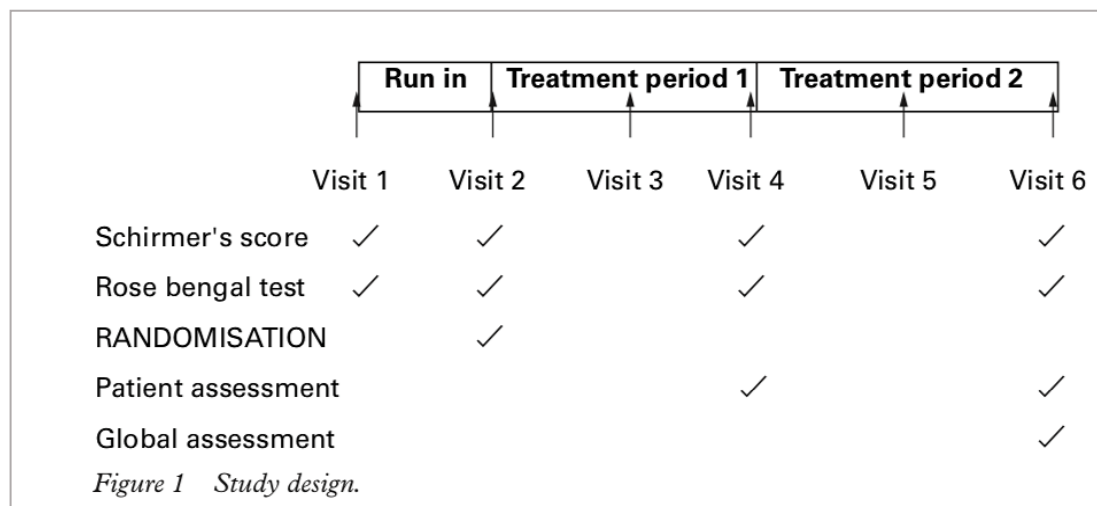
Nous allons commencer par détailler une étude comparant un collyre contenant de l'HS à du sérum physiologique classique.

Tableau 1- Déroulement de l'étude

<b>Etude:</b> Condon, P. I, C. G McEwen, M. Wright, G. Mackintosh, R. J Prescott, et C. McDonald. « Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Crossover, Multicentre Study to Determine the Efficacy of a 0.1% (w/v) Sodium Hyaluronate Solution (Fermavisc) in the Treatment of Dry Eye Syndrome ». <i>Brit J o O.</i> 1999 oct 10; 83 (10): 1121-24.	
Objectif principal	Comparer l'efficacité et la tolérance d'une solution à 0,1% d'AH de haut poids moléculaire (2,5 millions de Da), sous forme d'hyaluronate de sodium avec une solution saline physiologique, chez les patients atteints du syndrome de l'œil sec, d'étiologie connue.
Méthodes	Étude randomisée, à double insu, croisée sur deux périodes et multi centre.

Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients de plus de 18 ans, ayant des antécédents reconnus de sècheresse oculaire provoquée soit par le syndrome de kérato-conjontivite sèche, soit par le syndrome de Sjögren.</li> <li>- Femmes ménopausées ou utilisant une méthode de contraception jugée efficace et fiable.</li> </ul>
Principaux critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes enceintes et allaitantes.</li> <li>- Sujets souffrant d'une sècheresse oculaire unilatérale.</li> <li>- Personnes ayant des antécédents récents, ou ayant un diagnostic de glaucome, dont le traitement peut affecter la production de larmes.</li> <li>- Les antihistaminiques oraux et les bêta-bloquants peuvent également engendrer un écoulement lacrymal. Les sujets recevant ces traitements, avant leur participation à l'étude, ont été informés que les posologies ne devaient pas être modifiées au cours de l'étude.</li> <li>- Toute personne ayant une inflammation du segment antérieur, un traumatisme, chirurgical ou non, l'utilisation de lentilles de contact était exclue de l'étude.</li> <li>- Enfin, les sujets ayant une sensibilité connue au hyaluronate de sodium, ou ceux ayant reçu un autre médicament expérimental au cours des 6 semaines précédentes ont également été exclus.</li> </ul>
Déroulement de l'étude	<p>Les tests de Schirmer et de rose du Bengale ont été effectués au départ.</p> <p>Les sujets ont été soumis à un rodage de 7 jours au cours duquel tous les médicaments pour les yeux secs, sauf la solution saline, ont été exclus.</p> <p>Après 7 jours, les tests cliniques ont été répétés et les sujets ont été randomisés pour recevoir soit la solution d'0,1% d'hyaluronane, soit celle à 0,9% de sérum physiologique.</p> <p>Après 28 jours de traitement, les patients ont interverti les 2 médicaments, pour un traitement supplémentaire de 28 jours.</p> <p>Les évaluations cliniques (test de Schirmer et de rose bengale) ont été une nouvelle fois réalisées, après la fin de chacune des deux périodes de traitement, les sujets ont dû exprimer leurs préférences en matière de traitement, de manière subjective.</p> <p>L'emballage des deux médicaments était identique, afin de maintenir l'aveuglement de l'étude.</p>
Critères	La principale variable de calcul était l'évaluation par le patient des

d'évaluation	<p>symptômes de brûlure et de sensation de grain de sable aux visites 4 et 6, puis à la fin de chaque période de traitement.</p> <p>Lors de la visite 6, le sujet a dû faire une évaluation comparative de l'efficacité des deux médicaments de l'étude.</p> <p>L'innocuité a été évaluée en surveillant tous les événements indésirables tout au long de l'étude.</p>
--------------	--



*Figure 12 : Déroulement de l'étude Condon, P. I, C. G McEwen, M. Wright, G. Mackintosh, R. J Prescott, et C. McDonald. « Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Crossover, Multicentre Study to Determine the Efficacy of a 0.1% (w/v) Sodium Hyaluronate Solution (Fermavisc) in the Treatment of Dry Eye Syndrome ». Brit J o O. 1999 oct 10 ; 83 (10): 1121-24.*

### Résultats :

Sur les quatre-vingt-neuf patients qui sont entrés en phase d'essai, 84 étaient éligibles pour la randomisation.

Cinq patients se sont retirés pendant la période de rodage de 7 jours et n'ont donc pas été randomisés.

Huit autres sujets se sont retirés avant la fin de l'étude (un décès de cause non liée, une abrasion de la cornée sous traitement salin, un non-respect des règles, un manque de calcul, trois raisons non liées à l'étude, une raison inconnue).

Six patients ayant terminé les deux périodes de traitement ont été exclus de la liste (deux erreurs de dispensation du médicament, une sécheresse oculaire unilatérale, un autre utilisant d'autre traitement pour la sécheresse oculaire en même temps, une erreur de

l'investigateur en remplissant le formulaire de rapport de cas, un patient n'ayant pas été enregistré dans la base de données pour des raisons inconnues)

Au final, soixante-dix sujets ayant terminé les deux périodes de traitement étaient éligibles pour les analyses, cela inclus un sujet ayant arrêté son traitement par bêta- bloquants systémiques au cours de l'étude.

Lors de l'évaluation subjective de l'efficacité des deux traitements, une majorité des sujets ont estimé que l'HS était plus efficace que la solution saline pour diminuer les sensations de brûlure et de grain de sable. Aucun effet indésirable susceptible d'être provoqué par l'HS n'a été recensé.

*Table 2 Patient assessment of treatment preference*

	<i>HA→saline</i>	<i>Saline→HA</i>
Treatment 1 better	18	5
Equal	6	6
Treatment 2 better	9	24

*Figure 13 : Avis subjectifs des patients sur les traitements préférés Condon, P. I, C. G McEwen, M. Wright, G. Mackintosh, R. J Prescott, et C. McDonald. « Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Crossover, Multicentre Study to Determine the Efficacy of a 0.1% (w/v) Sodium Hyaluronate Solution (Fermavisc) in the Treatment of Dry Eye Syndrome ». Brit J o O. (1999) ; 83 (10) : 1121-24.*

Par exemple, pour le soulagement de la sensation de brûlure, l'HS a permis un soulagement pendant plus de 3 heures pour 25 personnes sur 59 (42%), alors que la solution saline n'a soulagé que 14 personnes sur 57 (25%).

Le soulagement de la sensation de grain de sable a tendance à durer un peu plus longtemps que le soulagement de la sensation de brûlure, toujours en faveur de l'HS.

Les résultats du test de Schirmer (mesure de la quantité de larme produites) montrent une différence significative entre l'HS et la solution saline. En effet, on constate aussi bien qu'en mesurant les effets pour un œil ou pour les deux, on obtient de meilleurs résultats avec l'acide hyaluronique qu'avec la solution saline.

Les résultats du test à la rose du Bengale montrent un bénéfice plus prononcé pour l'HS par rapport à la solution saline.

*Table 4 Results from Schirmer's test in crossover phase*

	<i>HA→saline (SD)</i>	<i>Saline→HA (SD)</i>
Left eye:		
1st period	5.2 (5.3)	3.6 (4.1)
2nd period	4.5 (5.8)	5.5 (5.3)
1st-2nd	0.8 (4.6)	-1.9 (4.3)
Treatment difference test: $t=2.6, p=0.013$		
Right eye:		
1st period	5.5 (4.2)	4.1 (4.5)
2nd period	4.2 (5.3)	5.3 (4.8)
1st-2nd	1.3 (2.8)	-1.1 (3.1)
Treatment difference test: $t=3.4, p=0.0013$		
Combined test on sum from both eyes: $t=3.6, p=0.0006$		

*Table 5 Results from rose bengal test (total score) in crossover phase*

	<i>HA→saline (SD)</i>	<i>saline→HA (SD)</i>
Left eye:		
1st period	3.4 (1.3)	4.4 (2.1)
2nd period	4.3 (1.8)	3.3 (1.7)
1st-2nd	-1.0 (1.6)	1.1 (2.1)
Treatment difference test: $t=4.5, p=0.0001$		
Right eye:		
1st period	3.5 (1.1)	4.4 (2.2)
2nd period	4.3 (1.8)	3.4 (1.4)
1st-2nd	-0.8 (1.4)	1.1 (2.2)
Treatment difference test: $t=4.3, p=0.0001$		
Combined test on sum from both eyes: $t=4.7, p=0.0001$		

*Figure 14* : Tableaux illustrant les résultats des tests de Schirmer et de celui au rose de bengale Condon, P. I, C. G McEwen, M. Wright, G. Mackintosh, R. J Prescott, et C. McDonald. « Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Crossover, Multicentre Study to Determine the Efficacy of a 0.1% (w/v) Sodium Hyaluronate Solution (Fermavisc) in the Treatment of Dry Eye Syndrome ». *Brit J o O.* (1999); 83 (10): 1121-24.

Les scores de coloration totaux de chaque œil étaient systématiquement inférieurs d'un point environ, lorsque le patient recevait de l'HS par rapport à la solution saline. Globalement, la différence de traitement est statistiquement significative au niveau de 0,01%.

L'étude montre donc un avantage de l'HS par rapport à la solution saline, à la fois dans l'évaluation subjective du soulagement des symptômes et de la durée de ce soulagement, ainsi que dans les tests objectifs évaluant la structure et la fonction oculaire.

L'étude démontre également que l'HS est bien toléré comme médicament par voie oculaire, même sur une période de 4 semaines.

À la différence d'autres larmes artificielles, l'HS est un substitut naturel des larmes, et sa concentration dans le liquide lacrymal augmente naturellement en cas de lésions oculaires, afin de participer à la cicatrisation de la cornée.

L'amélioration des symptômes, décrites par les patients utilisant l'HS, et la durée plus longue de ce soulagement, peuvent être, en partie, dues à une stabilité retrouvée du film lacrymal, provoquée par ce dernier.

Le bénéfice observé peut également être lié à la capacité de l'HS à :

- Maintenir la barrière épithéliale de la cornée.
- Améliorer l'intégrité des cellules superficielles de la cornée, en raison de sa capacité à favoriser la migration des cellules épithéliales.

Par ailleurs, le degré de rupture des cellules épithéliales de la cornée, effet mesuré par le score de coloration de rose Bengale, a été considérablement amélioré grâce au traitement par l'HS.

L'amélioration de la production de larmes chez les patients recevant de l'acide hyaluronique, déterminée par le score de Schirmer, traduit les capacités de rétention d'eau de l'acide hyaluronique.

Maintenant, nous allons voir les résultats d'autres études cliniques, toujours dans le but d'évaluer l'efficacité de l'AH.

Il s'agit d'une liste non exhaustive d'études, comparant l'AH aux autres types de SL que l'on retrouve sur le marché.

En effet les autres types de SL existants sont :

- Dérivés du sérum physiologique
- Les polymères de vinyl comme l'acide polyvinylique (PVA) ou la polyvinylpyrrolidone (PVP)
- Les dérivés cellulosiques comme l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) et la carboxyméthylcellulose (CMC ou carmellose)
- Les carbomères
- L'hydroxypropy-guar

Ces études ont été menées avec des collyres contenant des concentrations différentes en HS : 0,1%, 0,18% et 0,3%.

Pour les collyres présentant des concentrations de 0,1%, plusieurs études randomisées en double insu ont prouvé la supériorité de ce collyre sur le sérum physiologique, comme par exemple celle que l'on vient de voir.

L'étude de McDonald CC, Kaye SB, Figueiredo FC, et al, a comparé les collyres contenant de l'HS à des collyres contenant de la PVA à 1,4% et donne l'avantage aux HS sur les signes cliniques et les symptômes.

L'étude de Lee JH, Ahn HS, Kim EK, et al. « Efficacy of sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose in treating mild to moderate dry eye disease » a comparé les collyres contenant de l'HS à 0,1% et les collyres contenant des dérivés celluloses (CMC) à 0,5%. L'étude a été réalisée sur 32 patients, pendant deux mois, en double insu. Le résultat a montré qu'il n'y avait pas de distinction notable au niveau clinique de l'HS, notamment sur l'amélioration des signes et des symptômes par rapport au CMC. De plus, dans cette étude la tolérance entre les deux produits a été décrite comme similaire.

Une seconde étude a été menée, toujours dans le but de comparer HS et CMC. Il s'agit de l'étude de Brignole F, Pisella PJ, Dupas B, et al. « Efficacy and safety of 0.18 % sodium hyaluronate in patients with moderate dry eye syndrome and superficial keratitis ». Dans celle-ci, 22 patients atteints de sécheresse modérée à sévère étaient recensés. Ils étaient traités, soit par collyres contenant de l'HS à 0,18%, soit par des collyres contenant du CMC à 2% pendant 2 mois. Que cela soit avec l'un ou l'autre des collyres, on a une évolution bénéfique et comparable des signes et symptômes de kératoconjonctivites sèches.

Cependant le collyre contenant de l'HS présentait :

- une efficacité supérieure en termes de diminution des marqueurs de l'inflammation de la surface oculaire.
- Une meilleure tolérance par rapport au CMC qui, eux, peuvent entraîner une sensation de flou visuel après instillation plus importante.

Concernant les carbomères, dans l'étude Johnson et al, il a été confronté un collyre au carbomère 934 à 0,3 % et un collyre au HS à 0,18 %, dans une étude randomisée en double insu, sur 65 patients atteints de sécheresse oculaire modérée.

Les deux traitements étaient similaires en termes d'atténuation des symptômes et d'augmentation du BUT (temps de rupture du film lacrymal), mais le HS était supérieur au carbomère concernant les tests colorimétriques. De plus, les flous de la vision perçus comme gênants et prolongés après instillation, étaient plus fréquents chez les patients sous carbomères.

Cependant, d'autres études comme celle de Baeyens V, Bron A, Baudouin C. « Efficacy of 0.18 % hypotonic sodium hyaluronate ophthalmic solution in the treatment of signs and symptoms of dry eye disease. » n'ont pas donné de résultats pertinents permettant de montrer une supériorité de l'HS face au carbomère.

Il faut savoir que c'est le collyre d'AH à 0,18% qui dispose du plus de données confirmant son efficacité clinique sur la sécheresse oculaire. Il est commercialisé sous la forme de solution hypotonique (150mOsmol/l de HA).

La haute autorité de santé (HAS) a d'ailleurs attribué un service rendu jugé suffisant pour les collyres contenant cette concentration d'AH.

La dernière évaluation par l'HAS date de 2015, lors du renouvellement de la demande d'inscription sur la liste des produits remboursables. Les conclusions sont les mêmes et le service rendu est toujours jugé « suffisant » du fait de :

- L'intérêt thérapeutique, du fait de l'amélioration des symptômes cliniques de l'œil sec.
- L'intérêt de santé publique, du fait du nombre de personnes atteintes de sécheresse oculaires.

Tout cela, comparé aux autres substituts lacrymaux inscrits sur la liste des produits remboursables.

Ainsi, les résultats des différentes études cliniques sont dans l'ensemble similaires et font suite à des études jugées pertinentes. Il en résulte que les collyres à l'AH provoquent un soulagement des symptômes cliniques et des gênes causés par la maladie. Il occupe donc une place de choix dans l'arsenal thérapeutique. Par ailleurs, du fait des propriétés cicatrisantes de l'AH, on peut aussi le retrouver dans la stratégie thérapeutique, comme adjuvant de traitement dans une autre pathologie oculaire : les ulcères cornéens d'origine mécanique, inflammatoire ou infectieuse.

e) Produits disponibles en pharmacie d'officine

Les différents produits disponibles en officine pour une orientation ophtalmique sont présentés dans le tableau ci-après.

*Tableau 2- liste non exhaustive des produits disponibles en pharmacie R. Substituts Lacrymaux « Rapport SFO 2015 - Surface oculaire », [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file\\_100015.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100015.html)*

Spécialité	Présentation	Principe actif	Conservateur	Indication	Effets indésirables	Prise en charge
Hyabak®	Flacon Abak® 10 ml	Acide hyaluronique 0,15%	Aucun	Hydratation et lubrification de l'œil en cas de sécheresse oculaire.		NR



Hyaline <sup>®</sup>	Unidoses	Acide hyaluronique à 0,2%	Aucun	Calme les irritations oculaires : comme lors de la sensation de corps étrangers, de sécheresse oculaire, de brûlure ...	Troubles visuels transitoires après l'administration.	NR
Hylo confort plus <sup>®</sup>	Flacon de 10 ml	Acide hyaluronique à 0,2%	Aucun	Hydratation et lubrification des yeux pour traiter les symptômes de sécheresse oculaire.		NR
Hylo confort <sup>®</sup>		Acide hyaluronique 0,1%	Aucun			NR
Hylovis <sup>®</sup>	Unidoses	Acide hyaluronique 0,18%	Aucun	Utilisation lors d'effets modérés et sévères de sécheresse oculaire.		60%
Hylovis multi <sup>®</sup>	Flacon de 10 ml					
Navitae <sup>®</sup>	Flacon de 15 ml	Acide hyaluronique + vitamine A et E	Aucun	Irritations retrouvées suite à des kératites, des chirurgies oculaires, des ulcères traumatiques ou des inflammations de la cornée.		NR
Olixia care <sup>®</sup>	Flacon de 10 ml	Acide hyaluronique 0,18%	Aucun	Traitement symptomatique du syndrome d'œil sec.		NR

Optive fusion®	Flacon de 10 ml	Hyaluronate de sodium + Carboxyméthylcellulose de sodium + Gycérine + L-carnitine + érythritol	Aucun	Traitement symptomatique du syndrome d'œil sec.	Non renseigné	LPPR 60%
Vismed®	Unidoses	Acide hyaluronique 0,18%	Aucun	Symptômes modérés et sévères de sécheresse oculaire.	Peut entraîner des irritations de la conjonctive, des sensations de corps étranger, rougeur ou sensations de brûlure de l'œil. Flou de la vision.	65%
Vismed multi®	Flacon de 10 ml					
Vitadrop®	Flacon de 10 ml	Acide hyaluronique 0,15 % + vitamine B12	Aucun	Symptômes modérés et sévères de sécheresse oculaire.	Troubles visuels transitoires après administration.	NR

*f) Rôle du pharmacien d'officine dans l'utilisation de collyres contenant de l'HS*

Afin de garantir un traitement optimal pour le patient, le pharmacien d'officine doit lui prodiguer certains conseils afin que ces substituts lacrymaux soient correctement instillés.

Pour cela, il est important de respecter les règles suivantes :

- Se laver les mains avant de se toucher les yeux.
- Secouer le flacon pour les collyres afin de le mettre en suspension.
- Administrer la goutte de collyre dans le cul-de-sac conjonctival inférieur. Il faut tirer légèrement sur la paupière du bas, et regarder vers le haut.

- Éviter tout contact entre l'embout, l'œil et les paupières.
- Utiliser l'unidose directement après ouverture et la jeter directement après usage.
- Ne pas réutiliser une dose entamée pour éviter le risque d'infection.
- Fermer doucement l'œil afin de permettre une répartition homogène du collyre sur la totalité de la surface oculaire.
- Ne jamais prêter son collyre afin de ne pas risquer de contamination.
- Respecter un délai de 15 minutes entre chaque collyre.
- En cas d'administration concomitante d'un collyre et d'une pommade, instiller d'abord le collyre puis la pommade.
- Respecter la durée de conservation du flacon après ouverture.
- Respecter les doses prescrites et les posologies.

## B. L'Acide hyaluronique dans la sécheresse intime

A l'image de la sècheresse oculaire, nous allons maintenant voir la place de l'AH, dans la stratégie thérapeutique de la sècheresse intime, autre pathologie très fréquente en pharmacie d'officine.

L'AH est aussi utilisé ici pour ses capacités de lubrification et d'humidification : on recherche une hydratation et une cicatrisation de la muqueuse vaginale.

### 1. *Sècheresse intime*

La sècheresse intime peut toucher toutes les femmes mais est majoritairement retrouvée chez les femmes ménopausées entre 45 et 89 ans. Elle peut aussi être appelée atrophie vulvo-vaginale. En effet, entre 45% et 57% des femmes ménopausées souffriraient de cet inconfort au quotidien. Cependant, on peut aussi retrouver des problèmes de sècheresse intime chez les jeunes mamans ou les femmes enceintes.

#### a) Physiopathologie

Le vagin est localisé entre le col de l'utérus et la zone vulvaire. Afin de créer un milieu humide au niveau du vagin, il existe trois types de sécrétions vaginales :

- Les glandes de l'endocol vont assurer la sécrétion de la glaire cervicale.
- Un phénomène de transsudation va permettre l'entretien du pH vaginal, il s'agit de ce que l'on appelle les sécrétions vaginales.
- Pour finir, des sécrétions produites par les glandes vestibulaires (glandes de Skenes et glandes de Bartholin).

De plus, l'épithélium vaginal est un épithélium pavimenteux stratifié qui, en condition normale, est humide, épais et rugueux. Suite à la baisse des niveaux d'œstrogènes,

l'épithélium vaginal s'amincit. On note donc une disparition des cellules épithéliales et une diminution d'exfoliation des cellules dans le vagin. En effet, quand les cellules épithéliales s'exfolient et meurent, elles libèrent du glycogène, qui est hydrolysé en glucose. Le glucose, à son tour, est décomposé en acide lactique par l'action des lactobacilles, un organisme vaginal commensal normal. Sans cette cascade, le pH du vagin augmente, ce qui entraîne la perte des lactobacilles et une prolifération d'autres bactéries, dont les streptocoques du groupe B, les staphylocoques, les coliformes et les diphtéroïdes. Ces bactéries peuvent causer des infections vaginales symptomatiques et de l'inflammation.

Ainsi, la muqueuse vaginale va être sensible à tout changement hormonal : les œstrogènes vont participer au maintien de l'équilibre du milieu vaginal en régulant les sécrétions de l'endocol, les phénomènes de transsudation et le flux sanguin. Ils ont aussi un rôle dans le développement des lactobacilles. Il s'agit donc, de façon simple, d'un manque de lubrification du vagin dû, la plupart du temps, à une chute en œstrogènes. Le vagin n'est donc pas correctement hydraté.

La diminution d'œstrogènes va entraîner de nombreuses altérations comme :

- Un raccourcissement du canal vaginal.
- Une diminution du débit sanguin vaginal.
- Une diminution de la qualité et de la quantité des sécrétions vaginales.
- Une disparition du collagène responsable de la perte des plis vaginaux.
- Un déficit en tissus adipeux au niveau des lèvres vaginales qui deviennent plus fines
- Une disparition des poils pubiens.
- La muqueuse vaginale et la vulve vont de moins en moins retenir l'eau.
- Une perte de la flore vaginale saprophyte, ce qui entraîne une augmentation du pH vaginal (> à 6) et donc augmente le risque d'infection ou d'inflammation.

Par conséquent, la paroi vaginale va être plus fine, perdre de son élasticité, être pâle et lisse. La surface vaginale évolue, elle est de plus en plus friable. Cela peut avoir comme conséquence de provoquer des pétéchies ou encore des saignements, des traumatismes, même si ceux-ci sont légers.

Pour finir, le capuchon clitoridien peut diminuer de volume, et par conséquent, le clitoris est moins protégé. Il est donc plus sensible, et peut être facilement blessé.

#### *b) Symptômes, causes et facteurs de risques*

Les symptômes sont nombreux, évocateurs et souvent présents au quotidien. On retrouve : des douleurs physiques, des rougeurs, des irritations, des sensations de brûlures mais aussi de démangeaisons localisées au niveau vaginal, des pertes sanguines, un risque infectieux plus important, la production de pertes malodorantes.

La cause principale de cette pathologie est un manque d'œstrogènes (hormones sexuelles féminines produites par les ovaires) qui vont permettre d'assurer la lubrification des tissus vaginaux.

Mais, on retrouve aussi : la nulliparité, les antécédents de cancer du sein, un accouchement, l'allaitement, le stress, des toxines (tabac, alcool), des médicaments (antihistaminiques de première génération, antidépresseurs tricyclique...), l'emploi de vêtements non adaptés, l'utilisation de certains moyens de contraception ou de protections périodiques, une mauvaise hygiène intime, la chimiothérapie.

Nous allons donc voir quelle réponse l'AH apporte dans le but de diminuer ces symptômes.

### c) Traitements

Les différents traitements visent à faire donc disparaître les symptômes de la sécheresse vaginale.

Les traitements à base d'œstrogènes (directement insérés dans le vagin, par voie orale ou sous forme de patch) occupent une place de choix dans la stratégie thérapeutique pour lutter contre cette pathologie notamment lors de la ménopause. Cependant, en cas de sécheresse intime passagère ou comme alternative aux traitements hormonaux, de nombreux produits existent.

Parmi eux, on retrouve l'acide hyaluronique naturellement présent dans la muqueuse vaginale. En effet, ce dernier va permettre de réhydrater le vagin.

L'AH va permettre la production de fibres et de vaisseaux sanguins, cela a pour conséquence de rétablir la lubrification naturelle du vagin, tout en agissant sur la cicatrisation. Ceci est possible du fait des propriétés hygroscopiques, viscoélastiques et métaboliques de l'AH. Grâce à ses propriétés hygroscopiques, il va pouvoir retenir de grandes quantités d'eau (jusqu'à 1000 fois son poids) et d'ions ce qui va provoquer le rétablissement de l'hydratation et la turgescence de la muqueuse vaginale.

Ses propriétés métaboliques, lors d'agressions, vont permettre la différenciation, la migration et la prolifération des cellules endothéliales grâce à des enzymes qui dégradent l'AH en fragments de tailles variables. Ces derniers vont être, par la suite, capables de moduler les différentes phases de la cicatrisation et permettre de ce fait la réparation et la cicatrisation de la muqueuse vaginale.

Ses propriétés viscoélastiques, quant à elles, vont lui permettre de s'étaler sur la muqueuse vaginale et d'avoir une certaine rémanence et donc une action prolongée dans le temps. Il va donc permettre de rétablir la souplesse et l'élasticité de la muqueuse vulvo-vaginale.

L'acide hyaluronique concerné est celui de haut poids moléculaire qui permet de lubrifier la muqueuse vaginale en formant un film à sa surface.

Il possède également des propriétés muco-adhésives et un pouvoir de pénétration important, ceci dans le but d'atteindre les zones profondes de la muqueuse vaginale.

Ainsi, dans le traitement de la sécheresse intime, l'AH occupe une place de choix dans l'arsenal thérapeutique, aussi bien en monothérapie qu'en association avec des produits à base d'œstrogènes. Afin de permettre une action prolongée, il existe des liposomes dans lesquels l'AH est inséré.

d) Études de cas

Cette étude vise à estimer l'efficacité d'un produit : le Mucogyne<sup>®</sup>. Il s'agit d'un dispositif médical formé de liposomes d'AH. L'enquête est réalisée chez des patientes de tous âges souffrant d'atrophie vulvo-vaginale.

Tableau 3- Déroulement de l'étude

<b>Étude</b> : Bohbot, J. -M., C. de Belilovsky, G. Brami, et P. Mares. « Efficacité d'un dispositif médical à base d'acide hyaluronique liposomé contre la sécheresse vulvo-vaginale ». <i>Gynécologie Obstétrique &amp; Fertilité</i> . (2015 ju 1); 43 (6) (1 juin 2015): 437- 42.	
Objectif principal	Estimer l'efficacité d'un produit, le Mucogyne <sup>®</sup> . Il s'agit d'un dispositif médical formé de liposomes d'AH. L'enquête est réalisée chez des patientes de tous âges souffrant d'atrophie vulvo-vaginale.
Méthodes	Étude ouverte prospective, monocentrique, réalisée chez 49 femmes sexuellement actives. Elles étaient âgées de 18 à 65 ans.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes âgées de 18 à 65 ans ayant donné leur accord pour ne pas se servir d'autres lubrifiants ou tous autres produits vaginaux durant l'étude.</li> <li>- Elles ne doivent pas changer leurs produits d'hygiène intime utilisés habituellement.</li> <li>- Leur prélèvement myco-bactériologique doit se révéler sain.</li> </ul>
Principaux critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes enceintes, allaitantes ou celles ayant d'autres atteintes vaginales autre que la sécheresse vulvo-vaginale.</li> <li>- Les femmes ayant comme traitement systémique les médicaments suivants : Anti-inflammatoire non</li> </ul>

	<p>stéroïdiens, antihistaminiques, corticoïdes dans les deux semaines précédant l'enquête, immunosuppresseurs dans les 3 mois précédents, veinotoniques ou diurétiques dans le mois précédent.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patiente ayant eu des changements ou ayant commencé un traitement hormonal ou oestro-progestatif durant les 3 mois avant le début de l'étude.</li> </ul>
Déroulement de l'étude	<p>Le produit était appliqué à raison d'une canule remplie de gel d'AH, 3 fois par semaine au niveau de la zone vulvaire et aussi en intra-vaginal.</p> <p>L'étude se déroule sur 84 jours, soit la durée de 3 cycles menstruels.</p> <p>Les consultations ont eu lieu à J0, J28, J56 et J84.</p> <p>L'âge moyen était de 42,2 ans. Dans cette cohorte 19 femmes étaient ménopausées et 28 ne l'étaient pas.</p>
Critères d'évaluation	<p>Le critère principal mesuré est la sécheresse vaginale observée par un clinicien sur une échelle allant de 0 (pas de douleur) à 10 (douleurs très intenses).</p> <p>D'autres atteintes ont aussi été mesurées comme la douleur et/ou la dyspareunie. Il s'agissait, dans ce cas, d'une évaluation subjective par la patiente.</p> <p>L'échelle d'évaluation allant aussi de 0 à 10.</p> <p>On mesurait aussi l'index de santé vaginale ou ISV. Il comprend : l'élasticité, la quantité de fluide vaginal, le pH, l'intégrité de l'épithélium et l'hydratation.</p> <p>De plus une auto-évaluation du produit a été demandée à J84 aux différentes patientes. Les critères évalués étaient : efficacité, appréciation globale, emploi dans le futur, tolérance.</p>

### Résultats :

Au final, 47 patientes sont allées au bout de l'étude.

Au début, donc à J0, les scores moyens étaient de :

- 7,1 +/- 0,2 pour la sécheresse vaginale
- 6,3 +/- 0,3 pour les douleurs spontanées
- 6,8 +/- 0,3 pour les dyspareunies
- 4,2 +/- 0,3 pour l'ISV

Comme on peut le voir sur la figure 15, le score de la sécheresse vaginale diminue fortement au cours du traitement. On note une diminution d'environ 25% - 30% tous les 28 jours.

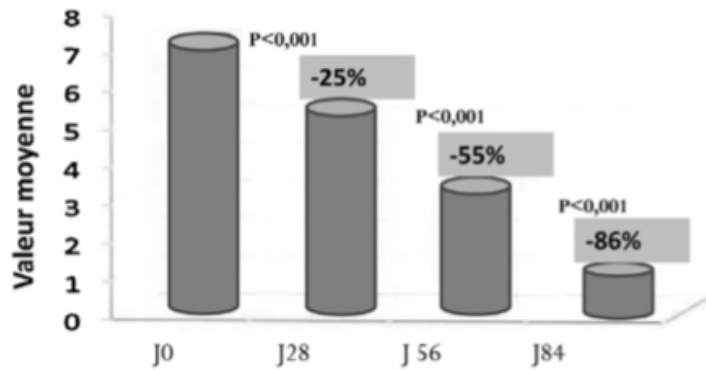


Figure 15 : Évolution du score de sécheresse vaginale au cours de l'étude. Bohbot, J. -M., C. de Belilovsky, G. Brami, et P. Mares. « Efficacité d'un dispositif médical à base d'acide hyaluronique liposomé contre la sécheresse vulvo-vaginale ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. (2015) ; 43(6) : 437- 42.

Comme le montre la figure 16, l'ISV a, quant à lui, connu une progression au fil du traitement :

- A J28 : 4,2 +/- 0,3 soit +30%
- A J56 : 7,4 +/- 0,4 soit + 53%
- A J84 : 10 +/- 0,5 soit +72%

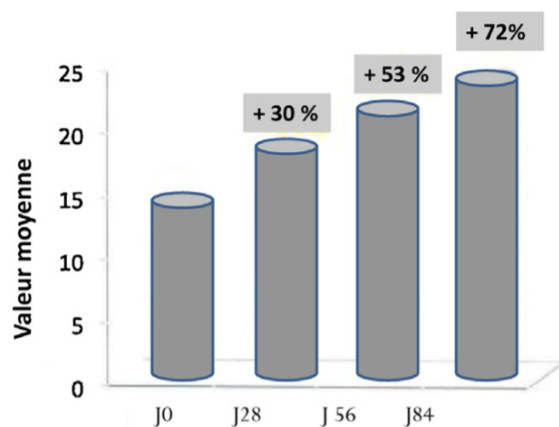


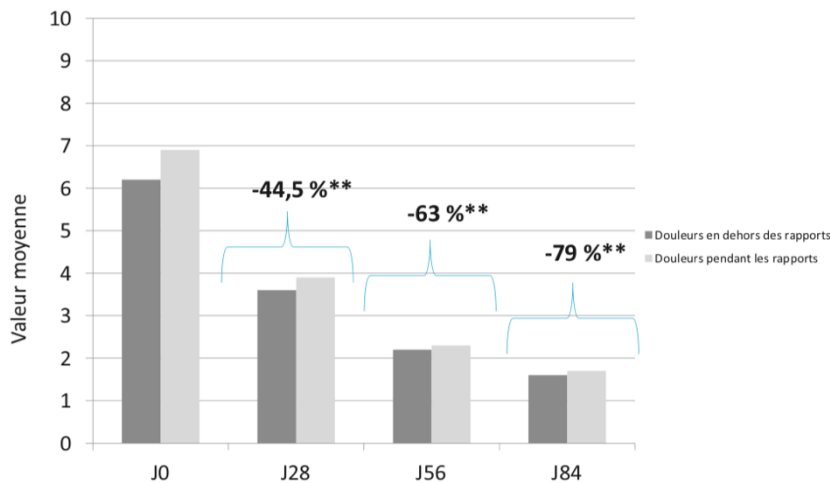
Figure 16 : Évolution de l'index de santé vaginal ISV. Bohbot, J. -M., C. de Belilovsky, G. Brami, et P. Mares. « Efficacité d'un dispositif médical à base d'acide hyaluronique liposomé contre la sécheresse vulvo-vaginale ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. (2015) ; 43(6) : 437- 42.

De la même manière, les scores additionnés de douleurs spontanées et de dyspareunies connaissent une nette diminution au fil du traitement :

- A J28 : - 44,5%
- A J56 : - 63%



- A J84 : - 79%



*Figure 17 : Évolution des dyspareunies et des douleurs en dehors des rapports sexuels. Bohbot, J. -M., C. de Belilovsky, G. Brami, et P. Mares. « Efficacité d'un dispositif médical à base d'acide hyaluronique liposomé contre la sécheresse vulvo-vaginale ». Gynécologie Obstétrique & Fertilité. (2015) ; 43(6) : 437- 42.*

Le questionnaire rempli par les femmes de l'étude rapporte une évaluation gratifiante du produit. En effet 98% des femmes ont décrit une « sensation d'apaisement, de souplesse et d'hydratation ».

De plus, selon leur subjectivité, 92% des femmes reconnaissent une amélioration de la sécheresse vaginale, 97 % un sentiment de confort et pour finir 94% rapportent une application du produit se déroulant sans douleur.

La formulation du produit en termes d'odeur, de facilité d'emploi et de qualité d'application est jugée très agréable pour 98 à 100% des femmes.

La tolérance a, quant à elle, était reconnue comme très bonne par 96% des femmes tout au long de l'étude. Seulement une sensation de chaleur a été décrite au cours de l'étude par deux femmes mais le traitement a été poursuivi.

Ainsi, à la fois au niveau des critères objectifs mesurés et des critères subjectifs le produit Mucogyne® à base d'AH permet une nette amélioration des symptômes de sécheresse vaginale à la fois chez des patientes ménopausées ou non. Ceci confirme donc l'intérêt de l'utilisation de l'AH dans le traitement symptomatique de cette pathologie.

Maintenant, nous allons voir une étude mettant en opposition l'AH avec un traitement à base d'œstrogènes.

Tableau 4- Déroulement de l'étude

<p><b>Etude :</b> Ekin, Murat, Levent Yaşar, Kadir Savan, Muzaffer Temur, Mehmet Uhri, Işıl Gencer, et Esra Kivanç. « <i>The Comparison of Hyaluronic Acid Vaginal Tablets with Estradiol Vaginal Tablets in the Treatment of Atrophic Vaginitis: A Randomized Controlled Trial</i> ». <i>Archives of Gynecology and Obstetrics</i>. (2011 mars); 283 (3): 539-43.</p>	
Objectif principal	<p>Comparer l'efficacité de gélule vaginale contenant de l'AH avec des gélules d'Estradiol, dans le traitement de la vaginite atrophique.</p> <p>Les gélules d'estradiol étaient dosées à 25 ug et les gélules d'AH à 5mg d'AH. L'AH était sous forme de sel de sodium.</p>
Méthodes	Étude randomisée.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes sexuellement actives, âgées de 45 ans ou plus, présentant une sécheresse vaginale modérée à sévère ainsi que des douleurs vaginales modérées à sévères.</li> <li>- Concentration d'E2 (œstrogènes majeurs circulant, soit l'estradiol) de 20 pg/ml ou moins, avec au moins 5% de cellules vaginales superficielles.</li> <li>- Les participantes devaient être ménopausées depuis au moins 12 mois et avoir une épaisseur endométriale de 5mm ou moins.</li> </ul>
Principaux critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédents connus ou soupçonnés de carcinome du sein, de tumeurs hormono-dépendantes, de saignement génital de cause inconnue, de thrombophlébite aiguë ou de maladies thromboemboliques associées à l'utilisation d'œstrogènes, d'infections vaginales nécessitant un traitement, d'allergies au médicament à l'étude ou à ses composants, de toute maladie grave ou chronique pouvant nuire au respect de l'étude.</li> <li>- L'utilisation de tout médicament expérimental dans les 30 jours précédents le dépistage, de toute préparation homéopathique dans les 7 jours précédents le début de l'étude et de tout corticostéroïde exogène ou hormone sexuelle dans les 8 semaines précédant le début de l'étude était interdit.</li> </ul>

<p>Déroulement de l'étude</p>	<p>Répartition au hasard des patientes.</p> <p>Le groupe 1 composé de 21 personnes prenait :1 comprimé d'estradiol par jour pendant 14j puis 1 comprimé deux fois par semaine.</p> <p>Le groupe 2 prenait : 1 gélule d'AH pendant 8 semaines.</p> <p>Les comprimés devaient être pris à la même heure, chaque jour.</p> <p>Évaluation de l'efficacité du traitement au bout de 8 semaines.</p>
<p>Critères d'évaluation</p>	<p>Afin d'évaluer les symptômes de la vaginite atrophique, il a été utilisé un score vaginal composite comprenant : la sécheresse vaginale, la douleur, l'irritation, les pertes et la dyspareunie.</p> <p>Les pertes vaginales ont été exclues du score composite des symptômes vaginaux, car la majorité des participantes ont indiqué que la décharge vaginale était nulle ou légère.</p> <p>De ce fait, le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le changement du score composite des symptômes vaginaux.</p> <p>Des évaluations de ces symptômes vaginaux ont été effectuées au départ (semaine 0) et au cours de la semaine 8.</p> <p>La gravité de chaque symptôme a fait l'objet d'une auto-évaluation et a reçu une note basée sur une échelle de 4 points (0 = aucun, 1 = léger, 2 = modéré, 3 = grave).</p> <p>Un score de ces symptômes (moyenne des scores individuels pour la sécheresse, la douleur, l'irritation et la dyspareunie) a ensuite été généré.</p> <p>D'autres évaluations comprenaient la détermination de la santé vaginale, par l'examen de l'atrophie épithéliale (degré d'intégrité et d'épaisseur épithéliale, sécrétions vaginales et couleur), le pH vaginal et la cytologie vaginale.</p> <p>Le degré d'atrophie épithéliale a été déterminé par une échelle de 4 points (0 = aucun, 1 = léger, 2 = modéré, 3 = grave).</p> <p>Le pH vaginal a été mesuré à l'aide d'une bandelette indicatrice de pH, insérée dans le vagin, à des intervalles de 4 points, respectivement (pH &lt; 5 (0), 5-5,49[1], 5,5-6,49[2], et plus de 6,49[3]).</p>

	Des échantillons de cellules vaginales ont été analysés à l'aveugle par un cytologiste expérimenté, pour déterminer les pourcentages de cellules parabasales, intermédiaires et superficielles.
--	---

### Résultats :

Le score composite des symptômes vaginaux n'était pas significativement différent au début du traitement.

Le soulagement des symptômes a été détecté de façon significative dans les deux groupes d'études après 8 semaines de traitement. Le soulagement des symptômes vaginaux était significativement supérieur dans le groupe I par rapport au groupe II.

Le degré d'atrophie épithéliale était significativement sévère dans le groupe II, mais une diminution significative a été détectée dans les deux groupes, après traitement.

Le pH vaginal a diminué de façon significative dans les deux groupes après le traitement, tandis que la diminution était plus marquée dans le groupe I.

Les valeurs de maturation vaginale se sont également nettement améliorées dans les deux groupes d'études après 8 semaines de traitement, tandis que la valeur moyenne de maturation était nettement plus élevée dans le groupe I que dans le groupe II, respectivement.

Ainsi, une amélioration significative des symptômes vaginaux, de l'atrophie épithéliale, du pH vaginal et de l'indice de maturation vaginale est obtenue. Cette amélioration était plus marquée chez les patientes qui prenaient des comprimés d'œstrogènes vaginaux, sauf pour la détermination de l'atrophie épithéliale. Cela peut être dû à une évaluation subjective des patients.

Les principaux objectifs de la prise en charge de l'atrophie vaginale sont le soulagement des symptômes et l'inversion des changements anatomiques atrophiques que cela soit avec l'AH ou l'estradiol, ce changement est obtenu.

De ce fait, l'AH est une alternative intéressante aux traitements hormonaux en raison des effets indésirables et des contre-indications qu'ils peuvent générer, même s'il est, quand même, moins efficace sur la plupart des symptômes que ces derniers.

#### e) Produits disponibles en pharmacie d'officine

Voici une liste non exhaustive des produits retrouvés en pharmacie contenant de l'acide hyaluronique comme principe actif.

Tableau 5 - Liste des spécialités disponibles en pharmacie source : Eureka santé par Vidal.  
<https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/classe/recherche/type-produit-82-Gynecologie-Produits-de-soins.html>

Spécialité	Présentation	PA	Propriétés	Conseils d'utilisation	Prise en charge
Mucogyne®	Tube de 40 ml avec applicateur, en unidoses.	Acide hyaluronique liposomé.	Répare la muqueuse vulvovaginale en rétablissant la souplesse, la lubrification et l'hydratation naturelle de la muqueuse vulvovaginale. Il pallie aux insuffisances de sécrétions vaginales. Il a donc des propriétés d'hydratantes cicatrisantes et lubrifiantes	Utilisé par voie vaginale et/ou au niveau de la zone intime externe.  Comme hydratant : 1 utilisation, 2 à 3 fois par semaine.  Comme lubrifiant : 1 administration au moment du rapport sexuel. On peut en mettre directement sur le préservatif.	NR
Cicatridine®	Ovules en boîte de 10	Acide hyaluronique sel sodique, Centella asiatica, Calendula, Aloe vera, melaleuca.	Augmente et corrige le processus d'épithialisation et de réparation tissulaire. Dans ce produit l'AH intervient comme soutien, il permet de rétablir la tonicité, le trophisme et l'élasticité des tissus.	Se laver les mains avant et après chaque utilisation. 1 ovule par jour.	NR
Cicatridine®	Crème	Acide hyaluronique Eau, paraffine, liquide, alcool cétylique-stéarylique,		Appliquer, en massant sur la zone à traiter. Se laver les	NR

		huile d'amande douce, polyoxyéthylène ether stéarylique, polyoxyéthylène ether stéarylique, glycérine, sorbitol, huile de silicone, digluconate de chlorhexidine, imidazolidinyluré, sel bisodique d'EDTA, BHT.		mains avant et après, une gaze peut être appliquée, si besoin, sur la zone à traiter.	
Saforelle lubrifiant®	Flacon de 30 ml	Eau, glycérol, pentylène glycol, sel sodique d'acide hyaluronique, hydroxyethylcellulose, alginate de sodium, ethylhexyglycerin, extrait de bardane, sorbate de potassium, nicotinamide, gel d'Aloe vera, acide lactique	Lubrifie et rétablit l'hydratation au niveau de la zone vaginale, il aide au confort et facilite les rapports sexuels.	Gel que l'on peut appliquer, aussi bien avant que pendant le rapport sexuel. Administrer la quantité nécessaire sur les muqueuses et à l'entrée du vagin.	NR
Monasens®	Flacon de 30 ml	Eau purifiée, acide hyaluronique et vitamine PP.	Fluide lubrifiant, doublement hydratant.	À appliquer s'il y a des inconforts lors des rapports sexuels, ou lors de brûlures ou de douleurs présentes quotidiennement.	NR
Hydralin lubrifiant®	Flacon pompe de 50 ml	Camellia japonica, acide hyaluronique et glycérine	Hydrate et lubrifie la zone intime.	À appliquer avant ou pendant les rapports sexuels, sur la muqueuse et/ou à l'entrée du vagin, en fonction des besoins.	NR

Saugella <sup>®</sup> antiseptique	Tube de 30 ml	Propylène glycol, sorbitol, glycerine, hyaluronate de sodium, methylparaben sodique, extrait de thym	Gel hydratant et lubrifiant Action antibactérienne et antimycosique grâce au thym	Appliquer la quantité de gel nécessaire à l'entrée du vagin en massant doucement	NR
Intimhaé <sup>®</sup>	Gel vaginal 7 unidoses de 5 ml	Eau purifié, glycérine, hydroxyéthylcellulose, caprylyl, sodium benzoate, acide lactique, hyaluronate de sodium	Traite la sécheresse vaginale en cas de brûlures, de gênes ou de démangeaisons. L'acide hyaluronique rétablit l'élasticité et la souplesse de la muqueuse vaginale.	Appliquer 1 unidose par voie vaginale 1 fois par jour pendant 7 jours.	NR
Suvegel apaisant <sup>®</sup>	Tube de 30 ml	Acide hyaluronique, vitamine B5 et extraits de calendula, aloe vera et autres plantes	Soin complémentaire de la sécheresse intime, grâce à ses propriétés hydratantes et relipidantes	Appliquer 1 à 2 fois par jour.	NR
Suvegel ionic <sup>®</sup>	Capsules vaginales	Complexe à base d'ions d'argent, hyaluronate de sodium, extrait d'aloë vera, triglycérides caprylique/caprique, Peg-6 stéarate et stéarate de glycol PEG-32 stéarate, stéarate de glycéryle	Co-adjuvant dans le traitement des infections vaginales d'origines bactériennes, mycosiques et virales, des lésions post-partum et dans la prévention des récives de l'herpès simplex de type 2	1 capsule par jour	NR

f) Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la sècheresse intime

La sècheresse intime touche beaucoup de femmes, et pour certaines, le sujet peut être compliqué à aborder. Cependant, le pharmacien peut donner des conseils qui, en association avec les traitements cités ci-dessus, peuvent aider à la prise en charge de cette pathologie.

Ainsi le pharmacien peut conseiller :

- L'utilisation de savons sans parfum à pH neutre (pH6) qui respecte la flore vaginale.
- De rincer à l'eau claire le savon et sécher la zone intime. De prendre plutôt des douches que des bains, et d'éviter les douches vaginales.
- De ne pas multiplier les toilettes intimes (pas plus de 2 par jour) et de ne pas nettoyer à l'eau claire, car cela est un facteur de déshydratation de la muqueuse.
- Lors des règles, de remplacer souvent la protection périodique, et de ne pas utiliser des tampons de manière continue.
- De préférer les sous-vêtements en coton plutôt que synthétiques et de ne pas porter des vêtements trop serrés.
- De ne pas utiliser de papier toilette parfumé, de préférer les protections (serviettes périodiques) en coton.
- De se laver les mains, avant et après utilisation des produits.

### III. L'acide hyaluronique utilisé comme film protecteur

Dans cette partie nous allons voir d'autres propriétés de l'AH, il peut jouer un rôle de barrière dans le but à la fois de protéger une muqueuse, mais aussi de restaurer son intégrité. Ainsi dans notre exemple l'AH va grâce à ses propriétés physico-chimiques créer un film protecteur.

Le but est d'isoler l'aphte mais aussi participer à la cicatrisation de la muqueuse buccale, tout en permettant du fait de l'isolement de la lésion, une diminution de la douleur locale.

#### A. Aphtes et lésions buccales

Il s'agit d'une maladie fréquemment rencontrée dans la population générale, le plus souvent banale et multifactorielle. Aussi appelée aphtose ou stomatite aphteuse, c'est une pathologie gênante dans la vie quotidienne car elle est source de douleurs. Dans la population générale, on considère qu'environ 50% a déjà eu au moins une fois dans sa vie une poussée d'aphtes. Dans la plupart des cas, les aphtes guérissent d'eux-mêmes, le traitement est la plupart du temps symptomatique afin de soulager la douleur.



## 1. *Physiopathologie*

Ce sont des petites ulcérations bénignes superficielles, provoquées par une nécrose tissulaire. Ils se situent sur la muqueuse buccale ou gingivale. Les aphtes vont entraîner une perte de substances. C'est pour cela qu'on les qualifie d'ulcérations.

Cette perte de substances va s'étendre jusqu'à l'épithélium et le chorion. Leur taille est variable, ils peuvent aller de 1 mm à 1 cm en moyenne. Ils possèdent une forme ronde ou ovale à bords nets. En effet, la muqueuse buccale est formée par un épithélium malpighien et un tissu conjonctif : le chorion. Entre les deux, se trouve une membrane basale mesurant 1 à 2 micromètres.

L'aphte va être encerclé par un halo érythémateux inflammatoire rouge vif. Sa partie centrale, quant à elle, sera de couleur jaunâtre à grisâtre.

Les aphtes peuvent être retrouvés sur toutes les zones de la muqueuse mobile comme par exemple sur :

- La pointe de la langue
- La face intérieure et les bords des lèvres
- Le bord intérieur des joues
- Les gencives
- Le plancher de la langue

Cependant, ils n'apparaissent jamais au niveau du palais dur ou sur le versant sec des lèvres.

C'est une pathologie qui est douloureuse (surtout pendant les repas) et inconfortable mais qui n'est absolument pas contagieuse, ni infectieuse. On ne retrouvera pas de fièvre associée. Ainsi, ils ne contaminent pas d'autres personnes lors de baisers ou bien de partage de verre ou de couverts.

Leur étiologie est pour le moment inconnue, même si on suspecte une origine immunologique.

Les formes banales sont les plus fréquentes.

## 2. *Symptômes*

On retrouve quatre étapes dans l'apparition de l'aphte :

- La phase prodromique, précède la survenue de l'aphte. Elle se produit dans les premières 24-48h. Elle se caractérise par des sensations de picotements ou des sensations de brûlures au niveau du lieu où la lésion aphteuse va apparaître. Durant cette phase, du fait d'une infiltration leucocytaire au niveau de l'épithélium un

œdème se développe. Cette étape s'accompagne d'une augmentation de la douleur. Il se produit une vacuolisation des kératinocytes qui va engendrer un gonflement papulaire localisé. Ce dernier sera entouré d'un halo érythémateux.

- Une phase pré-ulcérate survient ensuite. Elle se déroule pendant 18h à 72h. Les lésions érythémateuses, maculaires ou papuleuses voire vésiculeuses se développent. Ainsi, une tâche rouge se forme. La douleur est, à ce moment-là, croissante.
- La phase ulcérate : l'ulcère papuleux se développe. Il est recouvert par une membrane fine. Le lit de l'ulcère va être principalement infiltré par des neutrophiles des lymphocytes et des plasmocytes. On peut avoir une lésion unique ou composée de quelques unités (1 à 5). Elle possède une forme arrondie ou ovale. Elle présente un fond jaunâtre ou grisâtre bien délimité par un pourtour rouge net. Cette phase va, de quelques jours, pour un aphte vulgaire à plusieurs mois pour un aphte géant. La douleur est maximale lors de cette phase.
- La phase de ré épithélialisation ou de guérison est sans douleur, mais peut s'étendre sur quelques semaines. L'épithélium va se reformer et l'ulcération disparaître. La lésion devient rosée puis disparaît.

L'aphte ne saigne pas. La douleur est maximale lors des repas ou lors du brossage des dents. Dans la majorité des cas, la guérison survient en 5 à 10 jours et ne laisse aucune cicatrice.

Il existe plusieurs formes d'aphtes, on les groupe en trois familles distinctes, en fonction de leur mode d'apparition, de leur taille, de leur fréquence et de leur nombre :

- L'aphte vulgaire : il dure environ deux semaines. Il s'agit d'une lésion banale comme décrite précédemment. C'est une simple ulcération non associée à une vascularite du chorion. Il peut apparaître dans un contexte de blessure ou suite à l'ingestion de certains aliments.



*Figure 18 : Aphtes vulgaires. C. Madrid, B. Jaques, K. Bouferrache, M. Broome. « Aphtes récidivants : comment faire face ? » Revue Médicale Suisse. 2010 ; vol 6 : 1871-1877. <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-265/Aphtes-recidivants-comment-faire-face>.*

- L'aphtose : il s'agit de plusieurs aphtes qui apparaissent en même temps et de manière récidivante (au moins deux fois par an). Ces récurrences peuvent se succéder ou même se chevaucher. Elle concerne environ 20% de la population générale. Dans ce cas-là, on observe une vascularite du chorion. On parle d'ABR (Aphthose buccale récidivante). Il en existe 3 types :
  - La mineure : forme la plus fréquente, elle correspond à 75-85% des ABR. Elle concerne majoritairement les personnes entre 10 et 40 ans. Leurs tailles évoluent entre 2 à 4 mm de diamètre. Elle ne se différencie pas histologiquement de la forme classique, la seule différence tenant compte du caractère récidivant. On retrouve donc une ulcération superficielle ronde ou ovale constituée d'une pseudomembrane jaunâtre, entourée d'un halo étroit érythémateux. Puis, ce fond jaunâtre évolue en fond grisâtre. On peut, soit en avoir un seul de manière isolé, soit en avoir plusieurs (entre 2 à 6). On les retrouve majoritairement au niveau des muqueuses labiales, buccales et au niveau du plancher buccal. La guérison survient en 7 à 14 jours sans laisser de cicatrice. On note des récurrences, en général dans les 1 à 4 mois.
  - La majeure : plus rare et plus sévère, elle est retrouvée dans 10 à 15% des cas. La douleur est plus importante que dans la forme mineure. Elle apparaît, en général, suite à la puberté. Les lésions sont plus profondes, ovales, isolées ou multiples. Leurs tailles varient de 1 cm à 3 cm de diamètre. Des œdèmes vont être localisés tout autour des lésions. Les aphtes sont qualifiés de nécrosants. On les retrouve au niveau des lèvres, du voile du palais, mais aussi sur des localisations plus profondes comme les piliers amygdaliens, ou encore la face dorsale kératinisée de

la langue. Ils durent en moyenne 6 semaines et une cicatrice peut persister. En outre, le patient peut dans ce cas-là, présenter des troubles généraux comme une dysphagie, de la fièvre ainsi qu'une augmentation de la vitesse de sédimentation.



*Figure 19*: Illustration d'un aphte géant. Université catholique de Louvain. Aphthes géant ou aphtose majeure : « aphtes et ulcérations buccales en pédiatrie ». [https://moodleucl.uclouvain.be > pluginfile.php > course > overviewfiles](https://moodleucl.uclouvain.be/pluginfile.php/course/overviewfiles).

- L'aphtose miliaire ou aphtose herpétiforme : elle touche majoritairement les femmes, et apparaît à un âge plus avancé que les autres formes. Elle est marquée par l'apparition, de manière récidivante, et en « bouquets » de plusieurs ulcérations très douloureuses qui peuvent affecter toute la muqueuse buccale. On peut en retrouver jusqu'à une centaine. Elles mesurent entre 1 et 3mm. Ces ulcérations se présentent soit sous la forme de grappe, du fait que les ulcérations peuvent se regrouper et fusionner, ou soit sous la forme de multiples ulcères dispersés. Elles ne présentent pas de liseré érythémateux. Les récurrences sont tellement fréquentes que les ulcérations peuvent être toujours présentes. La guérison survient en 7 à 30 jours. Elles sont souvent confondues avec des ulcérations provoquées par le virus de l'herpès (HSV).



*Figure 20 : Aftose miliaire. Université catholique de Louvain. « Aftes et ulcérations buccales en pédiatrie ». <https://moodleucl.uclouvain.be/pluginfile.php/course/overviewfiles>.*

- La maladie de Behcet : il s'agit d'une maladie systémique regroupant des aphtes buccaux, des lésions génitales, oculaires et articulaires.

### **3. Causes et facteurs de risques**

L'étiologie des aphtes, pour rappel, n'est pas connue. On soupçonne une origine multifactorielle.

On retrouve parmi les facteurs prédisposant : des traumatismes provoqués par des aliments, le brossage des dents, les appareils dentaires, ou autres traumatismes iatrogènes, les troubles émotionnels ou le stress, les allergies ou une hypersensibilité à certains aliments (noix, la cacahuète, le fromage, les fraises, le gluten, le chocolat, les tomates, le vinaigre), les carences nutritionnelles (vitamine B12, B1, B6, B2, zinc, folates ou fer), une composante héréditaire (24% à 46% des sujets), les hormones sexuelles féminines (œstrogènes et progestérones) dont les variations pourraient intervenir dans l'apparition des aphtes.

Enfin certains médicaments, (les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les bêtabloquants, les immunosuppresseurs, le nicorandil, l'alendronate, le captopril ou encore certains antibiotiques et la chimiothérapie) peuvent provoquer l'apparition d'aphtoses.

On retrouve aussi des pathologies systémiques avec qui les aphtoses sont souvent associées comme les maladies inflammatoires de l'intestin, la maladie cœliaque, le VIH, la maladie de Behcet.

### **4. Traitements**

L'AH est naturellement présent au niveau de la muqueuse buccale, notamment dans les couches superficielles de l'épithélium gingival, où il aide à remplir la fonction de barrière.

Lors de lésions buccales ou d'aphtoses, les besoins tissulaires s'accroissent de manière importante, il est donc nécessaire d'apporter plus d'AH, mais aussi de maintenir son adhésion sur le site inflammatoire.

Dans le traitement des aphtoses, ce sont également les propriétés hygroscopiques et viscoélastiques de l'AH qui vont intervenir, mais aussi son rôle dans les mécanismes de cicatrisation au niveau de la prolifération cellulaire, la migration et l'angiogenèse.

Ainsi, ses propriétés hygroscopiques vont permettre, de par sa structure en hélice, de retenir de grande quantité d'eau, des nutriments et des facteurs de croissance. Cela va donc assurer l'hydratation du tissu et sa régénération.

Ses propriétés viscoélastiques vont permettre, du fait d'un rassemblement des molécules d'AH entre elles, d'avoir un rôle d'amortisseur, tout en permettant une lubrification des tissus.

De ce fait l'AH va permettre :

- Une adhérence au niveau de la lésion
- La création d'un film aqueux protecteur qui va diminuer la douleur et protéger la lésion
- Le maintien sur le site de la lésion et donc d'acquérir une certaine rémanence

L'AH intervient comme une barrière et possède un effet protecteur contre les stimuli survenant dans l'environnement buccal, dans le but d'induire la guérison des aphtes. Il va donc former un film afin de protéger la lésion, donc dans notre cas, l'aphte ou les lésions buccales de toutes agressions extérieures (les aliments ou les appareils) et aussi éviter la prolifération des bactéries. Il possède aussi une action antiœdémateuse du fait de son pouvoir osmotique. Il participe à la réduction du gonflement et de la chaleur locale.

Dans les cas des aphtoses, l'AH employé est l'AH de haut poids moléculaires, il a un pouvoir couvrant, apaisant, réduit la douleur, quel que soit le stade de l'ulcération, et pour finir il favorise la cicatrisation.

Pour rappel, l'AH de haut poids moléculaire va déclencher les processus de réparation cellulaire, il est anti-inflammatoire et va également participer à la cicatrisation cellulaire.

L'AH participe à diverses activités comme l'activation et l'entretien de la réponse inflammatoire, la stimulation de la prolifération cellulaire, la migration cellulaire et l'angiogenèse, la réépithélisation par prolifération des kératinocytes et la formation de cicatrice.

De plus l'AH de haut poids moléculaire est biomimétique c'est-à-dire équivalent à celui que l'on retrouve dans la muqueuse buccale. Il est aussi mucomimétique, c'est-à-dire qu'il adhère de manière importante à la muqueuse buccale.

L'autre intérêt de l'AH est qu'il peut être utilisé chez les nourrissons, les femmes enceintes sans aucun risque.

## 5. Étude de cas

Afin d'évaluer l'efficacité de l'acide hyaluronique dans le traitement des aphtes, nous allons nous intéresser à une étude de cas :

*Tableau 6- Déroulement de l'étude*

<b>Étude</b> : Nolan, A., C. Baillie, J. Badminton, M. Rudralingham, et R. A. Seymour. « <i>The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration</i> ». <i>Journal of Oral Pathology &amp; Medicine</i> . 2006 sept; 35, (8) 461-65.	
Objectif principal	Comparer l'efficacité d'un gel topique d'AH à 0,2% dans le soulagement des symptômes des aphtes récidivants.
Méthodes	Étude randomisée contrôlée par placebo en double aveugle à répartition aléatoire.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient ayant un bilan hématologique avec des valeurs se situant dans les plages jugées « normales ».</li> <li>- Patient ayant des antécédents clairs d'ABR, au moins deux fois par an.</li> <li>- Patient ayant au moins un aphte avant l'utilisation du produit.</li> </ul>
Principaux critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient avec un trouble hématologique sous adjacent.</li> <li>- Patient utilisant des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des immunosuppresseurs, d'autres anti-inflammatoires ou sous chimiothérapie.</li> <li>- Patients avec des carences alimentaires.</li> <li>- Patients ayant des sensibilités connues au bain de bouche ou dentifrice.</li> </ul>
Déroulement de l'étude	Les patients inclus reçoivent, soit une application topique de gel d'AH à 0,2%, soit un placebo sur la zone à traiter. L'attribution se faisant en double insu. Des instructions concernant l'application du produit ont été données aux patients.

	<p>Une évaluation de la douleur a été demandée au départ (avant l'application du gel) et à 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120, 180 et 240 minutes après l'administration.</p> <p>Les 60 premières minutes ont été supervisées.</p> <p>Les autres ont été répertoriées sur un journal de bord.</p> <p>Les patients ont disposé d'une quantité suffisante de gel à appliquer deux à trois fois par jour pendant les 7 jours suivants.</p> <p>D'autres évaluations ont été réalisées 1h après l'application, pendant 7 jours.</p> <p>De plus, les patients devaient noter le nombre d'ulcères présents dans leur bouche et l'apparition de tout nouvel ulcère pendant la période de traitement.</p> <p>Les journaux de bord remplis ont été examinés lors d'un rendez-vous clinique le 8e jour.</p>
Critères d'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Évaluation de la douleur par l'échelle EVA.</li> <li>- Apparition de nouveaux aphtes lors du traitement</li> <li>- Disparition des aphtes.</li> <li>- Une évaluation globale du traitement a été demandée, ainsi que l'emploi ou non du produit pour le traitement d'aphtes futurs.</li> </ul>

**Résultats :**

Sur les 120 patients inclus à la fin de l'étude, il restait 116 patients. 60% ont reçu l'AH 0,2%. Le nombres d'ulcères ainsi que les scores initiaux de douleurs étaient similaires pour les deux groupes.

Lors de l'application initiale, les deux groupes ont rapporté une diminution de leur score d'inconfort, de manière rapide pendant environ 30 minutes.

Le nombre d'aphtes avant traitement étaient similaires dans les deux groupes. Pour les deux traitements, on note une diminution du nombre d'aphtes pendant les 7 jours.

Cependant à J5, pour les patients recevant le gel topique à base d'AH 0,2%, la diminution du nombre d'aphtes a été plus importante que ceux traités par le placebo.

Par ailleurs, dans les deux groupes, de nouveaux aphtes sont apparus, au jour 4. L'incidence de nouveaux aphtes était plus faible dans le groupe recevant l'AH 0,2% que chez les patients recevant le placebo.

Concernant l'évaluation globale du traitement, aucune différence pertinente n'a été rapportée.



Ainsi, une diminution de la douleur est observée pour les deux groupes. Or, la seule différence entre les deux produits est la présence ou non d'AH à 0,2%. Ceci laisse donc sous-entendre, que l'effet antalgique n'est pas obtenu grâce à l'AH, mais à la fonction protectrice ou de barrière survenant suite à la mise en place du gel. Les effets durent en moyenne 30 minutes, et aucune différence d'efficacité n'est retrouvée entre les deux groupes. De ce fait, la fonction de barrière favorise l'utilisation des médicaments topiques dans le traitement des stomatites aphteuse récidivantes.

Le nombre d'aphtes diminue à partir du 5ème jour pour le groupe traité par AH, cela laisse donc suggérer que l'AH exogène de poids moléculaire élevé favorise la guérison. En effet, il possède des propriétés physico-chimiques intéressantes comme son hygroscopie et son pouvoir osmotique.

Ces propriétés vont donc réguler l'hydratation des tissus, notamment quand ceux-ci sont soumis à des processus inflammatoires ou cicatriciels.

Elles vont aussi être importantes pour, la prolifération et la migration des cellules de la muqueuse buccale, car l'AH participant à la formation de foyers locaux tissulaires. Il en résulte une diminution de l'ancrage des cellules à la matrice extracellulaire, ce qui permet un détachement temporaire, afin de permettre la migration et la division des cellules.

L'AH étant aussi très visqueux, il va empêcher le passage de virus et de bactéries dans la zone lésée.

En ce qui concerne l'inflammation tissulaire, l'AH va avoir un effet modérateur en piégeant les radicaux libres, de par son effet antioxydant, et en excluant les enzymes dégradant les tissus de l'environnement cellulaire et les composants structurels de la matrice extracellulaire.

Toutes ces propriétés ont pour finalité la guérison des aphtes et peuvent donc expliquer la réduction des aphtes apparue au jour 5.

Ainsi, l'AH permet de réduire l'inconfort généré par les aphtes, mais il agit seulement comme une barrière isolante et a donc un rôle de protection.

## **6. Produits disponibles en pharmacie d'officine**

Voici, comme pour les autres pathologies, une liste des différents produits à base d'AH sous différents conditionnements que l'on peut retrouver en pharmacie d'officine

*Tableau 7- Liste des spécialités existantes en pharmacie. Euréka santé par Vidal.*

<https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id14618-AFTAMED-gamme.html>

Spécialité	Présentation	Composition	Indications	Conseils d'utilisation	Remboursement
Borostyrol®	Gel buccal de 12 ml	Eau, polyvinyl pyrrolidone, sorbitol, glycérine, xylitol, hydroxyéthylcellulose, arôme, hyaluronate de sodium, benzoate de sodium, PVM/MA copolymère, alcool 2.4 dichlorobenzylrique, huile de ricin hydrogénée éthoxylée	Traitement des aphtes, des gingivites et des lésions buccales bénignes. Création d'une barrière afin de faciliter la cicatrisation.	Repartir avec un doigt propre ou à l'aide d'un coton tige, en tamponnant légèrement. Emploi après le repas et le brossage des dents. Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 7 ans ni chez les personnes ayant des antécédents d'épilepsies ou de convulsions. Ne pas appliquer sur une lésion infectée ou suintante.	NR
Bloxaphte gel adulte® Bloxaphte gel junior®	Tube de 10 ml, gel buccal avec canule	Acide hyaluronique à haut poids moléculaire, aloe vera, rose du damas	Aphte unique, aphtes multiples récidivants, lésions buccales accidentelles suite à des morsures ou à des chutes, ou lésions provoquées par des appareils dentaires. Sans alcool et sans sucre, ne pique pas. Utilisation possible des 30 mois.	Administrer 2 à 3 fois par jour, après les repas, jusqu'à dissipation des symptômes. Le nombre d'application peut être augmenté en cas de douleurs persistantes. Ne pas manger, ni boire dans les trente minutes suivant l'application. Celui pour les enfants est administré pour réparer les « bobologies »	NR

				de la muqueuse buccale provoquées lors de chutes ou de morsures, ou pour réparer des lésions provoquées par des appareils dentaires.	
Bloxaphte bain de bouche®	Flacon de 100 ml avec godet	Acide hyaluronique, Aloe vera, rose de damas	Aphte unique, aphtes multiples récidivants, lésions buccales accidentelles suite à des morsures ou à des chutes, ou lésions provoquées par des appareils dentaires. Sans alcool et sans sucre, ne pique pas. Utilisation possible dès 3 ans.	Faire le bain de bouche avec environ 10 ml de produit, après le repas. Ne pas diluer produit prêt à l'emploi. Si utilisation en entretien : le faire en continu tout au long de l'année. En cas d'aphtes ou de lésions buccales : 2 à 3 fois par jour, ou plus si besoin ; toujours après les repas, durée de traitement d'une semaine, jusqu'à disparition des symptômes. Ne pas boire ou manger dans les 30 minutes suivant l'application.	NR
Bloxaphte spray adulte®	Spray de 15 ml	Acide hyaluronique, aloe vera et rose de damas	Aphte unique, aphtes multiples récidivants, lésions buccales accidentelles suite à des morsures ou à des chutes, ou lésions provoquées par des appareils	Sans alcool et sans sucre, ne pique pas. Utilisation possible dès 30 mois. Vaporiser 2 à 3 fois par jour, ou plus, en fonction	NR

			dentaires, ou pour des lésions situées au fond de la bouche, ou à l'intérieur des gencives.	des besoins, après les repas, pendant environ 1 semaine, jusqu'à disparition des symptômes. Ne pas manger ou boire dans les 30 minutes suivant l'application.	
Hyalugel® et hyalugel ado®	Gel tube de 20 ml	Eau, xylitol, carboxyméthyl cellulose sodique, alcool, huile de ricin hydrogénée PEG40, acide hyaluronique, alcool polyvinyle, polycarbophile, alcool 2,4 dichlorobenzyle, arôme (menthe, citron), hydroxyde de sodium, E133.	Dans les états inflammatoires comme des gingivites, des saignements. Dans les états traumatiques (notamment aphtes, petites plaies dues au port de prothèses amovibles, port d'appareils d'orthodontie, nettoyage, abrasion, extractions dentaires, séquelles post-chirurgicales).	A utiliser après le brossage des dents et après les principaux repas. Ne pas manger et boire pendant au moins 30 minutes après. Repartir une fine couche de gel sur les tissus lésés, 3 à 5 fois par jour, jusqu'à dissipation des symptômes. Utiliser délicatement un doigt propre pour bien étaler le produit. Utilisation possible chez l'adulte et l'enfant à partir de 30 mois.	NR
Hyalugel bain de bouche®	Flacon de 100 ml	Eau, xylitol, alcool, polysorbate-20, huile de ricin hydrogénée PEG40, polycarbophile, alcool 2,4 dichlorobenzyle, arôme (menthe, citron), acide citrique, hydroxyde		Bain de bouche prêt à l'emploi, ne pas diluer. Utiliser 10 ml de solution, à l'aide du gobelet doseur, pendant 1 à 2 minutes puis l'évacuer. Réaliser ce bain	NR

		de sodium, acide hyaluronique, E 133.		de bouche 2 à 3 fois par jour, jusqu'à dissipation des symptômes. Ne pas avaler. À utiliser après le brossage des dents et les principaux repas. Ne pas boire ou manger dans les 30 minutes suivant l'utilisation. Utilisation possible chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.	
Hyalugel spray®	Flacon de 20 ml	Eau, xylitol, alcool, huile de ricin hydrogénée PEG40, phosphate monosodique anhydre, alcool polyvinylique, arôme (menthe, citron), alcool 2,4 dichlorobenzyle, phosphate trisodique dodécahydraté, acide hyaluronique.	Dans les états inflammatoires comme les gingivites, les saignements. Dans les états traumatiques (notamment aphtes, petites plaies dues au port de prothèses amovibles, port d'appareils d'orthodontie, nettoyage, abrasion, extractions dentaires, séquelles post-chirurgicales).	Faire 1 à 2 pulvérisation(s) sur les tissus lésés, 3 à 5 fois par jour, jusqu'à disparition des symptômes. Chaque pulvérisation permet une distribution optimale du liquide sur la surface buccale. Garder le flacon en position verticale. Appliquer après le brossage des dents et après les principaux repas. Ne pas boire ou manger dans les 30 minutes suivant l'utilisation. Utilisation	NR

				possible chez l'adulte et l'enfant à partir de 30 mois	
Hyalugel 1ères dents®	Tube de 20 ml	Eau, polyéthylène glycol, xylitol, alcool polyvinylique, carboxyméthylcellulose sodique, huile de ricin hydrogénée PEG 40, polyvinylpyrrolidone, copolymère de méthyle vinyle éther et d'acide maléique, acide hyaluronique de haut poids moléculaire (sous forme de hyaluronate de sodium), copolymère de vinylpyrrolidone et d'eicosène, laurate glycéryle, polycarbophile, saccharinate de sodium, phosphate monosodique anhydre, choline alfoscerate, phosphate trisodique dodécahydraté, lactate de sodium, éthylène diamine tétraacétique disodique, acide lactique et hydroxyde de sodium.	Inflammations des gencives retrouvées dans la petite enfance, comme celles liées aux poussées dentaires des nourrissons ou aux petits traumatismes.	À utiliser après un nettoyage des mains, répartir une faible quantité de produit avec le doigt sur la gencive jusqu'à que le produit soit présent sur la zone touchée. Utiliser après les repas et avant d'endormir l'enfant afin d'optimiser la création du film et ainsi assurer un soulagement optimal. Utiliser 3 à 6 fois par jour.	NR
Aftamed gel/ gel junior®	Tube de 15ml	Acide hyaluronique (sel de sodium) de haut poids moléculaire 240 mg/100 g.	Formule à base d'acide hyaluronique, employée en cas d'ulcères buccaux, de stomatites aphteuses, de	Utiliser 2 à 3 fois par jour, ou plus en fonction des besoins, après le repas, jusqu'à disparition des symptômes	NR

Aftamed shield®	Tube de 8 ml	Acide hyaluronique (sel de sodium) de haut poids moléculaire 600 mg/100 g.	lésions ulcéreuses récurrentes et d'irritations de la cavité buccale. Grâce à ses propriétés filmogènes et muco-adhésives, ces produits stimulent la cicatrisation des plaies et aide à diminuer la douleur.	Il s'agit d'une formulation encore plus concentrée en AH conçue pour les ulcères buccaux très importants et douloureux. Il faut répartir une dose de gel suffisante sur la lésion afin de recouvrir toute sa surface. Utiliser deux à trois fois par jour, ou plus si besoin, après les repas, jusqu'à dissipation des symptômes.	NR
Aftamed bain de bouche®	Flacon de 150 ml	Acide hyaluronique (sel de sodium) de haut poids moléculaire 25 mg/100 g.		Lors d'ulcères fréquents, l'utilisation du bain de bouche peut diminuer la survenue de lésions au niveau de la cavité buccale. Administrer deux à trois fois par jour, ou plus, en fonction des besoins, prêt à l'emploi ne pas diluer.	NR
Aftamed spray®	Flacon spray de 20 ml	Acide hyaluronique (sel de sodium) de haut poids moléculaire 30 mg/100 g.		Vaporiser deux à trois fois par jour, ou plus, en fonction des besoins, toujours après les repas, pendant une semaine, jusqu'à dissipation des	NR

				symptômes. Ne pas manger ou boire dans les 30 minutes après application.	
--	--	--	--	---	--

### **7. Rôle du pharmacien dans la prise en charge des aphtes et autres lésions buccales**

Attention, il ne faut pas confondre aphtes ou aphtoses avec le syndrome pieds-mains-bouche retrouvé, chez l'enfant entre 3 et 9 ans. Celui-ci est d'origine virale : on retrouve des ulcères au niveau de la gencive, mais aussi sur la face interne des joues, et une éruption cutanée sur les paumes des mains et la plante des pieds.

On peut aussi retrouver des aphtes, comme symptômes annonciateurs, en cas de primo-infections herpétiques, d'hémopathies, de maladies auto-immunes, de leucémies ou encore d'anémies.

Le pharmacien traitera, sans avis médical, uniquement l'aphte classique, simple non récidivant et non accompagné de signes généraux.

Il faudra que le pharmacien oriente le patient vers un avis médical si :

- Les aphtes récidivent plus de 4 fois par an.
- Les aphtes apparaissent en nombres très importants.
- Ils apparaissent à des localisations différentes, comme au niveau de la sphère génitale
- Ils dépassent 1 cm.
- Ils mettent plus de deux semaines à cicatriser.
- Il y a des saignements.
- La douleur est jugée trop importante.
- Il y a d'autres symptômes comme la fièvre.

Le pharmacien pourra donner comme conseils :

- D'utiliser une brosse à dent souple, afin d'éviter tout traumatisme de la muqueuse buccale et de ne pas aggraver l'ulcération si elle est déjà présente.
- L'utilisation d'une brosse à dent électrique peut aussi être encouragée.
- Se brosser les dents après chaque repas, avec des mouvements circulaires, délicatement.
- Utiliser un dentifrice pour les gencives sensibles.
- Éviter l'alcool.
- Proposer un booster d'immunité.



- Ne pas toucher les lésions avec des mains sales afin d'éviter toute contamination.
- Diminuer le stress, prendre du repos.
- Éviter les aliments riches en histamines.
- Chercher une cause médicamenteuse qui pourrait expliquer l'apparition d'aphtes.

## IV. Utilisation de l'acide hyaluronique comme anti-arthrosique

L'AH, composé naturellement, présent au sein des articulations, va jouer un rôle non négligeable dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'arthrose. Nous détaillerons deux types d'arthrose : la gonarthrose et la coxarthrose.

Dans cette partie, la qualité de l'AH sera étudiée et sa capacité de viscosupplémentation. Il va permettre d'apporter de nombreuses réponses grâce à ses diverses propriétés, le tout avec un niveau de risque limité.

### A. Gonarthrose et coxarthrose

La gonarthrose aussi appelée arthrose du genou, et la coxarthrose ou arthrose de la hanche, sont des maladies chroniques souvent invalidantes au quotidien.

La gonarthrose affecte principalement les personnes âgées. En effet on considère qu'elle concerne environ 30% des 65 à 75 ans. Cependant, elle peut aussi affecter les personnes jeunes, suite à de nombreux traumatismes, qu'ils soient visibles ou minimes, lors de la pratique de certains sports ou activités qui sollicitent beaucoup les genoux.

La gonarthrose est, de plus, trois fois plus fréquente que la coxarthrose.

La coxarthrose quant à elle concerne 10% des personnes de 65 à 75 ans. On considère que deux tiers des arthroses de la hanche sont primitives et surviennent souvent après 60 ans, alors qu'un tiers vont être secondaires et donc apparaître plus tôt.

#### 1. *Physiopathologie*

Une articulation est composée :

- D'os : il sert de point d'ancrage aux muscles, tendons, ligaments
- De cartilage (que l'on développera ensuite)
- De ligaments et de la capsule articulaire : ils sont formés de fibres de collagène, ils sont résistants et peu déformables, ils vont permettre de soutenir l'os, pour éviter qu'il ne se luxe, ne se démette. Ils possèdent un rôle stabilisateur.
- De muscles : ils stabilisent aussi l'os, comme les ligaments, mais servent aussi à la mise en mouvement de l'articulation.
- De la membrane synoviale : elle recouvre la face interne des articulations ainsi que les ligaments. Elle est richement vascularisée. Elle produit le liquide synovial, expulse les corps étrangers et facilite les échanges entre le plasma et le liquide synovial.

Le cartilage, en condition physiologique, recouvre les extrémités osseuses d'une articulation leur permettant ainsi de coulisser l'une sur l'autre. Ainsi, il va permettre de diminuer les frottements entre les différentes structures osseuses et, de répartir, de manière homogène le poids sur l'articulation. Sa fonction est donc d'amortir les pressions s'exerçant sur les structures osseuses lors de la mise en mouvement de l'articulation.

Le cartilage à l'état normal correspond à un tissu blanchâtre, brillant, faiblement translucide. Il n'est ni vascularisé ni innervé.

Il est formé :

- D'une matrice extracellulaire
- D'un seul représentant cellulaire : les chondrocytes, cellules différenciées, responsables à elles seules de la fabrication et de la détérioration des différents composants du cartilage. Ils produisent des facteurs de croissance, des enzymes de dégradations, des fibres de collagènes et des protéoglycanes. Ils participent à la régulation de l'homéostasie de la matrice, de par leurs fonctions anaboliques et cataboliques.

La matrice extracellulaire se compose :

- De 70 % d'eau, ce qui explique la richesse en eau du cartilage et son rôle d'amortisseur des chocs.
- D'un réseau de fibres de collagène rigides, majoritairement de type II, qui renferme des molécules très hydrophiles : les protéoglycanes.

Ces protéoglycanes sont formés d'un axe protéique sur lesquels viennent s'attacher des chaînes de glycosaminoglycanes (la chondroïtine sulfate ou l'acide hyaluronique). Ils possèdent donc un caractère très hydrophile ce qui confère, à la fois de l'élasticité au cartilage, mais aussi explique sa capacité de résistance à la pression extérieure.

La matrice extracellulaire possède aussi des protéines non collagéniques : la fibronectine, elle stabilise le tout.

Dans le cartilage sain, les cellules ne se multiplient pas, on dit que le cartilage est en quiescence.

Même chose pour les fibres de collagène et les protéoglycanes dont la régénération nécessite des centaines de jours.

La membrane synoviale, couche interne de la capsule articulaire produit le liquide synoviale, liquide très visqueux et riche en acide hyaluronique. Il s'agit d'une ultra filtra du plasma, il lubrifie l'articulation. Comme les cellules ne se renouvellent pas, elles sont alimentées par ce liquide synovial.

L'OMS donne une définition : « L'arthrose est la résultante de phénomènes mécaniques et biologiques qui déstabilisent l'équilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage et de l'os sous-chondral. »

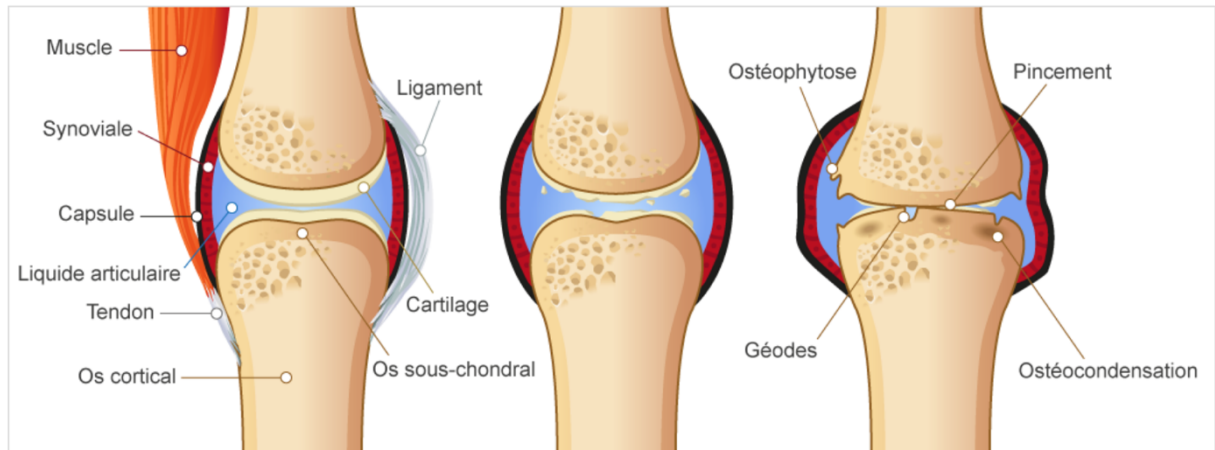


Figure 21 : Evolution de l'arthrose au sein d'une articulation. Société Française de Rhumatologie. (Consulté le 17 septembre 2019). « Qu'est-ce que l'arthrose ? | la rhumatologie pour tous », [En ligne]. <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose/quest-ce-que-larthrose>.

Ainsi, en cas d'arthrose, le cartilage va complètement changer : il perd sa couleur blanche, devient fin et va disparaître, ce qui expose l'os sous chondral. Le cartilage évolue, il apparaît fibrillaire, des fissures s'y forment, le nombre de ses cellules chute et leurs agencements changent. En effet, le nombre de chondrocytes va diminuer, leur répartition au sein du cartilage est donc modifiée.

On observe des phénotypes très variés : certains chondrocytes seront totalement différenciés, donc proches des fibroblastes, alors que d'autres seront hyperdifférenciés, ce qui entraînera leur mort par apoptose. Ce phénomène se nomme la « transdifférenciation » du chondrocyte.

En parallèle, l'eau de la matrice extracellulaire va disparaître, le cartilage ne peut donc plus remplir son rôle d'amortisseur.

Les chondrocytes vont se mettre à fabriquer du collagène de type I et III, normalement non retrouvé dans un cartilage sain, ainsi que de la fibronectine en excès. Les fonctions régulatrices des chondrocytes sont altérées. Une instabilité apparaît entre fabrication et détérioration des composants de la matrice extracellulaire.

Par ailleurs, la vitesse de multiplication des protéoglycanes étant plus importante, celle-ci ne peut pas se réaliser de manière optimale, en conséquent, des molécules de plus petites tailles sont formées.

Il en résulte une usure qui aboutit à une destruction du cartilage : il devient de plus en plus fin et fragile.

Le cartilage peut, de moins en moins, remplir sa fonction d'amortisseur et donc moins supporter les pressions auxquelles l'articulation est soumise lors des mouvements. On obtient donc une dégénérescence de l'articulation affectant toutes les structures. De plus, on va avoir une condensation réactionnelle de l'os sous chondral, ce qui accentue les difficultés de l'articulation à supporter les chocs.

En effet, du fait de la pression et de l'action de certains facteurs de croissance libérés par les chondrocytes, les ostéoblastes produisent de l'os de manière accélérée. Ainsi, l'os va se condenser et moins absorber les chocs, il s'agit de l'ostéoclérose.

L'os se trouvant sous le cartilage va proliférer et créer une collerette osseuse autour de l'articulation : on appelle cela un ostéophyte. Il s'agit d'une tentative de réparation du cartilage mais celle-ci est inefficace.

Les ostéoclastes vont aussi être sur-stimulés ; ce qui augmente la résorption osseuse : ils créent des cavités au sein de l'os : des géodes.

Pour finir, la membrane synoviale va être le siège de réaction inflammatoire : des enzymes protéolytiques et des cytokines sont libérés dans le liquide synovial. Ces derniers vont également participer à la destruction de la matrice du cartilage et à l'activation des chondrocytes. Cela va provoquer des épanchements intra-articulaire.

A l'heure d'aujourd'hui, les mécanismes aboutissant à cette disparition sont mal connus. De manière générale, le vieillissement du cartilage physiologique ne peut pas engendrer à lui seul une arthrose. C'est une maladie qui est provoquée par un excès de pression sur le cartilage.

Par conséquent, des morceaux de cartilage se libèrent de la cavité articulaire. Et comme on l'a vu, une inflammation se crée au niveau de la membrane synoviale. Ainsi, les douleurs de l'arthrose s'expliquent du fait de l'inflammation présente au niveau de la membrane synoviale et non de l'atteinte du cartilage, car celui-ci n'est pas innervé.

Nous allons voir plus en détail deux types d'arthrose celle du genou, que l'on appelle gonarthrose, et celle de la hanche, appelée coxarthrose.

Pour la gonarthrose les articulations touchées sont :

- L'articulation fémoro-tibiale, articulation située entre le fémur et le tibia. Il s'agit de l'articulation la plus fréquemment touchée (40 à 50% des cas). De plus, le compartiment fémoro-tibial interne est plus souvent touché que le compartiment externe.
- L'articulation fémoro-patellaire représente 35% des cas d'arthrose du genou. Elle touche des personnes plus jeunes, souvent suite à un traumatisme ayant affecté le cartilage, ou suite à une instabilité de la rotule (malformation osseuse ou déséquilibre musculaire).
- Les deux arthroses sont associées dans 15 à 20% des cas.

Pour la coxarthrose, l'articulation touchée est l'articulation coxo-fémorale, donc entre l'os de la cuisse (le fémur) et le bassin. Elle commence par une dégénérescence du cartilage, puis toutes les structures de l'articulation sont touchées, en particulier l'os qui se trouve sous le cartilage.

Les deux arthroses affectent de grosses articulations qui portent le poids du corps.

Elles peuvent évoluer lentement, sans être vraiment handicapantes, ou devenir invalidantes en quelques années en affectant la marche de manière importante.

Dans l'arthrose la progression n'est pas linéaire. On retrouve deux états se succédant de manière imprévisible :

- Des phases chroniques, pendant lesquelles la gêne au quotidien est variable et la douleur modérée. On recommande, durant cette période, de pratiquer une activité physique régulière.
- Des phases douloureuses aiguës, qui peuvent durer plusieurs semaines, accompagnées d'une inflammation de l'articulation, pendant lesquelles une mise au repos de l'articulation est souhaitée.

## **2. *Symptômes, causes et facteurs de risques :***

Le premier symptôme retrouvé dans tous les cas est la douleur articulaire (gonalgie) dont l'intensité varie en fonction de l'utilisation de l'articulation. Au repos la douleur disparaît.

Pour la gonarthrose, la localisation de la douleur sera variable en fonction de l'articulation affectée :

- Pour l'articulation fémoro-tibiale : la douleur apparaît au cours des mouvements de marche simple, de montée et descente des escaliers. L'évolution de cette arthrose est majoritairement lente et, alterne entre des périodes de « repos » et des poussées douloureuses.
- Pour l'articulation fémoro-patellaire : la douleur est localisée sur le devant des genoux, elle est provoquée par l'extension de la jambe, lors de la descente des escaliers, lorsque la personne est assise ou agenouillée. La douleur est inexistante au repos, sauf en cas de phases aiguës douloureuses ou lors d'épanchement articulaire. L'évolution n'est pas linéaire.

De la même manière, l'arthrose de la hanche provoque des douleurs localisées à différents endroits : au niveau du pli de l'aîne (projection de douleur au niveau de la cuisse), au niveau de la fesse (projection de la douleur derrière la cuisse), au niveau du genou ou à l'arrière de la cuisse. Ces douleurs seront majorées lors de la mise en mouvement de l'articulation et freinées lors de la mise au repos. La douleur peut inciter la personne à avoir une tendance à boiter, dans le but d'être soulagée. A un stade très avancé, la personne se retrouve handicapée, même en position debout, avec une douleur importante.

L'arthrose du genou peut être provoquée suite à plusieurs facteurs : l'âge, le sexe (prédominance féminine à la ménopause), une composante héréditaire, le surpoids, une activité physique intense, un axe de la jambe pathologique comme un genu varum (déviations vers l'intérieur) ou un genu valgum (déviations vers l'extérieur), des traumatismes du genou ou des atteintes osseuses, une atteinte de la rotule, des maladies comme la goutte, le diabète, la chondrocalcinose, ainsi que des maladies de surcharges (hémochromatose : surcharge en fer)

Pour la coxarthrose, elle peut soit être primitive c'est-à-dire sans cause anatomique ou traumatique, soit secondaire c'est-à-dire provoquée par une maladie ou une malformation.

Pour la coxarthrose primitive on retrouve : le surpoids et l'obésité, le diabète, une surstimulation de l'articulation (port répétitif de charges lourdes, pratique de sport, atteinte des ligaments des articulations), l'âge, le sexe : (prédominance féminine), l'hérédité.

Pour l'arthrose de la hanche secondaire, on retrouve : des atteintes anatomiques empêchant l'articulation de travailler dans de bonnes conditions (luxation congénitale de la hanche, inégalité de longueurs des membres, anomalies de leurs axes), des dommages osseux ou ligamentaires de l'articulation coxo-fémoral (ostéonécrose, fracture de la hanche), des maladies métaboliques affectant directement le cartilage ou les tissus de l'articulation (chondrocalcinose), des maladies inflammatoires affectant l'articulation coxofémorale ( spondylarthrite ankylosante ou la polyarthrite rhumatoïde).

### **3. Traitements**

On ne retrouve à ce jour que des traitements purement symptomatiques, dont le but est principalement de diminuer la douleur.

Par ailleurs, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques, de rééducations et d'exercices adaptés, est nécessaire afin de limiter la progression de la maladie.

Parmi les traitements disponibles, il existe les antalgiques et anti-inflammatoires classiques retrouvés, dans l'arsenal thérapeutique : paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou encore des infiltrations de corticoïdes.

Les analgésiques sont généralement utilisés en première ligne : le paracétamol est bien toléré malgré sa toxicité digestive, mais son efficacité est faible.

Les opioïdes, quant à eux, ont une efficacité analgésique plus importante mais la tolérance est faible, notamment chez les personnes âgées, en raison du risque de chute important.

Pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens, leur utilisation prolongée n'est pas recommandée en raison de leur toxicité digestive, rénale et cardio vasculaire.

Il existe aussi des infiltrations de corticoïdes qui sont réalisées, autour et dans l'articulation, dans le but de soulager la douleur et de diminuer l'inflammation. On a donc recours à un traitement local, dont l'effet est qualifié de retardé, car n'apparaît qu'au bout d'un délai de 12 heures. Leurs effets se propagent sur une période d'environ 1 à 2 mois après l'injection. Des douleurs au niveau du site d'injection peuvent apparaître, mais elles sont, dans la majorité des cas, transitoires. Les règles d'asepsie doivent être strictes, afin d'éviter tout risque d'infection. Il s'agit d'un acte invasif effectué sous échographie ou sous scopie. Ils sont réservés, en général, en cas d'arthrose sévère et après échec des autres traitements médicaux, si ceux-ci ont bien été utilisés. Ils luttent contre les poussées inflammatoires et sont efficaces en cas d'épanchement.

Ils sont absolument contre indiqués en cas d'infections, d'ostéonécrose, d'allergies, d'immunosuppression et de trouble de la coagulation.

On retrouve aussi, dans la stratégie thérapeutique, ce qu'on appelle les anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente. Par exemple, on a la chondroïtine sulfate, la diacéréine, les glucosamines, les extraits d'avocat et de soja, mais ils n'ont aucune action sur la dégradation articulaire, leur action étant purement antalgique. De plus, elle ne sera visible qu'après plusieurs mois de traitement. Or, ils peuvent entraîner des effets indésirables gênants et parfois graves comme des diarrhées, des allergies ou encore des atteintes hépatiques.

L'acide hyaluronique occupe une place de choix dans l'arsenal thérapeutique afin de lutter contre l'arthrose. Il s'agit du constituant principal du liquide synovial, et est donc responsable de ces principales fonctions et propriétés comme : son pouvoir lubrifiant, sa viscosité et son rôle d'amortisseur.

La concentration en HA dans une articulation saine avoisine les 4 à 5 mg/ml, il a un poids moléculaire de 4 à 5 millions de daltons.

En cas d'arthrose, sa taille et sa concentration diminuent fortement. On retrouve des anomalies quantitatives et qualitatives de l'AH. Ainsi, des injections d'acide hyaluronique ayant pour but de soulager les douleurs arthrosiques sont utilisées. On appelle cela la viscosupplémentation.

Elle est indiquée dans le traitement symptomatique de la gonarthrose, de la coxarthrose ainsi que dans l'arthrose affectant les petites articulations comme celle du poignet, des doigts ou encore des pieds grâce à l'existence de forme « mini ». Cela consiste en l'injection intra articulaire de dérivés de l'acide hyaluronique. L'effet n'apparaît qu'après 3 à 4 semaines mais s'étale sur plusieurs mois (jusqu'à 1 an).

À mesure que l'arthrose progresse, la concentration et la distribution naturelles de l'AH dans l'articulation se déplacent vers des plages inférieures de poids moléculaire de l'AH, ce qui entraîne une dégradation des propriétés mécaniques/viscoélastiques du liquide synovial endogène. Il existe une forte corrélation entre les plages inférieures de distribution de poids moléculaire et la douleur. L'administration de l'AH a pour but de rétablir cette baisse de la concentration d'HA et la distribution moyenne du poids moléculaire dans le genou atteint d'arthrose.

Du fait de ces propriétés hydrophiles, l'AH forme un gel hautement visqueux.

De plus, des récepteurs CD44 sont présents à la surface des chondrocytes. Ainsi l'AH, en interagissant avec ces récepteurs, va permettre de garantir la stabilité de la matrice extra cellulaire.

L'injection d'AH exogène dans l'articulation a pour objectif, d'une part de restaurer les propriétés mécaniques du cartilage et du liquide synovial, et d'autre part d'acquérir certains effets biologiques. On vise à restaurer les capacités de viscoélasticité du liquide synovial.

En effet, l'AH va être absorbé par des récepteurs articulaires spécifiques : on obtient plusieurs effets qui seront bénéfiques comme :

- Une action anti-inflammatoire modérée
- L'absorption des chocs
- La lubrification des articulations
- La réduction de la production d'enzymes induits par les cytokines
- Une action anti-oxydante
- La synthèse de protéoglycanes
- Un effet anabolisant sur le cartilage
- Une analgésie directe en masquant les nocicepteurs de l'articulation et donc une diminution de la douleur lors des mouvements.

L'AH de poids moléculaire plus élevé fournit des effets anti-inflammatoires et de synthèse de protéoglycanes plus importants, ainsi qu'une lubrification des articulations et un maintien de la viscoélasticité.

Par ailleurs les propriétés visco-inductives (c'est-à-dire de stimulation de la production endogène d'AH par les synoviocytes) pourraient expliquer l'efficacité prolongée de l'AH exogène injecté, malgré son temps de séjour au niveau articulaire qui est très court, car l'AH est vite dégradé après son injection.

Concernant la chondroprotection, il a été démontré que l'AH réduit l'apoptose des chondrocytes et augmente leur prolifération. Cela résulte de la liaison de l'AH au récepteur CD44, elle inhibe l'expression de l'interleukine IL-1B ce qui entraîne une diminution de la production des métalloprotéases matricielles (MMP) 1,2,3,9 et 13. En conséquence l'activité des enzymes cataboliques dans le cartilage est diminuée. Les événements apoptotiques des chondrocytes sont encore diminués par la liaison AH-CD44 grâce à la réduction de l'expression d'une désintégrine et d'une métalloprotéase à motifs thrombospondiniques (ADAMTS) normalement impliquée dans le clivage des composants synoviaux.

De plus la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), telles que le monoxyde d'azote (NO), entraîne une dégénérescence du cartilage par une apoptose augmentée des chondrocytes. Le traitement par AH provoque une réduction du stress oxydatif induit par l'IL-1 $\beta$ , par l'inhibition de la production de NO dans la synoviale.

La liaison CD44-AH entraîne la réduction de la synthèse de la prostaglandine E2 (PGE2) et l'augmentation de la surexpression de la protéine de choc thermique 70 (Hsp70). Ces effets apportent également un bénéfice thérapeutique par la réduction de l'apoptose des chondrocytes et donc des effets chondroprotecteurs.

À mesure que l'arthrose progresse, les concentrations intrinsèques de protéoglycanes et de GAG diminuent dans le cartilage. Or le traitement par l'AH stimule la synthèse de protéoglycanes, et retarde donc la progression de l'arthrose. L'aggrécane est le principal protéoglycane du cartilage articulaire, et le traitement par AH supprime sa dégradation et favorise le développement de l'aggrécane intrinsèque.



Il est démontré que le traitement par AH mobilise le protéoglycane nouvellement synthétisé vers la matrice externe du chondrocyte, ce qui peut fournir une protection contre la dégradation.

L'AH extrinsèque favorise le mouvement du protéoglycane nouvellement synthétisé de la matrice associée à la cellule vers la matrice plus éloignée dans un modèle de gel d'alginate, ce qui suggère que l'AH pourrait apporter un soulagement thérapeutique de l'arthrose en renforçant la matrice cartilagineuse interterritoriale.

La voie biologique par laquelle l'AH modifie les niveaux d'aggrécans est démontrée par les effets de liaison du CD44 et de la molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM)-1. Une étude a montré que l'AH de haut poids moléculaire a un effet plus important sur la synthèse des protéoglycanes que l'AH de bas poids moléculaire grâce à la stimulation de la voie du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF)-1. De plus, le traitement par AH augmente la production endogène de GAG. En somme par ce traitement, on favorise la production intrinsèque d'AH.

L'interleukine IL-1 $\beta$  est connu pour ses effets pro-inflammatoires, or la suppression de l'expression d'IL-1 $\beta$  par l'AH entraîne des effets anti-inflammatoires. L'IL-1 $\beta$  est un médiateur clé dans les effets anti-inflammatoires de l'AH, et est régulé par la liaison AH-CD44. La suppression de l'IL-1 $\beta$  entraîne une régulation à la baisse des MMP comme indiqué précédemment, ce qui contribue également à l'effet anti-inflammatoire de l'AH. Il a été démontré que l'AH de haut poids moléculaire supprime de nombreux médiateurs inflammatoires par la liaison aux TLR 2 et 4, notamment le TNF- $\alpha$ , l'IL-1- $\beta$ , l'IL-17, la MMP-13.

La nature visqueuse du traitement à l'AH lubrifie la capsule articulaire, empêchant la dégradation grâce à une diminution des frictions. L'AH protège aussi la capsule articulaire grâce à ses effets bénéfiques d'absorption des chocs. L'AH fournit un amortissement pour absorber la pression et les vibrations dans l'articulation qui, autrement, pourraient conduire à la dégradation des chondrocytes.

L'AH affecte également l'os sous-chondral par la suppression de la MMP-13 et de l'IL-6 via la liaison CD44, ce qui empêche potentiellement un métabolisme anormal du tissu osseux. Il modifie efficacement la densité et l'épaisseur de l'os sous-chondral par le biais d'altérations de la structure trabéculaire, ce qui entraîne une plus grande compliance de l'os sous-chondral. Cela réduit donc la contrainte exercée sur le cartilage lors d'une charge d'impact.

La technique d'injection est primordiale pour garantir l'efficacité et la tolérance. L'injection est réalisée en intra-articulaire, selon une approche latéro- patellaire latérale dans le cas du genou, les autres approches entraînant soit des réactions locales ou un taux d'échec élevé. En ce qui concerne la hanche, une aide radiologique est recommandée.



*Figure 22 : Illustration d'une injection intra-articulaire d'AH dans un genou non gonflé. Legré-Boyer, V. « Viscosupplementation: Techniques, Indications, Results ». Orthopa & Traumatologie : Surg & Rese 101. 2015 février ; (1) : S101 8.*

Avant de réaliser une injection, des préalables sont requis : il faut acheter en pharmacie les produits prescrits. Si le patient est sous AVK (anticoagulant de type anti-vitamines K), un dosage de l'INR est nécessaire 3 jours avant l'examen.

Des précautions d'emploi existent et peuvent entraîner : la planification de l'intervention à une date ultérieure, la mise en place de précautions particulières ou encore, une surveillance plus importante.

Il est primordial d'avertir le médecin en cas de :

- Fièvre
- Infection
- Réaction cutanée
- De saignements inexplicables, répétés ou de maladies du sang
- De carence en vitamine B12 ou en acide folique
- De grossesse ou allaitement
- D'allergie aux médicaments
- De maladie métabolique, comme le diabète, ou de maladie hormonale
- D'hypertension artérielle traitée ou de traitement pour une maladie cardio-vasculaire
- D'ulcère de l'estomac ou duodénal

Afin que l'injection soit optimale plusieurs règles sont à respecter :

- Informer le patient de manière personnalisée et optimale
- Réaliser une aseptie complète
- Choix de l'approche en fonction de l'articulation : en effet, une articulation gonflée peut faire varier le choix de la technique
- Choisir un calibre d'aiguille adapté
- Aspiration complète du liquide synovial
- Injection sans résistance et sans douleur
- Mobilisation de l'articulation après l'injection

- 24 h de repos relatif, c'est à dire pas de sport et pas d'effort trop important impliquant l'articulation traitée.

La viscosupplémentation est constituée de 1 à 5 injections à intervalle de 1 à 4 semaines. C'est une procédure ambulatoire, pratiquée lors d'une consultation, pour laquelle il n'est pas obligé d'être à jeun.

La dose va varier en fonction de la forme de l'AH (linéaire ou réticulé) et de l'articulation à traiter.

Par exemple, en cas d'arthrose du genou, une série de 3 injections est réalisée à intervalle d'une semaine ou sinon une injection unique.

Les calendriers d'injection unique sont préférés : il s'agit de dérivés réticulés de l'AH qui possèdent donc une durée de résidence plus longue. Le but étant de réduire le nombre d'injections afin de réduire les risques d'infection et le risque d'hémorragie chez les patients sous anticoagulant.

En cas d'épanchement articulaire c'est-à-dire d'inflammation aiguë, la synovite doit être traitée en priorité avant l'injection d'AH : on préconise du repos, des applications de glace, des AINS et, si nécessaire, une ponction et infiltration de corticoïdes. L'injection d'AH sera alors reportée de 1 à 4 semaines.

Une mise au repos de l'articulation est primordiale dans les 24h suivant l'injection.

La viscosupplémentation est indiquée en cas d'arthrose symptomatique et après échec du traitement médical classique : non pharmacologique (conseil sur la réduction de poids, activité physique, conseil sur l'épargne articulaire), analgésique et utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une nouvelle viscosupplémentation ne sera réalisée que si les symptômes réapparaissent.

Comme les caractéristiques de l'arthrose varient d'un patient à l'autre, l'efficacité de la viscosupplémentation est difficile à prédire.

L'indication de base est l'arthrose modérée. Cependant des effets bénéfiques ont été rapportés dans des cas d'arthrose du genou très avancée. En revanche, l'arthrose avancée de la hanche ne répond pas à la viscosupplémentation. Dans le genou l'indication idéale est l'arthrose fémoro-tibiale. La chondrocalcinose très fréquente chez les patients âgés ne représente pas une contre-indication pour l'injection d'AH, à condition qu'il n'y ait pas d'inflammation aiguë du genou.

En ce qui concerne la tolérance de la viscosupplémentation :

- La tolérance générale est excellente, même si de rares cas d'allergies aux dérivés aviaires comme Hyalgan<sup>®</sup> ou Synvisc<sup>®</sup> ont été rapportés.

On retrouve aussi des cas d'asthénie transitoires.

Le gel d'acide hyaluronique ne passe pas dans la circulation sanguine, ce qui limite les risques d'effets indésirables délétères pour l'organisme.

- La tolérance locale est satisfaisante. L'infection post injection est exceptionnelle avec l'AH, cependant il faut être rigoureux en terme d'asepsie, avant l'injection, afin de l'éviter. Le principal effet indésirable est une réaction locale douloureuse ou inflammatoire. La fréquence est de 2 à 6% dans la viscosupplémentation du genou, un peu plus dans les autres articulations, et cela ne semble pas affecter l'efficacité du traitement.

La douleur est majoritaire au point d'injection et l'inflammation est précoce, modérée et transitoire. Elle survient rapidement après l'injection, peut durer de quelques heures à deux jours et disparaît avec des antalgiques ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Des rares cas de réactions inflammatoires aiguës avec un aspect pseudoseptique peuvent survenir. La fréquence est de 1 à 2%.

Des cas exceptionnels de réactions granulomateuses ont été décrits, ainsi que des accès aigus goutteux et des épisodes aigus chondrocalciniques.

Cependant, tous ces effets restent mineurs et très rares, comparés aux effets possibles rencontrés lors de l'injection intra-articulaire de corticoïdes comme des décompensations diabétiques ou hypertensives. Même chose pour les complications septiques qui sont plus fréquentes avec les corticoïdes.

Ainsi la viscosupplémentation représente une technique de choix comme traitement modificateur de la maladie pour l'arthrose symptomatique, surtout lorsqu'elle est modérée et sans épanchement. Elle permet de rétablir la mobilité articulaire, de limiter la prise d'antalgiques et d'anti-inflammatoires ainsi que de retarder la mise en place d'une prothèse : on ralentit donc l'évolution de la maladie. Elle est simple et bien tolérée, à condition que la technique d'injection soit adaptée.

L'efficacité est certes modérée, mais le taux de réponse est élevé. Il permet ainsi d'économiser les analgésiques opioïdes et les AINS, avec un meilleur rapport bénéfice/risque, et peut permettre de reporter l'arthroplastie du genou.

Un effet chondroprotecteur est probable, mais d'autres études sont nécessaires avant de pouvoir recommander formellement une viscosupplémentation préventive.

#### **4. Étude de cas**

De nombreuses études, notamment sur l'arthrose du genou ont été publiées dans le but d'étudier l'effet de la viscosupplémentation à base d'AH.

Les résultats obtenus sont en majorité positifs en termes de douleur et de mobilité.

Il existe plus de 100 essais publiés sur l'arthrose du genou. Ils comparent soit :

- Dérivés de l'AH versus placebo
- Dérivés de l'AH versus AINS
- Dérivés de l'AH versus infiltration de corticostéroïdes
- Dérivés de l'AH versus AH de référence

Les résultats obtenus sont que 60 à 70% des patients répondent à la viscosupplémentation à base d'AH. De plus, même si l'efficacité n'apparaît qu'au bout d'un certain temps, on constate qu'elle est durable. En effet, on constate que l'efficacité sur la douleur est significative à 4 semaines, atteint son maximal à 8 semaines et s'étend pendant plus de 6 mois.

On compte au moins dix méta-analyses dont le but était de comparer l'AH à un placebo. Parmi elles la plupart sont positives à l'exception de 3 notamment celle de Rutges.

Or, la différence des résultats entre les méta-analyses, peut-être due à leurs hétérogénéités : Elles étaient basées sur des stades cliniques d'arthroses différentes qui ne tenaient pas compte du phénotype (épisode inflammatoire aigu ou osseux, lésions associées). De plus, entre les différentes études, les critères d'évaluation et la méthodologie statistique varient considérablement, ce qui a un impact sur l'interprétation. Par ailleurs, les calendriers des injections étaient différents : 1, 2, 3 ou 5 injections par cycle pendant 1 à 3 cycles par année. Les dérivés de l'AH utilisés, étaient différents : linéaires ou réticulés, avec des masses moléculaires et des concentrations variables. Enfin, les techniques d'injection n'étaient pas précisées et la qualité des injections était incertaine.

La méta-analyse de Bannuru et Al confirme un effet antalgique du sérum physiologique, il est peut-être donc utilisé comme placebo à tort.

L'analyse de ces méta-analyses suggère tout de même un effet bénéfique, quoique léger, de l'AH sur la douleur et la fonction dans l'arthrose du genou.

Dans certaines études, l'efficacité s'est révélée meilleure dans certains phénotypes, notamment l'arthrose modérée sans épanchement.

En ce qui concerne l'efficacité de la viscosupplémentation par rapport aux autres traitements :

- L'importance de l'effet analgésique par rapport au placebo est faible (-0,37), mais supérieure à celle du paracétamol (-0,20) et comparable à celle des AINS (-0,32) avec un meilleur rapport bénéfice/risque.

La méta-analyse de Bannuru a démontré que l'AH est aussi efficace que les AINS, mais avec une meilleure tolérance, ce qui a fait pencher le rapport bénéfice/risque en faveur de la viscosupplémentation.

Ainsi il n'y a aucun avantage à associer systématiquement les AINS à l'AH, car cela n'améliore pas l'efficacité.

La viscosupplémentation semble donc être une bonne alternative aux analgésiques opioïdes et aux AINS, avec un meilleur rapport bénéfice/risque que ces derniers.

Elle est donc intéressante, notamment chez les patients âgés ou poly pathologiques ou polymédiqués.

Concernant les infiltrations de corticostéroïdes, ils montrent eux aussi un léger avantage sur la douleur par rapport au placebo (effet sur la douleur de -0,39), comparable à celui de l'AH. Cependant la cinétique d'efficacité varie : l'effet des corticostéroïdes est rapide mais bref (environ 1 à 3 semaines), alors que celui de l'AH est retardé mais dure plusieurs mois.

On retrouve cela notamment avec cette étude :

Tableau 8-Déroulement de l'étude

<p>Etude : He, Wei-wei, Ming-jie Kuang, Jie Zhao, Lei Sun, Bin Lu, Ying Wang, Jian-xiong Ma, et Xin-long Ma. « Efficacy and Safety of Intraarticular Hyaluronic Acid and Corticosteroid for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis ». Interna Jour of Surg. Mars 2017 ; 39 : 95-103.</p>	
Objectif principal	<p>Il s'agit d'une méta analyse réalisée afin de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'acide hyaluronique (AH) et des corticostéroïdes intra articulaire chez des patients souffrant d'arthrose du genou.</p>
Méthodes	<p>Jusqu'en août 2016, des recherches ont été effectuées dans les bases de données électroniques PubMed, Embase, Web of Science et la Cochrane Library.</p> <p>Des essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) de grande qualité ont été choisis en fonction des critères d'inclusion.</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) réalisés sur l'être humain.</li> <li>• Chaque ECR doit contenir au moins un résultat parmi l'échelle visuelle analogique, l'indice d'arthrose des universités Western Ontario et McMaster (WOMAC), la proportion de médicaments de sauvetage utilisés après le début du traitement, la proportion de retrait pour douleur du genou et les évènements indésirables.</li> </ul>
Critère d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient de grade IV Kellgren-Lawrence</li> </ul>
Déroulement de l'étude	<p>Les études admissibles ont été évaluées de façon indépendante par deux auteurs.</p> <p>En cas de désaccord, un consensus a été atteint grâce à la discussion entre deux auteurs.</p> <p>Ils ont récupéré indépendamment les données pertinentes des articles à l'aide d'un formulaire d'extraction standard.</p> <p>La date de publication, l'auteur, la conception de l'étude, le nombre et les caractéristiques démographiques des participants, la dose injectée, le schéma</p>

	<p>posologique et la fréquence, le taux d'abandon, le temps de suivi et les mesures des résultats ont été extraits pour chaque essai.</p> <p>Le cas échéant, les moyennes et l'écart-type ont été approximés à partir des chiffres des études.</p> <p>La méta analyse a été réalisée à l'aide du logiciel Review Manager.</p>
Critères d'évaluation	<p>L'échelle de Jadad modifiée a été utilisée afin d'évaluer la qualité des ECR.</p> <p>La note maximale est de 7 points, les études avec un note &lt; ou égal à 3 ont été considérées comme de faible qualité tandis que celles avec une note &gt; ou égal à 4 ont été considérées comme de haute qualité.</p> <p>Ils comprennent la génération de la séquence d'attribution, la dissimulation de l'attribution, la méthode à l'aveugle et la description des retraits et des abandons des ECR.</p>

La méta analyse a été réalisée à partir de 12 études. Au total 1794 participants dont 673 hommes et 1121 femmes ont été inclus. Tous les essais étaient randomisés.

En ce qui concerne le score de l'échelle visuelle analogique (EVA), il diminue plus dans le groupe recevant les corticostéroïde (CS) que dans le groupe recevant l'AH à 1 mois. On retrouve une efficacité similaire à 3 mois entre les deux. En revanche l'AH est plus efficace que les CS à 6 mois.

Selon le score de l'indice d'arthrose des universités Western Ontario et McMaster (WOMAC), il n'y a pas de différence significative pour deux groupes à 3 mois. Toujours selon ce score, l'AH montre un effet relatif plus important que les CS à 6 mois.

Aucune différence significative n'a été constatée en ce qui concerne la proportion d'utilisation des médicaments de secours après le début du traitement et la proportion de sevrage pour la douleur au genou.

De plus, l'AH et les CS présentent une efficacité égale sur l'amélioration de la plage active de flexion du genou à 3 mois et 6 mois.

En revanche, un plus grand nombre d'effets indésirables topiques sont survenus dans le groupe AH intra-articulaire comparativement au groupe CS intra-articulaire.

Ainsi les injections de CS intra-articulaire sont plus efficaces sur le soulagement de la douleur que l'AH intra-articulaire à court terme (jusqu'à 1 mois), tandis que l'AH est plus efficace à long terme (jusqu'à 6 mois). L'effet antalgique des deux varie donc au cours du temps.

Les deux thérapies sont également bénéfiques pour l'amélioration de la fonction du genou.

Les deux méthodes sont relativement sûres, mais l'AH intra-articulaire cause plus d'effets indésirables topiques que le CS intra-articulaire. Il s'agit d'effets de types douleur au genou, enflure articulaire, raideur articulaire, or certains d'entre eux peuvent être causés par une fréquence d'injection plus élevée.

Ils représentent tous les deux des traitements de première ligne dans le traitement de l'arthrose du genou, même si leurs places au sein de la stratégie thérapeutique diffèrent.

En ce qui concerne leur association, les résultats obtenus n'ont été meilleurs que durant la première semaine, les deux groupes étant comparables à 1, 3 et 6 mois. L'association d'un corticostéroïde à l'AH améliore donc l'efficacité mais sans augmentation dans le temps, et ne semble pas être justifiée.

Les résultats comparant l'AH à faible et à forte concentration en mégawatts sont très discordants, ce qui empêche le choix entre les dérivés de l'AH disponibles.

Par ailleurs, il a été remarqué que la technique d'injection joue certainement un rôle important.

## 5. Produits disponibles en pharmacie d'officine

En France, il existe plus de 12 dérivés de l'AH sur le marché. Ils sont classés comme "dispositifs", sauf le Hyalgan®, qui est considéré comme un médicament autorisé pour l'arthrose du genou.

Les dérivés de l'AH vont être différent en fonction :

- De leurs longueurs de chaîne,
- S'ils sont réticulés ou non
- De leur origine (aviaire : crête de coq ou synthétique : fermentation bactérienne)
- De leur procédé de stérilisation (chaleur ou ultrafiltration),
- De leur conditionnement

*Tableau 9- liste des spécialités disponible en pharmacie d'officine : EurekaSanté. (Consulté le 21 octobre 2019.) « Les médicaments de l'arthrose - EurekaSanté par VIDAL », [En ligne]. <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/arthrose-rhumatismes.html>.*

Spécialité	Présentation	Composition	Indications	Conseils d'utilisation	Prise en charge
Hyalgan®	Seringue pré remplie de 2 ml	20 mg de hyaluronate de sodium Excipients : Eau pour	Retrouvé dans le traitement symptomatique de l'arthrose du genou avec	1 injection par semaine sur une durée maximum de 5 semaines dans le genou douloureux.	Liste 1, NR



		préparation injectable (ppi), Phosphate disodique dodécahydrate, Phosphate monosodique dihydrate, Sodium chlorure AH réticulé	douleur et épanchement de synovie.	Injection réalisée par un médecin spécialisé.	
Adant <sup>®</sup>	Seringue stérile injectable de 2,5ml	25 mg de hyaluronate de sodium obtenu par fermentation bactérienne	Dans l'arthrose du genou et périarthrite scapulo-humérale. Dans l'arthrose trapézo-métacarpienne de degré I, II et III. Réduit la douleur, augmente la mobilité articulaire et équilibre le liquide synovial altéré	Injection une fois par semaine pendant maximum 5 semaines d'affilées dans l'espace intra-articulaire en conditions d'asepsie strictes	Dispositif médical classe III
Arsyvisc 1,6% <sup>®</sup>	Seringue pré remplie de 2 ml	32 mg d'HS d'origine fermentative	Utilisé en cas de douleur et de diminution de la mobilité articulaire	Injection 1 fois par semaine 1 à 5 fois	Dispositif médical classe III NR
Arsyvisc 2,2% <sup>®</sup>	Seringue pré remplie de 2 ml	44 mg d'HS d'origine fermentative			
Arsyvisc 2,5% <sup>®</sup>	Seringue pré remplie de 2 ml	120 mg d'HS d'origine fermentative			
Arthrum H 2% <sup>®</sup>	Seringue luer-lock pré remplie de 2 ml	20 mg de hyaluronate de sodium issu de la fermentation bactérienne Excipients : chlorure de sodium, acide borique, borate de sodium, eau ppi	Traitement symptomatique de l'arthrose, le but est de garantir l'espace endo-articulaire, de diminuer la douleur et de rendre la mobilité de l'articulation.	3 injections intra-articulaires à une semaine d'intervalle en conditions strictes d'asepsie, ne pas administrer d'autres produits en même temps qu'Arthrum H <sup>®</sup>	Dispositif médical NR
Arthrum HCS <sup>®</sup>	Seringue luer-lock pré remplie de 2 ml	Hyaluronate de sodium à 20mg issu de la fermentation bactérienne et sulfate de chondroïtine 20 mg	Emploi pour tous les types d'arthroses douloureuses des articulations synoviales, notamment la gonarthrose	Administrer dans l'articulation atteinte, une fois par semaine pendant 3 semaines en conditions d'asepsie strictes	Dispositif médical NR

Arthrum visc 75 <sup>®</sup>	Seringue luer-lock pré remplie de 3 ml	25 mg de Hyaluronate de sodium issu de la fermentation bactérienne Excipients : chlorure de sodium, acide borique, borate de sodium, eau ppi .	Traitement symptomatique de toutes les gonarthroses douloureuses	1 injection intra articulaire dans le genou, une seconde peut être pratiquée entre le premier et le troisième mois si la symptomatologie douloureuse du patient le préconise.	Dispositif médical NR
Coxarthrum 2,5% <sup>®</sup>	Seringue luer-lock pré remplie de 3 ml	25 mg de hyaluronate de sodium issu de la fermentation bactérienne Excipients : chlorure de sodium, acide borique borate de sodium, eau pour préparation injectable	Traitement symptomatique de la coxarthrose par injection intra articulaire unique. Il permet de rétablir l'espace endo-articulaire de la hanche, de diminuer la douleur et de rendre la mobilité de l'articulation.	1 seule injection intra articulaire qui peut être réitérer une fois au 2 <sup>ème</sup> ou au 3 <sup>ème</sup> mois suite à la première injection si la douleur réapparaît comme au début.	Dispositif médical NR
Durolane <sup>®</sup>	Seringue en verre pré remplie de 3 ml présentant un embout luer-lock	20 mg d'acide hyaluronique stabilisé non animal	Traitement des symptômes de l'arthrose légère à modérée du genou et de la hanche. Il peut aussi être employé dans des arthroses de plus petites articulations comme celle de la cheville, de l'épaule, du coude, du poignet, des doigts et des orteils. Il peut être aussi employé dans les douleurs apparaissant suite à une arthroscopie articulaire, en cas d'arthrose ou suite à une réparation chirurgicale ayant lieu dans les trois mois suivant l'acte.	Il s'agit d'un produit à usage unique, la dose préconisée est de 3 ml pour le genou, la hanche ou l'épaule En ce qui concerne les articulations moyennes types coude cheville, la dose est de 2ml et pour les petites articulations est de 1ml. Il faut l'administrer dans l'interligne articulaire. Les conditions d'asepsie doivent être respectées. Tout épanchement articulaire doit être traité avant d'injecter le produit.	Dispositif médical de classe III NR
Euflexxa <sup>®</sup>	Seringue	Pour 1 ml de	Traitement des	Administration dans	Dispositif

	en verre de 2,25 ml à usage unique, pré remplie à 1 ml ou 2 ml de solution stérile et apyrogène	solution on retrouve : 10 mg d'HS	douleurs présentes en cas d'arthrose du genou ou d'autres articulations synoviales. Ce produit aide à rétablir les propriétés viscoélastiques du liquide articulaire, de diminuer les douleurs de l'articulation et de retrouver une articulation mobile	l'espace synovial d'une dose de 1ml ou 2 ml, à refaire à une semaine d'intervalle sur une durée de 3 semaines. Il faut absolument réaliser les 3 injections pour avoir un effet maximal. Respecter les conditions d'asepsie lors de l'acte.	médical NR
Go-on®	Seringue stérile jetable de 2,5l existe en conditionnement de 1 ou de 3 injections	2,5ml de solution de hyaluronate de sodium à 1%, chlorure de sodium, phosphate disodique, phosphate monosodique, eau ppi	Le but de ce produit est d'assurer la viscosupplémentation du liquide synovial d'articulations comme celle du genou ou encore de l'épaule.	5 injections doivent être réalisées à une semaine d'intervalle. Un renouvellement peut être possible en cas de besoin. Plusieurs articulations peuvent être soignées en même temps. Tout épanchement articulaire doit être traité avant de débiter une cure de traitement.	Dispositif médicale de classe III NR
Happycross®	Seringue en verre remplie à usage unique de 2,2ml	Acide hyaluronique provenant de la fermentation bactérienne. Il est dosé à 35,2mg, et est réticulé. On retrouve aussi du mannitol qsp 1 g	Augmente la mobilité articulaire et diminue les douleurs engendrées par l'arthrose. Le liquide synovial retrouve sa fonction.	Administration intra-articulaire dans les petites, moyennes et grosses articulations	Dispositif médical de classe III NR
Happymini®	Seringue pré remplie à usage unique de 1 ml	Acide hyaluronique provenant de la fermentation bactérienne. Il est dosé à 16mg et est réticulé. On retrouve aussi du mannitol qsp 1 g		Il est préconisé pour les petites articulations comme celles du pouce, du gros orteil, l'articulation temporo-mandibulaire, poignet, doigts.	Dispositif médical classe III NR
Happyvisc®	Seringue pré remplie en verre de 2ml boîte	31 mg d'acide hyaluronique, mannitol		Utilisé pour le traitement des arthroses des grosses articulations comme celle du genou.	Dispositif médical de classe III NR

	de 3 seringues				
Hyalone®	Seringues pré remplies 60mg/4ml	Elles contiennent 60mg de hyaluronate de sodium dans 4ml de solution Soit un dosage de 1,5%	Remplaçant provisoire du liquide synovial chez les patients ayant une arthropathie dégénérative ou mécanique de la hanche ou du genou	Administration uniquement par un professionnel compétent pour cette technique. Il faut garantir les règles d'asepsie et traiter tout épanchement articulaire.	Dispositif médical de classe III NR
Ostenil®	Seringue pré remplie de 20mg/2ml boîte de 3	Hyaluronate de sodium à 10 mg	Traitement des douleurs et des réductions des mouvements dans les atteintes dégénératives et traumatiques des articulations synoviales	Injection 1 fois par semaine pendant 3 semaines. On peut renouveler le traitement si besoin.	Dispositif médical de classe III NR
Ostenil mini®	Seringues pré remplie de 10mg/1ml	Hyaluronate de sodium 10 mg	Traitement des douleurs et des réductions des mouvements dans les atteintes dégénératives et traumatiques des articulations de petites tailles comme les articulations interapophysaires des vertèbres lombaires ou encore l'articulation temporomandibulaire	Administration au sein de l'articulation 1 fois par semaine. Au total 3 injections peuvent être réalisées On peut renouveler le traitement si besoin	Dispositif médical de classe III NR
Ostenil plus®	Seringues pré remplies de 40mg/2ml	20 mg de hyaluronate de sodium provenant de la fermentation bactérienne	Traitement de la douleur et de la réduction des mouvements dans les atteintes dégénératives et traumatiques de l'articulation du genou ou des autres articulations synoviales		Dispositif médical classe III NR
Ostenil tendon®			Traitement des douleurs et de la réduction des mouvements en cas d'atteintes touchant les	Administration soit au niveau du tendon affecté, soit au sein de la gaine synoviale tendineuse, une fois par semaine avec au	Dispositif médical classe III NR

			tendons	maximum 2 injections.	
Rizarhtrum 2% <sup>®</sup>	Seringue luer lock pré remplie de 1 ml	20 mg de Hyaluronate de sodium, 9 mg de chlorure de sodium et eau ppi	Employé dans le traitement symptomatique de l'arthrose des petites articulations afin de diminuer la douleur et d'augmenter les possibles mouvements de l'articulation. Par exemple lors des syndromes algofonctionnels de la main, du pied.	Réalisation de 3 injections, chacune espacée d'une semaine.	Dispositif médical classe III
Sinovial <sup>®</sup>	Existe en seringue pré remplie de 2 ml Ou en forme « mini » et donc en seringue pré remplie de 1 ml	Hyaluronate de sodium hautement purifié à 0,8%	Sinovial 2ml : traitements des algies et de la réduction des mouvements de l'articulation provoqués par l'arthrose ou des maladies post traumatiques ou des atteintes des articulations et des tendons. Sinovial « mini » est impliqué dans le traitement des articulations de petites tailles comme celles du poignet ou de la main.	Sinovial 2 ml : 3 à 5 injections espacées d'une semaine.  Sinovial « mini » 2 à 3 injections par an espacées de 2 à 6 mois	Dispositif médical de classe III NR
Synocrom <sup>®</sup>	Seringue pré remplie de 2 ml	1 ml de produit renferme 10mg d'HS issu de la fermentation bactérienne.	Il est retrouvé dans le traitement des algies et des raideurs articulaires provoquées par toutes atteintes au niveau de l'articulation	Injections variables en fonction de la localisation Pour le genou 3 à 5 injections Pour la hanche ou l'épaule la quantité peut aller de 1 à 5 injections en fonction des besoins. Conditions d'asepsie strictes	Dispositif médical de classe III NR
Synovium HCS <sup>®</sup>	Seringues pré remplies de 3 ml	60mg d'HS	Utilisation dans la gonarthrose, dans le but de soulager la personne et de récupérer les	Administration par voie intra-articulaire dans le genou, renouvellement de l'injection possible, si	Dispositif médical classe III NR

			mouvements de l'articulation. Il est employé dans tous les types de gonarthroses douloureuses.	besoin entre le 1 <sup>er</sup> et le 3 <sup>ème</sup> mois.	
Synvisc® Synvisc one®	Synivisc® 2 ml : seringue en verre de 2,25ml  Synvisc one® : seringue en verre de 10 ml	Hylane G-F-20 correspond à un liquide stérile, apyrogène, viscoélastique formé à partir de polymère hylane A et hylane B qui ont pour origine un extrait aviaire hautement purifié. Il s'agit de dérivé d'HS. Hylane A possède un poids moléculaire de 6000000 daltons et hylane B correspond à un gel hydraté.	Hylane G-F 20 correspond à un agent de remplacement et un supplément temporaire du liquide synovial. Il peut intervenir dans tous les stades de l'affection articulaire. Il est optimal lorsqu'il est employé chez des patients ayant une activité physique régulière qui sollicite donc leur articulation pathologique.  Il intervient comme viscosupplément, en rendant les fonctions physiologiques et rhéologiques des tissus atteint par l'arthrose.	Utilisation par voie intra articulaire dans le but de réduire la douleur en cas d'arthrose du genou  En cas d'arthrose du genou Pour synvisc® : 3 administrations espacées d'une semaine chacune  Pour synovisc -one® : administration de 6 ml dans le genou, renouvellement possible 6 mois après la première injection.  En cas d'arthrose de la hanche, de la cheville ou encore de l'épaule : administration de 2 ml pouvant être renouvelés une deuxième fois.	Dispositif médical classe III NR

*Pour rappel toutes les injections de ces différents produits doivent être d'une part réalisées par un professionnel de santé compétent et habilité et d'autre part dans des conditions d'asepsie strictes*

## **6. Produits disponibles en pharmacie dans la prise en charge de l'arthrose**

Tout d'abord, le pharmacien peut aider le patient à comprendre sa pathologie, le renseigner sur les différentes thérapies existantes et l'informer sur le bon usage des médicaments et sur la balance bénéfique/risque de chacun, afin d'éviter toute iatrogénie.

Afin d'aider au mieux les patients, des mesures non médicamenteuses apparaissent comme primordiales dans le but de retarder la progression de la maladie.

Elles doivent être adaptées en fonction des pathologies associées et de la localisation de l'arthrose.

Le pharmacien d'officine peut donc conseiller de :

- Réaliser une perte de poids si nécessaire.
- Exercer une activité physique régulière et obligatoirement d'intensité modérée en dehors des poussées inflammatoires, comme de la marche, à raison de 3 fois une heure par semaine.
- Orienter vers un kinésithérapeute afin de réaliser des exercices adaptés ou d'autres professionnels de santé pouvant aider dans la prise en charge de cette maladie.
- Ne pas porter de charges lourdes.
- Aménager son environnement en fonction de son état de santé (installation de rampes, réorganisation d'espace).
- Utiliser une canne lors des poussées.
- Avoir recours à des semelles orthopédiques en cas d'arthrose du genou.
- Avoir une alimentation équilibrée source de vitamines, calcium et anti-oxydant.

Par ailleurs le pharmacien d'officine doit surveiller ses patients au niveau de leur consommation de médicaments en libre accès, et surveiller tout risque de surdosage ou d'interaction.

### ***7. Déremboursement des solutions viscoélastiques d'AH pour injection intra-articulaire***

Ces dispositifs médicaux étaient remboursables à hauteur de 60% chez les patients atteints de gonarthrose, après échec des antalgiques ou en cas d'intolérance aux AINS, selon les modalités suivantes :

- Dans la limite d'un traitement constitué de :
- 3 injections à 1 semaine d'intervalle maximum par an et par genou
- Ou 1 seule injection par an et par genou, en fonction du produit

La prescription et l'acte devaient être réalisés par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique ou un médecin de médecine physique et de réadaptation.

Or, en juin 2017, les gels viscoélastiques à base d'acide hyaluronique dans le cadre des injections intra-articulaire ont été deremboursés par l'assurance maladie. Cela concerne dix produits : Adant<sup>®</sup>, arthrum<sup>®</sup>, durolane<sup>®</sup>, Eufkexxa<sup>®</sup>, go-on<sup>®</sup>, ostenil<sup>®</sup>, sinovial<sup>®</sup>, structovial<sup>®</sup>, synvisc-one<sup>®</sup> et syncrom<sup>®</sup>

En effet, le service médical rendu (SMR) de ces produits a été jugé insuffisant par manque de données pertinentes suite à l'avis émis par la CNEDIMTS (Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de Santé).

Cependant ce déremboursement n'a pas pris effet sur deux produits : Ostenil<sup>®</sup> et Arthrum<sup>®</sup> du fait du tort économique que ce déremboursement provoquerait pour les laboratoires commercialisant ces produits. Cela fait suite à une décision du juge des référés du Conseil d'État.

Ils restaient donc remboursables selon les conditions suivantes :

- Remboursable par la Sécurité sociale exclusivement pour les patients atteints de **gonarthrose après échec des antalgiques et échec ou intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** dans la **limite** d'un traitement composé de **3 injections à une semaine d'intervalle maximum par an et par genou.**
- Prise en charge subordonnée à la **prescription et à la réalisation de l'injection intra-articulaire** soit par un **rhumatologue**, soit par un **chirurgien orthopédique**, soit par un **médecin de médecine physique et de réadaptation.**

*Figure 23 : Remboursement des solutions viscoélastiques d'AH. VIDAL. (Consulté le 25 octobre 2019). « Arthrose du genou : déremboursement effectif d'OSTENIL et d'ARTHRUM à partir du 1er décembre 2017 », [En linge]. [https://www.vidal.fr/actualites/22415/arthrose\\_du\\_genou\\_deremboursement\\_effectif\\_d\\_ostenil\\_et\\_d\\_arthrum\\_a\\_partir\\_du\\_1er\\_decembre\\_2017/](https://www.vidal.fr/actualites/22415/arthrose_du_genou_deremboursement_effectif_d_ostenil_et_d_arthrum_a_partir_du_1er_decembre_2017/).*

Mais, à partir du 1<sup>er</sup> décembre 2017, ces deux produits ont eux aussi été exclus du remboursement par l'assurance maladie, ce qui met fin à leur traitement d'exception. Ainsi plus aucuns dispositifs médicaux à base d'acide hyaluronique indiqués dans l'arthrose ne sont remboursés.

Concernant le Hyalgan<sup>®</sup>, il s'agit de la seule solution d'acide hyaluronique ayant le statut de médicament et donc un AMM, suite à l'avis de la commission de transparence émis en décembre 2014. A ce moment-là, son SMR était jugé important, et il a été reconnu comme présentant un intérêt en terme de santé publique, du fait de la prévalence de la gonarthrose.

Les conditions de prescription et d'administration établies étaient : dans la limite de trois injections par an et par genou, uniquement si ces injections étaient recommandées et effectuées uniquement par un rhumatologue, un chirurgien orthopédique ou un médecin de médecine physique et de réadaptation. Le statut de prescription et d'administration étaient donc le même que pour les dispositifs médicaux.

Par ailleurs, sa place dans la stratégie thérapeutique était un traitement de deuxième intention, en raison de la sécurité d'emploi, relative au fait que cela soit une injection.

Ainsi, même si son efficacité apparaît comme similaire par rapport aux autres dispositifs médicaux à base d'AH, sa sécurité d'emploi, évaluée lors d'études réalisées au cours des phases de recherche, est reconnue comme plus certaine, ce qui a justifié son statut de médicament.

Cependant son taux de remboursement est d'abord passé de 65% à 15% en novembre 2016 du fait d'un SMR réévalué par la commission de transparence. Il a alors été jugé comme « faible ».



Suite à un arrêté ministériel du 12 octobre 2017 au journal officiel, le produit Hyalgan<sup>®</sup> n'a plus été pris en charge par l'assurance maladie à compter du 1<sup>er</sup> décembre 2017.

Cette décision fait suite à plusieurs justifications comme :

- Des justifications cliniques : une réelle efficacité du produit n'a pu être démontré en raison d'un manque de preuve solide, lors notamment des études cliniques réalisées.
- Des justifications thérapeutiques : aucun avantage du produit Hyalgan<sup>®</sup> n'a été retrouvé que ce soit par rapport au placebo ou par rapport aux autres dispositifs médicaux.  
Par ailleurs, selon les recommandations internationales l'AH n'as plus sa place dans la stratégie thérapeutique de la gonarthrose.
- Des justifications d'égalité : le hyalgan<sup>®</sup> étant similaire aux dispositifs médicaux à base d'AH en terme de composition et d'utilisation cela a motivé son déremboursement.

## V. L'acide hyaluronique comme agent cicatrisant

Le dernier emploi de l'AH en pharmacie d'officine développé, est son utilisation au sein de la composition de pansement dans le but de favoriser la cicatrisation des plaies chroniques. Pour rappel l'AH est naturellement présent au niveau de la peau et donc, encore une fois du fait de ses propriétés physico-chimique, l'AH va tout d'abord permettre de créer un milieu favorable à la cicatrisation. De plus, la cicatrisation d'une plaie se divise en 3 phases, et nous allons voir que l'AH va posséder un rôle bien précis dans chacune de ces différentes phases.

### A. Utilisation de l'acide hyaluronique comme pansement

#### 1. *Rappel anatomique de la peau*

La peau joue un rôle de barrière entre le milieu extérieur et la partie interne de notre organisme.

Elle possède plusieurs fonctions, parmi elles on retrouve : thermorégulation, protection, sensorielle, et implication dans des mécanismes métaboliques.

Elle est composée de 3 couches allant de l'extérieur vers l'intérieur :

- Épiderme
- Derme
- Hypoderme

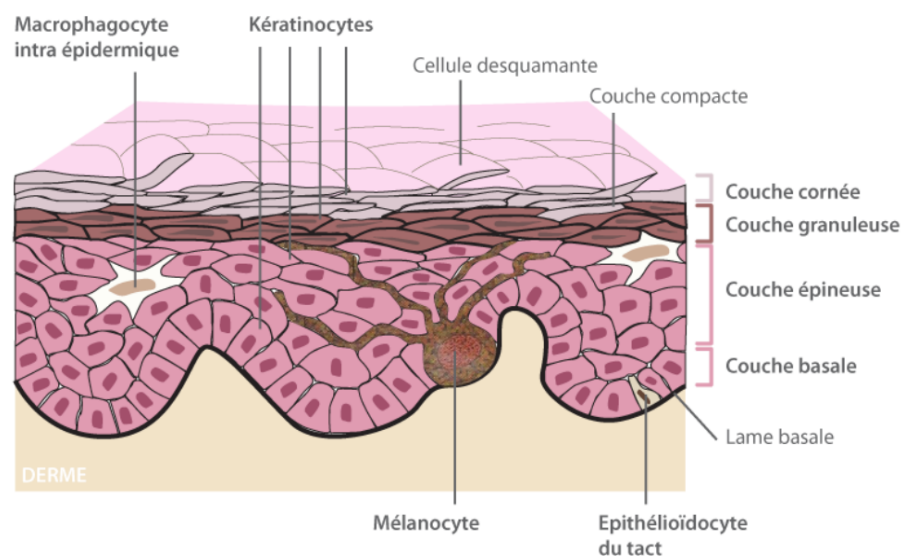
Mais aussi de nombreuses annexes composées de glandes cutanées et de phanères (poils et ongles).

#### a) L'épiderme

Il correspond à un épithélium stratifié pavimenteux orthokératosique. Son renouvellement est permanent. L'épiderme ne possède ni structure vasculaire ni structure lymphatique, en revanche il est riche en structures nerveuses

Il est formé de 4 types de cellules :

- Les kératinocytes dont la fonction principale est d'assurer le rôle de barrière. Ils possèdent aussi un rôle immunitaire majeur, ils sont capables d'exprimer des antigènes et des molécules d'adhésion. Ils interviennent comme des cellules présentatrices d'antigènes. Pour finir ils vont être responsables de la production de certaines cytokines
- Les mélanocytes qui produisent la mélanine, responsable de la couleur de la peau.
- Les cellules de Langerhans ou macrophages épidermiques : elles font partie des cellules dendritiques et jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T.
- Les cellules de Merkel ou Epithélioïdes du tact : elles assurent un rôle de mécanorécepteurs, il s'agit de cellules neuro-épithéliales.



*Figure 24- Structure de l'épiderme (1). Cosmeticofficine. ». Consulté le 28 octobre 2019. « L'épiderme : structure, physiologie et fonctions - Cosmeticofficine », [En ligne]. <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/lepiderme/>.*

Les kératinocytes, structures cellulaires majoritaires de l'épiderme vont proliférer et subir différentes modifications afin d'atteindre leurs objectifs : devenir des cornéocytes. Ils vont donc, pour cela subir, une migration au sein des différentes couches de l'épiderme. La vitesse de cette migration est en moyenne de 3 semaines.

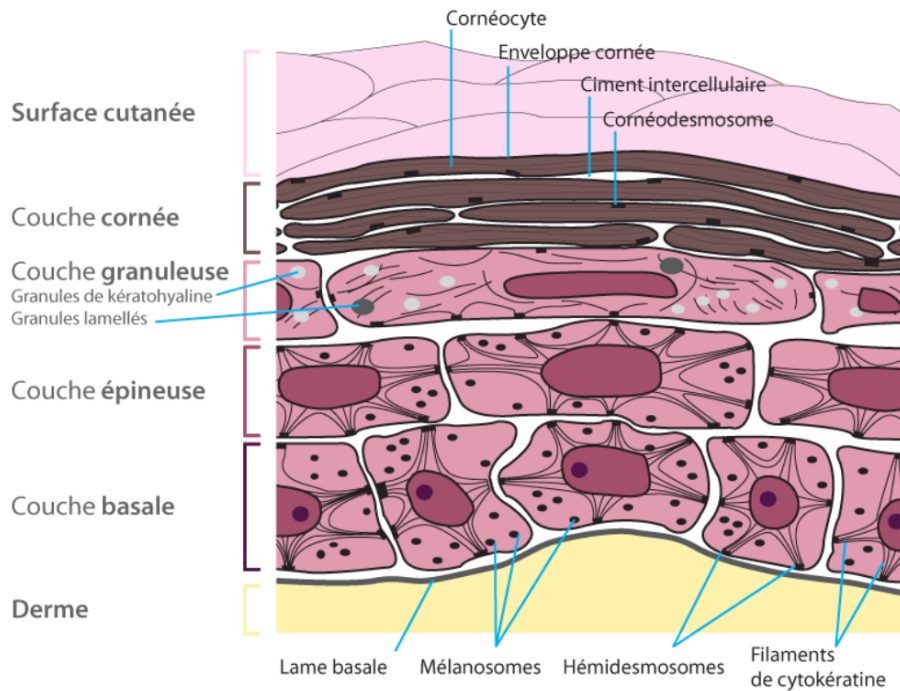


Figure 25- Structure de l'épiderme (2). Cosmeticofficine. ». Consulté le 28 octobre 2019. « L'épiderme : structure, physiologie et fonctions - Cosmeticofficine », [En ligne]. <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/lepiderme/>.

L'épiderme est formé de 4 couches :

- La couche basale : elle prend appui sur la lame basale, possède une forme non linéaire, du fait des papilles dermiques coniques situées dans le derme. Environ 50% des cellules de cette couche se retrouvent en mitose, c'est donc une couche de prolifération. Les kératinocytes sont reliés entre eux par les desmosomes, et les hémidesmosomes permettent leur adhésion à la matrice extracellulaire.
- La couche épineuse : le volume des kératinocytes augmente, et au niveau de la partie superficielle de cette couche, ils commencent à prendre une forme aplatie. On retrouve des projections cytoplasmiques ayant une forme d'épine formant en partenariat avec les desmosomes des ponts intercellulaires.
- La couche granuleuse : les cellules entrent en apoptose, les organites ainsi que la chromatine nucléaire tendent à disparaître.
- La couche cornée : elle est formée de cellules aplaties, les cornéocytes, stade ultime de différenciation des kératinocytes. Il existe trois sous couches qui sont de la profondeur vers la surface : la couche claire, la couche compacte (les cellules sont fortement reliées entre elles) et la couche desquamante, dans laquelle le lien entre les cellules est rompu et celles-ci sont éliminées dans le milieu extérieur. Les cornéocytes renferment de la kératine et sont reliés entre eux grâce au ciment interlipidique constitué d'acides gras polyinsaturés, de cholestérol, de céramides et des cornéodesmosomes qui ont pris la place des desmosomes.

En conséquent, l'épiderme remplit 4 fonctions :

- De protection
- De barrière
- Métabolique en assurant la synthèse de vitamine D3 sous l'effet des rayonnement UVB
- Esthétique

### b) Le derme

Le derme est à la fois vascularisé et innervé. Le derme se poursuit par l'hypoderme, sans limite précise.

Plus précisément il est divisé en 2 régions :

- Une région superficielle, le derme papillaire, retrouvé entre les crêtes épidermiques, principalement constitué de tissus conjonctifs lâches avec une quantité similaire en fibres, cellules et substance fondamentale. Elle renferme des fibres de collagène qui sont ici fines et positionnées perpendiculairement à la surface de la peau, des fibroblastes, des cellules sanguines, des terminaisons nerveuses.
- Une région profonde, le derme réticulaire, constitué d'un tissu conjonctif dense. On aura donc une prédominance de tissus fibreux au détriment de structures cellulaires et de substance fondamentale. Ici, les fibres de collagènes sont épaisses, les fibres élastiques sont enchevêtrées dans tous les sens. On a aussi des artérioles et veinules de petites tailles, et pour finir des nerfs, des follicules pilo-sébacés et des canaux excréteurs des glandes sudoripares.

Les cellules vont être plus nombreuses au niveau du derme papillaire qu'au niveau du derme réticulaire, on retrouve :

- D'une part des cellules fixes comme les fibroblastes dont la fonction principale est de synthétiser la matrice extracellulaire afin de former la partie basale du derme, les fibrocytes et les myofibroblastes.
- D'autre part, des cellules mobiles parmi lesquelles on retrouve des cellules sanguines, des cellules dendritiques dermiques, des mastocytes, des macrophages, des lymphocytes.

On a une matrice extra cellulaire (MEC) très importante au niveau du tissu conjonctif cutané. Elle se compose d'un réseau de fibres (de collagène et d'élastine) et d'une substance fondamentale amorphe. Elle occupe l'espace entre les cellules et les lie les unes aux autres. De plus elle subit un remodelage permanent.

Les principales fonctions de la MEC sont :

- De résister aux forces de compression et d'étirement
- De promouvoir la migration cellulaire
- De permettre la multiplication et à la différenciation cellulaire
- De participer à la signalisation cellulaire

- De jouer un rôle de barrière afin de favoriser les échanges de molécules

La MEC est formée :

- D'eau et de sel
- De protéines (fibreuse, structurales, adhérentes)
- De glycosaminoglycanes comme l'acide hyaluronique. Ceux-ci vont se lier à un axe protéique pour former des protéoglycanes dans le but de constituer un gel compressible. Ce gel va assurer la circulation de l'eau et des molécules dissoutes au sein de la MEC et est aussi impliqué dans la mise à disposition de facteurs de signalisation afin de garantir les fonctions de migration et de prolifération cellulaire.

### c) L'hypoderme

Il s'agit de la couche la plus profonde de la peau. Il est formé de tissus adipeux : les adipocytes. Dans sa structure on retrouve des lobes, qui sont divisés en petits lobules adipeux distingués par des septums inter-lobulaires conjonctivo-élastiques, qui rendent possible le passage des vaisseaux et des nerfs vers le derme. Cet hypoderme assure essentiellement un rôle de protection thermique et mécanique.

## 2. **La cicatrisation**

### a) Cicatrisation physiologique

Il s'agit d'un processus dynamique et hautement régulé de mécanismes cellulaires, humoraux et moléculaires. Tout cela se met en place immédiatement après la blessure et peut perdurer pendant plusieurs années.

Le processus de cicatrisation peut être divisé en 3 phases qui se chevauchent dans le temps et dans l'espace.

La première étape de la cicatrisation physiologique correspond à l'hémostase et à la formation d'un caillot provisoire, qui intervient directement après la blessure et se termine après quelques heures. Puis on a mise en place d'une phase inflammatoire visible par une rougeur au niveau de la plaie. Pour finir des phénomènes de prolifération et de remodelage se mettent en place dans le but de former une cicatrice.

Au cours d'une plaie aiguë, le sous endothélium vasculaire n'est plus protégé. On a donc activation des mécanismes de la coagulation et d'adhésion plaquettaire grâce notamment au facteur de Willebrand. La thrombine et le collagène extravasculaire vont également intervenir dans l'agrégation et l'activation plaquettaire.

En même temps les vaisseaux lésés subissent une vasoconstriction transitoire initiée par les plaquettes, dans le but de réduire la perte sanguine et de combler l'espace tissulaire avec un caillot de sang composé de cytokines et de facteurs de croissance. Les plaquettes vont fournir des lysosomes et des protéines comme la thrombospondine, la fibronectine, des protéases et des métabolites de l'acide arachidonique dans le but de former le caillot de fibrine.

En conséquent, de nombreuses molécules sont présentes sur le site : fibrinogène, fibronectine, thrombospondine, vitronectine, thrombine, facteur de Willebrand. Toutes ont comme objectif d'entraîner la formation du caillot de fibrine dans le but d'arrêter l'hémorragie sanguine.

Ce caillot transitoire forme une matrice temporaire pour la migration des cellules inflammatoires, des cellules dermiques et épidermiques, au niveau de la plaie et est un réservoir des facteurs de croissance. On retrouve par exemple le PDGF, le bFGF ou encore le TGF Alpha et beta qui vont provoquer l'arrivée sur site et l'activation des polynucléaires neutrophiles et des macrophages. Ces derniers vont grâce à leurs enzymes et par la production de radicaux libres assurer un nettoyage de la plaie.

Après la vasoconstriction réactive, dans le but de limiter les pertes sanguines, on observe une vasodilatation des vaisseaux cela dans le but de permettre aux cellules d'arriver sur le site de la plaie.

La phase inflammatoire de la cicatrisation de la plaie se met en place pendant la phase d'hémostase et de coagulation et peut être divisée en une phase précoce, avec le recrutement des neutrophiles, et en une phase tardive avec la transformation des monocytes.

En réponse à l'activation de la voie du complément, aux plaquettes qui ont dégranulé et aux sous-produits issus de la dégradation bactérienne, les neutrophiles vont être recrutés sur le site de la plaie et sont présents pendant 2 à 5 jours sauf si infection. Ils ont un rôle crucial du fait de leur capacité de phagocytose mais aussi car ils sécrètent des protéases. Ils font disparaître les bactéries locales et aident à la dégradation des tissus nécrotiques. Ils ont donc une action anti-infectieuse locale. De plus, les neutrophiles libèrent des cytokines comme TNF, IL -1 et IL-6 qui vont amplifier la réponse inflammatoire et stimuler le facteur de croissance VEGF et l'interleukine IL-8 dans le but d'obtenir une réparation adéquate. Par ailleurs, ils interviennent aussi dans le débridement de la plaie, en libérant des substances antimicrobiennes et des protéinases.

Environ 3 jours après la blessure, les macrophages pénètrent dans la zone de la plaie et soutiennent le processus en cours en effectuant la phagocytose des pathogènes et des débris cellulaires. De plus ces macrophages vont être responsables, comme les plaquettes, de la production de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs de croissance.

Ces derniers vont permettre :

- D'activer le processus inflammatoire (IL-1, IL-1, IL-6 et TNF-),
- Stimuler la synthèse du collagène (FGF-2, IGF-1, TGF-),
- Activer la transformation des fibroblastes en myofibroblastes (TGF-),
- Démarrer l'angiogenèse (FGF-2, VEGF-A, HIF-1, TGF-)
- Soutenir le processus de réépithélialisation (EGF, FGF-2, IGF-1, TGF-).

Tout cela dans le but de former le tissu de granulation

Dans la phase de prolifération (environ 3 à 10 jours après la blessure), le processus de cicatrisation consiste principalement à recouvrir la surface de la plaie, à former du tissu de

granulation et à restaurer le réseau vasculaire. Le but est de stopper la perte de substance en créant un nouveau tissu. Ainsi, on va avoir une diminution du processus inflammatoire.

Comme on a activation de la fibrogénèse et de l'angiogénèse les fibroblastes vont migrer sur le site de la plaie et on a une réépithélisation des bords de la plaie. La synthèse du collagène, de la fibronectine et d'autres substances de base nécessaires à la cicatrisation des plaies par les fibroblastes constitue la base de la nouvelle matrice extracellulaire, servant à la fermeture des espaces tissulaires et à la restauration de la résistance mécanique de la plaie.

Par la suite, la synthèse du collagène augmente dans toute la plaie, tandis que la prolifération des fibroblastes diminue successivement, ajustant un équilibre entre synthèse et dégradation de la MEC.

Le processus de réépithélialisation est assuré par les kératinocytes locaux sur les bords de la plaie et par les cellules souches épithéliales des follicules pileux ou des glandes sudoripares. Ces kératinocytes vont permettre la formation d'un néo-épithélium. Leur migration et leur multiplication va dépendre de médiateurs dermiques et épidermiques, de métalloprotéinases et de molécules de la MEC (comme l'AH). Les protéines de la membrane basale localisées au niveau de la berge de la plaie servent de point d'ancrage aux kératinocytes.

En parallèle, on a tout un processus d'angiogénèse qui rétablit la circulation sanguine au niveau de la plaie et qui assure l'apport d'éléments nutritifs et d'oxygène. Les initiateurs sont des facteurs de croissance, par exemple VEGF, PDGF, FGF- $\beta$  et la sérine protéase thrombine.

La première étape de la formation de nouveaux vaisseaux est la liaison des facteurs de croissance à leurs récepteurs sur les cellules endothéliales des vaisseaux existants, activant ainsi des cascades de signalisation intracellulaires. Les cellules endothéliales activées sécrètent des enzymes protéolytiques qui dissolvent la lame basale. Ainsi, les cellules endothéliales sont maintenant capables de proliférer et de migrer dans la plaie, un processus également connu sous le nom de " germination ". Les germes nouvellement construits forment de petits canaux tubulaires qui s'interconnectent les uns aux autres et forment une boucle de vaisseaux. Par la suite, les nouveaux vaisseaux se différencient en artères et veinules. Pour finir, on a la phase de remodelage, il s'agit de la dernière phase de cicatrisation. La formation du tissu de granulation s'arrête. On a un remodelage du collagène et l'angiogénèse est stoppée par action des métalloprotéinases. En effet, le collagène de type III, prédominant dans les autres phases, est remplacé par du collagène de type I. L'AH et la fibronectine disparaissent au profit des différents glycosaminoglycanes. Les fibroblastes vont se transformer en myofibroblastes ce qui va provoquer des contractions de la plaie. Les myofibroblastes vont s'accrocher au collagène afin de diminuer la surface de la cicatrice en développement.

Les cellules superflues sont éliminées par apoptose, en revanche la cicatrice va rester rigide un certain temps du fait de la réapparition tardive de l'élastine. On va avoir aussi disparition des phénomènes inflammatoires du fait de l'expression de cytokines anti-inflammatoire par les mastocytes.

On a donc un équilibre subtil et variable au cours de temps entre facteurs de prolifération, facteurs d'adhésion et facteurs de régulation lors de la formation d'une cicatrice.

#### b) Les facteurs retardant la cicatrisation

Ils sont nombreux et peuvent en partie expliquer l'apparition de plaies chroniques : Le diabète (activité anormale des leucocytes du fait de l'hyperglycémie, il peut entraîner une obstruction des capillaires sanguins), la malnutrition, (une carence en protéines et calories perturbe la totalité des phases de cicatrisation), les pathologies vasculaires (responsables d'une diminution de la cicatrisation), l'obésité (cela entraîne une baisse de la vascularisation du tissu adipeux et est responsable d'une amplification de la tension au sein de la plaie), le tabac (responsable d'un défaut d'oxygénation de la plaie et provoque des atteintes de la coagulation), le vieillissement physiologique (responsable d'une diminution des défenses immunitaires de l'organisme), le stress ( provoque une synthèse accrue de cortisol entraînant une diminution de la quantité de lymphocytes circulants), un manque de sensibilité au niveau de la plaie, un défaut de circulation ( peut entraîner une diminution des apports nutritifs, des apports en cellules et en oxygène), les traitements (les immunosuppresseurs, corticoïdes, anticancéreux, radiothérapie).

### 3. *Les plaies*

On entend par plaie toute effraction de la barrière cutanée ou rupture de celle-ci, qui dans la majorité des cas, est associée à une perte de substance. Elle sera reconnue comme chronique si elle perdure au-delà de 4 à 6 semaines.

#### a) Les différents types de plaies

Les plaies chroniques sont dans la majorité des cas :

- Des ulcères :

Ils sont provoqués par un arrêt de la circulation sanguine, on parle d'ischémie tissulaire. Ils peuvent s'étendre de la peau jusqu'à l'os. Ils sont principalement localisés au niveau de la jambe et résultent d'une atteinte de la circulation sanguine au niveau du réseau artério-veineux. On distingue trois types d'ulcères : le veineux, provoqué par un défaut valvulaire des veines responsable d'une stase et par la suite d'une hypertension veineuse, l'artériel généré par une hypoxie cellulaire responsable d'une nécrose et le mixte (artério-veineux).

- Des escarres :

Ils correspondent à une nécrose ischémique résultant d'un manque d'oxygène au niveau tissulaire dû à une pression anormale et longue de la peau ou des muscles, entre l'os et un plan dur. Ils sont majoritairement retrouvés au niveau des zones d'appui du corps.

- Des plaies diabétiques :

On distingue :

- Le mal perforant plantaire qui correspond à une ulcération neuropathique provoquée par une hyperpression localisée, il est associé à une hyperkératose, la localisation principale est soit la tête des métatarses soit la face plantaire des orteils.



- L'ulcère ischémique provoqué par des frictions répétées du bord des pieds ou du talon ;
- La nécrose vasculaire : il s'agit d'une gangrène localisée au niveau des orteils d'apparences violacés puis noirs.

- Des moignons d'amputation

- Des brûlures recouvrant une surface corporelle importante :

Il s'agit d'une dégradation de la peau après exposition à un composé thermique, chimique, électrique ou une radiation. La cicatrisation de ce type de plaie varie en fonction de la surface touchée, de la profondeur atteinte, de l'âge de la personne, de la qualité du traitement local.

On distingue plusieurs degrés de brûlure :

- La brûlure de premier degré ne touche que les parties superficielles de l'épiderme. On observe une rougeur locale.
- La brûlure du second degré se manifeste par l'apparition de cloques qui peuvent être soit :
  - Superficielles, résultant d'une atteinte superficielle de l'épiderme. L'érythème ainsi que la douleur sont importants. La peau a un aspect un peu cartonné et la cicatrisation survient en 15 à 21 jours.
  - Profondes, la peau va être moins rouge, entrecoupée de zones blanches, la douleur est moins importante mais la cicatrisation est plus longue.
- La brûlure du troisième degré présente une zone blanche très cartonnée, dure et insensible.

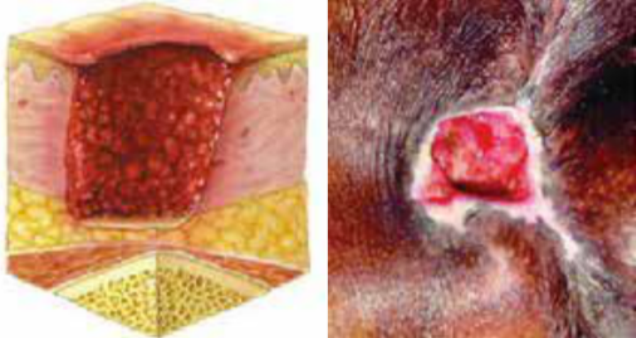

#### b) Caractéristique des plaies et évaluation

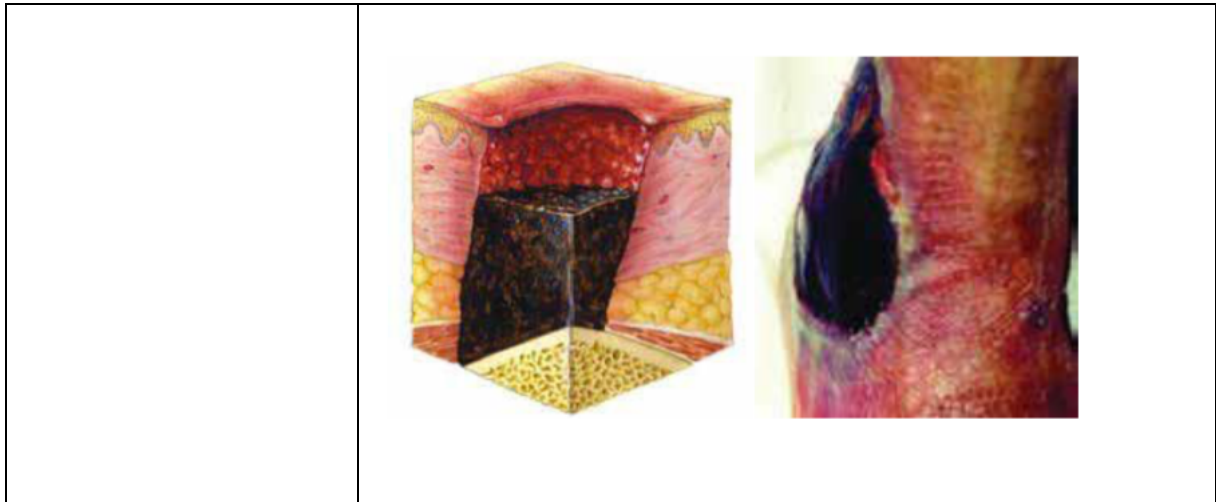
Une analyse clinique des plaies est nécessaire pour déterminer l'état de cicatrisation, choisir le traitement le plus adapté mais aussi surveiller son évolution.

Le premier critère à évaluer est la profondeur de la plaie, pour cela la classification NPUAP des escarres est utilisée :

*Tableau 10 Les stades des plaies : European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Ulcer Advisory Panel (U.S.), et Pan Pacific Pressure Injury Alliance. « Prévention et traitement des Escarres : Guide de référence abrégé ». Cambr medi. 2009 ; 1-80.*

<p>Stade 1 : érythème persistant</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;">   </div> <p>La peau présente une coloration rouge ne devenant pas blanche quand on appuie avec le doigt. La peau est encore intacte. La coloration est généralement présente au niveau d'une saillie osseuse.</p> <p>La zone concernée est, dans la majorité des cas, sensible voir douloureuse, dure ou molle et peut présenter des différences de température (plus froid ou plus chaud) par rapport au reste de la surface cutanée.</p>
<p>Stade 2 : Atteinte partielle de la peau avec phlyctène</p>	<p>On retrouve une atteinte cutanée superficielle touchant l'épiderme et pouvant aller jusqu'au derme. Il y a une perte tissulaire observée sous la forme d'une ulcération ouverte non profonde. La plaie apparait rouge et il n'y a pas de fibrine.</p> <p>On peut aussi retrouver une phlyctène c'est-à-dire une ampoule intacte ou ouverte qui contient un liquide qui peut être, soit clair, soit sanguinolent.</p> <p>On ne trouve pas d'ecchymose, la plaie peut être brillante ou sèche.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;">   </div>
<p>Stade 3 : perte complète du tissu cutané</p>	<p>On a une disparition complète du tissu cutané, on peut voir le tissu adipeux de l'hypoderme. L'os, les tendons, les muscles restent protégés et non visibles.</p> <p>De la fibrine peut apparaitre. La profondeur de l'escarre de ce type varie en fonction de la localisation anatomique et de la</p>

	<p>teneur en tissus adipeux de la zone.</p> 
<p>Stade 4 : perte tissulaire complète</p>	<p>L'os, les tendons et les muscles sont visibles. La plaie contient de la fibrine ou encore des zones nécrosées. Comme pour le stade III la profondeur de l'escarre varie en fonction de la zone atteinte.</p> 
<p>Inclassable : on ne connaît pas la profondeur de l'atteinte</p>	<p>L'atteinte tissulaire est très importante. Cependant sa profondeur est masquée, on retrouve soit de la fibrine seule, soit de la fibrine et de la nécrose, soit uniquement de la nécrose. Il est nécessaire de débrider la plaie en enlevant la fibrine et/ou la nécrose. Dans ce type de plaie le stade exact est difficile à déterminer.</p>



Après avoir évalué le stade de la plaie, une mesure de sa surface est nécessaire afin d'en apprécier l'évolution, de voir si on a une bonne cicatrisation ou si la surface atteinte s'agrandit.

Il existe différentes techniques : mesure à l'aide d'instrument gradué, mesure à l'aide d'un calque transparent (film d'acétate) pour obtenir un croquis des contours de la plaie, mesure par une méthode photographique, qui en plus de la dimension de la plaie permet de suivre l'évolution chronologique de la plaie en terme de couleur, de sainteté etc. On utilise une règle lors de la prise de vue. Et pour finir mesure par vidéo, grâce à un enregistrement et une analyse continue de l'image par un ordinateur.

De plus une analyse de l'exsudat doit être réalisée en termes de quantité et de qualité pour voir s'il présente un aspect clair, sanguinolent ou purulent.

La couleur de la plaie permet d'apprécier, à la fois l'apparence de la partie profonde de la plaie, mais aussi d'évaluer son suivi. En effet, la couleur de la plaie varie en fonction de sa nature et des stades de cicatrisation de celle-ci. La couleur ne permet pas de déterminer la sévérité de la plaie de manière précise, on mesure son développement.

En conséquent, une échelle colorielle de 6 couleurs, pour décrire les plaies, est utilisée.

On différencie :

- La couleur noire qui détermine la présence de nécrose, il s'agit d'une croûte superficielle sèche ou légèrement humide brillante, on retrouve une coagulation des composants du derme et de l'épiderme.
- La couleur jaune est associée à la synthèse de fibrine, dans le cas de plaies très humides.
- La couleur rouge implique un bourgeonnement de la plaie, on a un aspect granuleux car la plaie est le lieu d'une angiogenèse active.
- La couleur rose caractérise l'épithélialisation de la plaie.
- La couleur blanche marque l'évolution vers le stade de fibrose.
- La couleur verte caractérise en fonction des cas, une infection, une plaie très exsudative ou qui tend à sécher.

La douleur peut aussi être une mesure nécessaire dans l'évaluation d'une plaie. La douleur éprouvée par le patient va garantir un suivi de l'évolution de la plaie ainsi que sa surveillance. Elle peut être annonciatrice de la création d'un abcès ou encore d'un pansement mal installé ou non supporté.

Pour finir, l'odeur d'une plaie peut donner des informations sur la dégradation d'un pansement ou sur la présence d'une infection, d'une colonisation importante de la plaie.

#### **4. Traitements**

La base du traitement des plaies repose sur l'utilisation de pansement. On entend par pansement : l'ensemble du matériel destiné à couvrir, protéger et favoriser la guérison d'une plaie.

Le pansement idéal doit :

- Entretien d'un milieu qui aide à la cicatrisation : humide et perméable aux transferts gazeux.
- Éliminer l'exsudat en excès et les éléments néfastes.
- Accroître la température au niveau de la plaie.
- Garantir une imperméabilité de la plaie aux liquides, et former une protection contre les bactéries.
- Ne pas coller à la plaie et ne pas se désagréger au moment du retrait, afin de ne pas laisser de particules.
- Garantir un retrait non traumatique pour la plaie et son pourtour.
- Assurer une stérilité optimale et être adapté à la forme de la plaie.

L'AH est naturellement présent au niveau de la matrice extracellulaire de la peau, à hauteur de 50%. Or, lors de plaie sa concentration va diminuer.

Ainsi, tout apport d'AH par l'utilisation de pansement va concourir à la cicatrisation du tissu cutané en permettant la multiplication et le mouvement des fibroblastes et des kératinocytes. Les produits à base d'AH sont utilisés dans le cas de plaies superficielles comme les ulcères de jambes lorsque ceux-ci sont en phase de granulation ou d'épidermisation, mais aussi lors d'irritations ou de lésions cutanées.

L'AH possède de nombreuses propriétés physico-chimiques qui vont lui permettre de :

- Former un milieu humide, du fait de ses propriétés hygroscopiques et de sa capacité à retenir l'eau mais aussi des petites molécules comme les électrolytes, nutriments, facteurs de croissance. L'AH crée donc un milieu propice au processus de réparation tissulaire.
- Promouvoir la prolifération et la migration des cellules grâce à ses propriétés rhéologiques.
- Stimuler la capacité de phagocytose des macrophages.
- Promouvoir la fabrication de collagène par les cellules endothéliales.
- Entretien de la granulation des tissus en créant un gel qui entre en contact avec les exsudats.

- D'acquérir un rôle d'amortisseur, des capacités de lubrification mais aussi de protection en empêchant la pénétration des bactéries ou virus.
- De capturer les oxydants et les radicaux libres afin d'assurer un rôle protecteur contre les oxydants et les enzymes de dégradation.

Les pansements à base d'AH sont qualifiés de peu absorbants et seront utilisés sur des plaies ayant un exsudat faible à modéré. Par ailleurs, ils ne sont absolument pas indiqués en cas de plaies infectées, sauf avis médical, et dans ce cas, ils sont associés à une prise d'antibiotiques. Ils sont aussi contre-indiqués en cas d'allergie à l'un des constituants. De plus l'acide hyaluronique possède une vitesse de dégradation très rapide, ce qui conditionne un renouvellement quotidien des pansements à base d'AH.

La cicatrisation se déroule en trois grandes phases organisées : la phase vasculaire et inflammatoire, la phase proliférative et la phase de remodelage. L'AH intervient dans ces trois phases grâce à ses propriétés biologiques. Suite à une lésion, l'AH est présent sous forme libre au sein de la MEC, il va être dégradé en fragments de petites tailles par les Hyaluronidases, point de départ des différentes phases de la cicatrisation.

Ainsi :

- Lors de la phase vasculaire et inflammatoire :  
L'inflammation va entraîner la production de divers facteurs de croissance, cytokines, dont l'action principale est de recruter des cellules inflammatoires, des fibroblastes et des cellules endothéliales. On observe l'expression des enzymes de synthèse de l'AH : HAS1 et HAS3 et une augmentation des récepteurs CD44 et RHAMM. Dans un premier temps, on a une synthèse accrue au niveau du site inflammatoire d'AH grâce à HAS1 et HAS3. Puis, dans un second temps, la quantité d'oligomères d'AH augmente rapidement, suite à l'activation d'enzymes comme les hyaluronidases 1 et 2, les chondroïtinases, les hexoaminidases.  
De plus, la présence d'une lésion entraîne l'apparition d'espèces réactives de l'oxygène et de l'hydrogène, qui eux aussi participent à la dégradation de l'AH en fragments de petites tailles.  
Ces oligomères vont se lier avec le CD44, ce qui va permettre la liaison des leucocytes avec les cellules endothéliales, et donc leur migration au niveau du site de cicatrisation, comme vu lors de la réaction immunitaire. Les fragments d'O-AH interagissent aussi avec les récepteurs CD44 des macrophages. Cela déclenche la production de cytokines pro inflammatoires comme TNFalpha, IL-8, IGF-1, la synthèse d'une protéine l'ICAM-1, et ainsi l'activation des cellules endothéliales.  
L'AH se lie avec le fibrinogène afin de provoquer la cascade extrinsèque de la coagulation et stopper le saignement.  
Pour finir, les O-AH vont se lier aux récepteurs RHAMM et CD44, présents à la surface des cellules endothéliales. Il en résulte la création d'un signal de transduction intracellulaire provoquant la multiplication et le déplacement des cellules endothéliales au niveau du site de cicatrisation.
- Lors de la phase proliférative :  
Cette phase est caractérisée par la formation de tissus de granulation. Tout commence par une élévation de la quantité d'AH et de son récepteur au niveau des

kératinocytes présents sur les bords de la plaie. Une matrice extracellulaire riche en AH caractéristique du tissu de granulation précoce est considérée comme un environnement propice à la migration des cellules, au sein de cette matrice provisoire de la plaie. Ainsi, en formant un milieu hydraté, l'AH va favoriser la migration cellulaire. Sur le site de cicatrisation, la cellule adhère à une nouvelle matrice riche en AH et protéoglycanes.

L'AH participe au déplacement des fibroblastes au sein de la MEC. Ces cellules dermiques sont attirées vers les tissus de la plaie par des petits fragments d'AH (6 à 20 saccharides) et des facteurs de croissance.

Les fibroblastes créent du collagène et des glycosaminoglycanes (y compris l'AH), ce qui construit et ancre la matrice extracellulaire nouvellement formée.

En effet, le collagène est la principale protéine conjonctive de l'organisme et, est crucial pour la matrice extracellulaire en développement, car il assure la résistance à la traction de la plaie en cicatrisation. Différents types de collagène sont produits par les fibroblastes, chacun ayant sa propre structure et fonction. Ainsi, avec le collagène et l'élastine qui fournissent l'échafaudage fibreux, l'AH forme, grâce à ses propriétés hydrophiles, un gel amortisseur pour combler les vides.

L'AH présente des propriétés de recul élastique similaire à celle du cartilage, or cette malléabilité est une caractéristique clinique importante du tissu de granulation car la cicatrisation des plaies se produit souvent dans des zones de mouvement élevés.

Ainsi, sans les capacités poreuses et hydrophiles de l'AH à travailler en réseau, le tissu de granulation ne pourrait pas conserver sa forme pour garantir une cicatrisation normale.

Pour finir, l'AH va intervenir dans la multiplication des cellules endothéliales, et grâce à son rôle dans l'angiogénèse, va permettre la revascularisation du tissu lésé, caractéristique de la cicatrisation.

- Lors de la phase de remodelage :

Les oligomères d'AH diminuent et on assiste à la formation de nouveaux polymères à longues chaînes. Ces derniers vont interagir avec le récepteur CD44, ce qui stoppe la cascade de signalisation responsable de la croissance cellulaire, et bloque le cycle cellulaire. Tout ceci concorde avec les propriétés anti-angiogéniques des fragments de haut poids moléculaire d'AH.

En parallèle, les cellules endothéliales vont cesser de se multiplier. Elles vont créer une nouvelle membrane basale, former de nouvelles liaisons cellules-cellules et cellules-matrice pour équilibrer les néo-capillaires, et permettre leur fonctionnement, ce qui termine le processus de cicatrisation. Tout ceci fait suite à l'action inhibitrice des N-AH sur la prolifération des cellules endothéliales et sur la formation de nouveaux vaisseaux.

La cicatrice est alors formée, avec participation des fragments d'AH.

L'AH joue donc un rôle multiple dans la médiation du processus de réparation tissulaire, du début du processus d'activation inflammatoire jusqu'à la formation du tissu de granulation et au processus de réépithélialisation, ce qui confirme son implication dans les phases de bourgeonnement et d'épidermisation.

Les pansements à base d'AH sont donc qualifiés de « booster de cicatrisation » car l'AH relance la cicatrisation. Ces produits sont soit à base d'AH pur, soit de dérivés d'hyaluronanes

utilisant des techniques de réticulation, estérification ou autres modifications chimiques dans le but d'améliorer à la fois leur manipulation physique et leur stabilité.

En effet, comme l'AH naturel est rapidement dégradé et re-synthétisé par l'organisme les traitements à base d'AH nécessitent une stabilisation. La technique classique utilisée est la réticulation qui consiste à lier les polymères d'AH à d'autres polymères d'AH comme vu dans la partie 1, ce qui permet d'empêcher leur dégradation rapide et naturelle. Une fois réticulés, les polymères HA augmentent en viscosité et se transforment en gel.

La viscosité de ce gel est déterminée par plusieurs facteurs, dont le degré de réticulation entre les chaînes HA. Les chaînes d'HA réticulées sont encore dégradées par l'organisme, mais le processus de dégradation dure plusieurs mois au lieu de quelques heures. Par conséquent, les médicaments à base d'AH réticulés ont la capacité de rester stables dans l'organisme assez longtemps pour produire l'effet thérapeutique désiré.

Un des autres moyens existants, pour diminuer le processus de dégradation, est un procédé biotechnologique reposant sur l'estérification de l'AH par de l'alcool benzylique.

## 5. Étude de cas

Tableau 11- Déroulement de l'étude

Étude : Humbert, Philippe, Jacek Mikosinski, Hakima Benchikhi, et François-André Allaert. « Efficacy and Safety of a Gauze Pad Containing Hyaluronic Acid in Treatment of Leg Ulcers of Venous or Mixed Origin: A Double-Blind, Randomised, Controlled Trial ». <i>International Wound Journal</i> . 2013 ; 10 (2): 159-66.	
Objectif principal	Étudier la performance et la sécurité d'une application de gaze imprégnée d'AH par rapport à un véhicule neutre dans le traitement local des ulcères de jambe, d'origine veineuse ou mixte.
Méthodes	Essai clinique prospectif, multicentrique comparatif en double aveugle, sur des groupes parallèles randomisés et à double insu chez des patients en ambulatoire ou hospitalisés présentant un ou plusieurs ulcères d'origine veineuse ou mixte artérielle/veineuse.  Pour chaque patient de l'étude, un ulcère cible était choisi au hasard, pour être traité une fois par jour soit :  - Avec une compresse de gaze de coton imprégné de 0,5% de HA



	<p>(compresse de gaz IALUSET®)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avec un véhicule neutre (même formulation que la compresse Ialuset® mais sans HA)</li> </ul> <p>Le tout pour une durée maximale de traitement de 60 jours ou jusqu'à guérison complète.</p> <p>L'ulcère était nettoyé avec du sérum physiologique puis le pansement choisi était installé par une infirmière.</p> <p>La compresse de gaze a été disposée sur la plaie puis recouverte d'un pansement approprié.</p> <p>L'excision chirurgicale de la plaie était possible, si besoin.</p> <p>Des antibiotiques systémiques pouvaient être utilisés en cas d'infection.</p> <p>En ce qui concerne les analgésiques, ils pouvaient être utilisés à condition d'être arrêtés au moins 10 heures avant chaque visite, afin de permettre une évaluation de la douleur liée à la plaie.</p> <p>L'utilisation de corticostéroïdes systémiques à dose élevée, de médicaments cytostatiques et immunosuppresseurs et l'utilisation locale d'enzymes protéolytiques pour le débridement des plaies n'était pas autorisée pendant la durée de l'étude.</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient hospitalisés ou externes,</li> <li>• Hommes ou femmes âgés de 18 ans, ou plus, ayant un ou plusieurs ulcères de la jambe d'origine veineuse ou artérielle/veineuse présents depuis plus de 2 mois et moins de 4 ans</li> <li>• Surface de l'ulcère cible comprise entre 5 et 40 cm<sup>2</sup>, sans tissu nécrotique.</li> <li>• Plaie compatible avec l'utilisation d'un dispositif de compression approprié</li> <li>• Antécédents documentés de thrombose veineuse profonde et/ou signe clinique de thrombose post</li> </ul>

	<p>thrombotique, syndrome avec œdème chronique et lipodermatosclérose et/ou données disponibles d'un examen Doppler artériovoineux, effectué dans les 6 mois précédents, et montrant des séquelles post-phlébitiques (thrombose résiduelle), et/ou un reflux superficiel ou profond sur le système veineux</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune utilisation d'AH dans les 3 mois précédant l'inclusion</li> <li>• Albunémie &gt; ou égale à 25g/l</li> <li>• Indice de pression systolique Doppler cheville/bras &gt; ou égal à 0-8</li> <li>• Utilisation quotidienne d'appareils de compression efficaces pour les patients ambulatoires, recommandée par les autorités françaises</li> <li>• Patients couverts par une assurance maladie</li> <li>• Les femmes en âge de procréer, utilisant une méthode contraceptive fiable, pendant au moins 3 mois, avant et pendant l'étude</li> </ul>
Critère d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients souffrant d'un ulcère d'origine non vasculaire ou de cause générale</li> <li>• Les patients diabétiques</li> <li>• Les patients présentant une insuffisance artérielle significative (indice de pression systolique Doppler cheville/bras &lt;0-8)</li> <li>• Les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale</li> <li>• Ceux ayant des antécédents récents de thrombose veineuse (&lt;3 mois),</li> <li>• Les femmes enceintes ou allaitantes ou celles prévoyant de devenir enceintes</li> <li>• Les patients allergiques aux anesthésiques locaux ou aux composants des traitements expérimentaux</li> <li>• Les patients sous traitement retardant le processus de guérison</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les patients ayant participé à une investigation clinique dans les 2 mois précédant la visite d'inclusion</li> </ul>
Déroulement de l'étude	<p>Cinq visites ont été réalisées par le même investigateur pour chaque patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A J0 pour l'inclusion,</li> <li>- Trois visites d'évaluation intermédiaire (J15+/- 2, J30+/-3, J45+/-3)</li> <li>- Une visite finale à J60+/-3.</li> </ul> <p>La forme de la plaie était dessinée sur un calque stérile, lors de chaque visite, pour mesurer la taille de la plaie par la suite.</p> <p>Au cours de toutes les évaluations une analyse de la plaie a été réalisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pourcentage de tissus nécrosés, fibrineux ou granuleux,</li> <li>- Aspect de la peau péri-ulcèreuse (œdème, purpura, érythème, macération, écoulement et bords cornés) rapporté selon une échelle en quatre points (nul=0, léger =1, modéré =2, important=3)</li> <li>- Intensité de la douleur, selon l'échelle analogue visuelle SVA 0-100mm remplie par le patient</li> </ul> <p>La conformité au traitement à l'étude a été évaluée en comptant le nombre de demandes effectuées par l'investigateur ou l'infirmière, déclarées par le patient dans un journal.</p> <p>Il a été jugé excellent (aucun jour d'application manquée), bon (&lt;3 jours d'application manquée), passable (de 3 à 7 jours d'application manquée) ou mauvais (≥7 jours d'application manquée entre chaque visite)</p>
Critères d'évaluation	<p>Paramètre principal : pourcentage de réduction de la taille de la plaie à J45 soit lors de la visite 4</p> <p>Le pourcentage de réduction de la surface de la plaie aux visites 2, 3, 4 et 5 a été calculé en utilisant la formule suivante :</p>

	<p>Moyenne (somme <math>[(\text{taille de la plaie à D0}) - (\text{taille de la plaie à D45})] / (\text{taille de la plaie à D0})</math>).</p> <p>Paramètres secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pourcentage de réduction de la taille de la plaie à D15, D30 et D60,</li> <li>- Intensité de la douleur,</li> <li>- Fardeau de la douleur estimé par l'aire sous la courbe de la douleur quotidienne du patient</li> <li>- Aspect de la peau péri-ulcéreuse</li> </ul> <p>Ces derniers paramètres étant mesurés aux cinq visites.</p> <p>Le pourcentage de patients souffrant d'un ulcère cicatrisé, le profil de la plaie et l'observance du traitement ont été évalués lors de toutes les visites d'évaluation.</p> <p>Les événements indésirables (EI) ainsi que les abandons pour EI ont été enregistrés à toutes les visites d'évaluation, avec une description détaillée (nature, gravité, heure d'apparition, durée, degré de lien avec le traitement utilisé lors de l'étude et description de toute action et/ou traitement pharmacologique mis en place pour traiter l'événement).</p> <p>En cas de symptômes cliniques évoquant l'apparition d'une infection locale de l'ulcère traité, le patient restait dans l'étude, et un prélèvement bactériologique a été effectué pour identifier les bactéries responsables.</p>
--	--

### Résultats :

89 patients ont été inclus au départ dans l'étude : 45 dans le groupe HA et 44 dans le groupe véhicule neutre. Mais suite à des violations du protocole, 17 patients ont été exclus de l'étude. Donc au final, 38 patients ont reçu la compresse de gaze contenant l'AH et 34 ont reçu le véhicule neutre.

Après 45 jours de traitement, le pourcentage moyen de réduction de la taille de la plaie est plus élevé dans le groupe HA ( $73 \pm 4-6 \%$ ) que dans le groupe véhicule neutre ( $46 \pm 9-6 \%$ ), avec une différence statistiquement significative ( $P = 0.011$ ) comme le montre la figure 26.

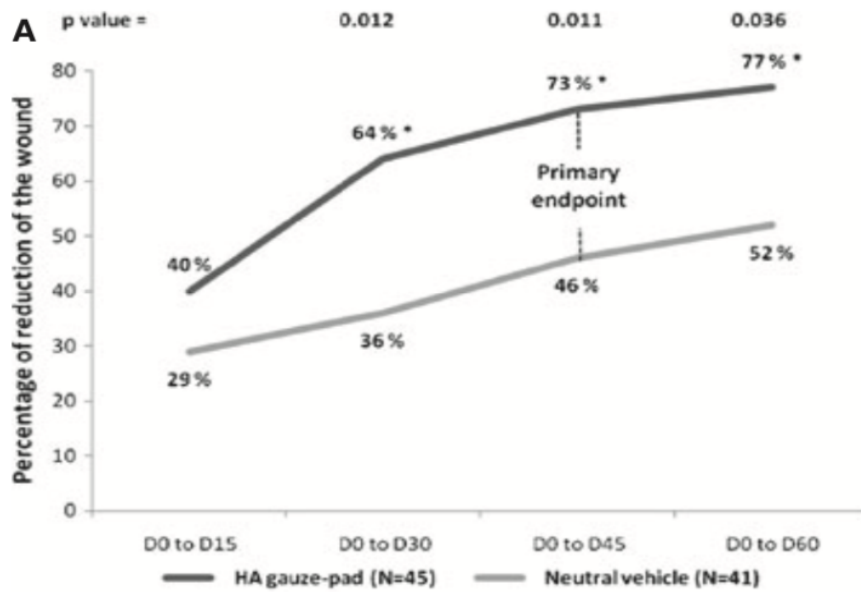


Figure 26- Pourcentage de réductions de la taille de la plaie : Humbert, Philippe, Jacek Mikosinki, Hakima Benchikhi, et François-André Allaert. « Efficacy and Safety of a Gauze Pad Containing Hyaluronic Acid in Treatment of Leg Ulcers of Venous or Mixed Origin: A Double-Blind, Randomised, Controlled Trial ». *Internation Wou Journ.* 2013; 10 (2): 159 66.

Le pourcentage de réduction de la taille de l'ulcère est également plus élevé au jours 30 et 60 dans le groupe HA par rapport au groupe avec le véhicule neutre. En ce qui concerne la proportion d'ulcères guéris, elle est significativement plus importante dans le groupe des compresses de gaze d'HA que dans le groupe des véhicules neutres à J45 (31,1 % contre 9,3 %) et J60 (37,8 % contre 16,3 %) comme le montre la figure 27.

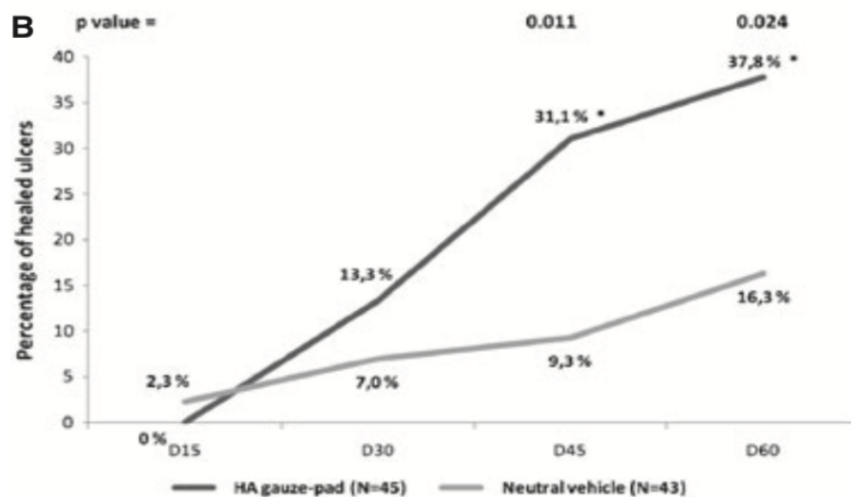


Figure 27- Proportion d'ulcères guéris : Humbert, Philippe, Jacek Mikosinki, Hakima Benchikhi, et François-André Allaert. « Efficacy and Safety of a Gauze Pad Containing Hyaluronic Acid in Treatment of Leg Ulcers of Venous or Mixed Origin: A Double-Blind, Randomised, Controlled Trial ». *Internation Wou Journ.* 2013; 10 (2): 159 66.

Entre le J0 et le J60, le pourcentage de tissu de granulation a diminué de 8 à 5 % ( $\pm 7-6$ ) dans le groupe HA, tandis qu'il a augmenté de 9 à 0 % ( $\pm 8-0$ ) dans le groupe véhicule neutre. Cette différence d'évolution du tissu de granulation entre les deux groupes, ne traduit pas une évolution moins favorable dans le groupe HA, mais correspond plutôt à un processus de guérison plus rapide dans ce groupe, car le tissu de granulation a d'abord augmenté (entre J0 et J15) et puis a eu tendance à disparaître lorsque la guérison était presque terminée. L'évolution du tissu nécrotique et fibrineux est restée similaire entre les groupes pendant l'étude.

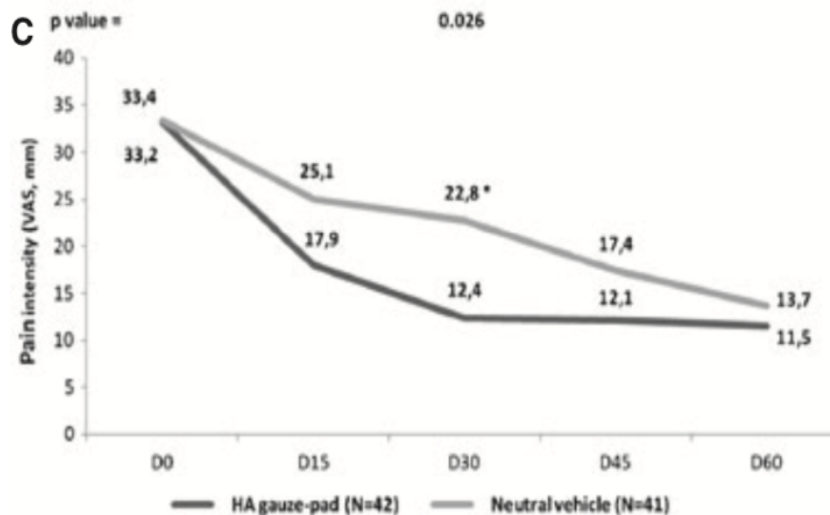


Figure 28- Variation de l'intensité de la douleur : Humbert, Philippe, Jacek Mikosinski, Hakima Benchikhi, et François-André Allaert. « Efficacy and Safety of a Gauze Pad Containing Hyaluronic Acid in Treatment of Leg Ulcers of Venous or Mixed Origin: A Double-Blind, Randomised, Controlled Trial ». *International Wound Journal*. 2013; 10 (2): 159-66.

De J0 à J60, l'intensité de la douleur (basée sur la SVA) a diminué avec une tendance favorable vers le groupe HA : diminution de  $33,2 \pm 3,7$  mm à  $11,5 \pm 2,8$  mm en moyenne dans le groupe HA et de  $33,4 \pm 4,0$  mm à  $13,7 \pm 2,9$  mm en moyenne dans le groupe véhicule neutre. La différence maximale entre les groupes a été observée à J30, l'intensité de la douleur était alors significativement plus faible dans le groupe du tampon de gaze d'HA ( $12,4 \pm 2,6$ ) que dans le groupe du véhicule neutre ( $22,8 \pm 3,8$ ).

L'évolution de la peau péri-ulcéreuse était comparable dans les deux groupes de traitement, à l'exception du suintement : les patients du groupe de gaze HA avaient des signes réduits.

D'autres critères d'évaluation secondaires de la performance (délai de guérison complète de l'ulcère et performance globale) étaient comparables d'un groupe de traitement à l'autre, pour toutes les visites.

La tolérance de la compresse de gaze HA était dans l'ensemble satisfaisante. Le taux de patients ayant présenté au moins un effet indésirable lié au traitement n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes, et aucun effet indésirable lié au traitement n'a été signalé pendant l'étude. Les effets indésirables étaient dans la majeure partie des cas légers ou modérés.

Les résultats corrects obtenus dans le groupe des véhicules neutres, confirment l'efficacité déjà reconnue de la compression multicouche et de tout pansement dans la cicatrisation. Mais les effets plus importants et plus rapide de la compresse de gaze imprégnée d'AH confirme l'hypothèse selon laquelle l'AH apportée de manière exogène dans une compresse de gaze participe à la mise en place à des conditions physiologiques nécessaires à la guérison des ulcères.

Ainsi, l'utilisation d'AH à l'aide d'une compresse de gaze imprégnée, sur les ulcères veineux de la jambe, est plus efficace que la compresse de gaze neutre, en ce qui concerne la réduction de la taille des plaies à J45, mais aussi le taux de fermeture des plaies, le tout dans de bonnes conditions de tolérance pour les patients. L'application exogène d'AH est donc intéressante dans le traitement local des plaies chroniques telles que les ulcères de jambe veineux.

Une autre étude « Efficacy and safety of hyaluronic acid in treatment of leg ulcers : a double blind RCT Journal of wound Care » avait aussi pour l'objectif d'étudier l'efficacité et l'innocuité de l'AH dans le traitement local des ulcères de jambes d'étiologie veineuse ou mixte versus un véhicule neutre.

\* O. Dereure, M. Czubek, P. Combemale. (Consulté le 18 novembre 2019). « Efficacy and safety of hyaluronic acid in treatment of leg ulcers: a double-blind RCT | Journal of Wound Care », [En ligne]. <https://www.magonlinelibrary.com/doi/pdf/10.12968/jowc.2012.21.3.131>.

Le principal critère d'évaluation était aussi le pourcentage de diminution de la taille de la plaie, après 45 jours de traitement. On retrouvait aussi une évaluation de l'intensité de la douleur, le taux de guérison complet de l'ulcère et l'aspect de la plaie et de la peau péri-ulcéreuse.

Sur 78 patients traités, la moitié recevaient de l'AH et l'autre moitié le véhicule neutre, le pourcentage de réductions de la surface des ulcères était significativement plus élevé dans le groupe traité avec l'AH (39 +/- 6%) que dans le groupe témoin (5 +/-9%) au 45<sup>ème</sup> jours. Un résultat comparable avait été obtenu au jours 15, 30 et 60.

Du jours 0 au jour 45 l'intensité de la douleur avait diminué en moyenne de 9,8 +/- 3,5mm dans le groupe traité à l'AH et a légèrement augmenté de 0,8 +/- 3,2 mm dans le groupe témoin. De la même manière, le fardeau de la douleur du jour 0 au jour 60 était significativement plus faible dans le groupe AH que dans le groupe témoin.

Par ailleurs, en ce qui concerne les autres paramètre secondaires (taux de guérison complète, caractéristiques de la plaie et de la peau péri-ulcéreuse) n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

Les traitements ont été bien tolérés et les effets indésirables étaient comparables entre les deux groupes, en termes de fréquence, de relation au traitement et de gravité.

Ainsi, il a donc été conclu que la crème à base d'AH utilisé dans cette étude était significativement plus efficace que le véhicule neutre dans le traitement local des ulcères de

jambes d'étiologie veineuse ou mixte, en termes de réduction de la taille des plaies et de réduction du fardeau de la douleur, avec un bon profil de tolérance.

Les deux études donnent donc les mêmes résultats, de manière générale et sont en faveur de l'utilisation de l'AH pour la cicatrisation des ulcères de jambes par rapport à un véhicule neutre.

## 6. Produits disponibles en pharmacie

Voici une liste non exhaustive des produits, à base d'acide hyaluronique, retrouvés en pharmacie d'officine :

### a) Gamme Ialuset® et Effidia®

*Tableau 12 – liste des spécialités existant en pharmacie d'officine source : EurekaSanté. Consulté le 12 novembre 2019. « Pansements acide hyaluronique - EurekaSanté par VIDAL », [En ligne]. <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/classe/recherche/type-produit-281-Pansements-acide-hyaluronique.html>.*

Spécialité	Présentation	Composition	Indications	Conseils d'utilisation	Prise en charge
Ialuset® Crème	Tube de 100g et flacon pressurisé de 100g	Acide hyaluronique (sel sodique) 0,2% obtenue par bio-fermentation  Autres composants : cétéaryl glucoside, decylester d'acide oléique alcool cétéaryl, sodium lauryl sulfate et sodium cétéaryl sulfate, glycérol, sorbitol liquide, acide sorbique, méthyl et propyl parahydroxybenzoate, citrate de sodium dihydrate, eau	Utilisation dans la cicatrisation des plaies non infectées, suintantes ou surinfectées comme, par exemple les ulcères de jambes.	1 application par jour, après nettoyage de la plaie. Répartir la crème sur l'ensemble de la plaie en couche de 2 à 3 mn d'épaisseur à la main gantée ou bien à l'aide d'une gaze stérile. Ne pas mettre directement l'embout du flacon ou tube sur la plaie. S'assurer, après utilisation, que le tube ou flacon soit bien propre et bien fermé.	Dispositif médical classe III inscrit au LPPR
Ialuset	Boite de 10	Compresse	Utilisation dans la	Enlever les deux films	Dispositif



Compresse <sup>®</sup>	compresses 10x10 cm	imbibée de crème d'acide hyaluronique (sel sodique) 0,05 % macrogol, glycérol, eau.	cicatrisation des plaies non infectées, suintantes ou surinfectées comme par exemple les ulcères de jambes.	protecteurs, déposer la compresse sur la plaie après l'avoir désinfectée. Puis mettre dessus une gaze stérile et une ouate, puis maintenir le tout à l'aide d'un bandage. Ne pas réutiliser les compresses afin d'éviter tout risque de contamination.	médical classe III inscrit au LPPR
laluset plus <sup>®</sup>	Boite de 10 compresses de 10x10	Compresses imbibées de crème d'acide hyaluronique (sel sodique) 0,05 % et sulfadiazine argentique 1%	Traitement des plaies infectées et des brûlures, des atteintes dermatologiques bactériennes ou pouvant se surinfecter. Activité antibactérienne notamment sur les bactéries gram – grâce à la sulfadiazine argentique.	Enlever les deux films protecteurs, déposer la compresse sur la plaie, après l'avoir désinfectée. Puis, mettre dessus une gaze stérile et une ouate, puis maintenir le tout à l'aide d'un bandage. Ne pas réutiliser les compresses afin d'éviter tout risque de contamination.	Dispositif médical classe III NR
laluset plus <sup>®</sup>	Tube de 100g	Acide hyaluronique (sel sodique) 0,05%, sulfadiazine argentique 1%		1 application par jour, après nettoyage de la plaie. Repartir la crème sur l'ensemble de la plaie en couche de 2 à 3 mn d'épaisseur à la main gantée ou bien à l'aide d'une gaze stérile. Ne pas mettre directement l'embout du flacon ou tube sur la plaie. S'assurer après utilisation que le tube ou flacon soit bien propre et bien fermé.	Dispositif médical classe III NR
Effidia crème <sup>®</sup>	Tube de 100g Ou tube de 25g	Sel sodique d'acide hyaluronique à 0,2%	Intérêt dans le traitement des irritations et lésions cutanées, lors des plaies aiguës et chroniques. Il va permettre de créer un	Repartir une fine couche de crème sur la plaie, deux fois par jour voire plus. Puis appliquer une compresse de gaze et un pansement stérile. La plaie doit, au préalable, être nettoyée et désinfectée.	Dispositif médical classe III inscrit au LPPR

Effidia compresses®	Boite de 10 compresses stériles 10x10 cm	Imbibées de 4 g de crème, dosée à 0,05 % d'hyaluronate de sodium soit 2mg pour chaque compresse	environnement humide au niveau de la plaie, dans le but de la préserver des frottements, de la friction, et du dessèchement.	Mettre une ou plusieurs compresses sur toute la plaie, à l'aide de pinces stériles. Puis appliquer un pansement stérile.	Dispositif médical classe III inscrit au LPPR
---------------------	--	---	--	--	---

b) La gamme HYAFF®

Il s'agit des produits dans lesquels l'AH est estérifié par l'alcool benzylique. Au contact de l'exsudation de la plaie, le produit HYAFF® se transforme en gelée hydrophile. L'enrichissement en acide hyaluronique active les processus de cicatrisation endogène de la plaie et sert, en même temps, de médiateur pour la nouvelle croissance des vaisseaux sanguins.

Des études cliniques ont montré que l'HYAFF® est un produit qui :

- N'est pas toxique ou génotoxique
- N'est pas mutagène
- N'est pas hémolytique
- N'est pas irritant
- N'active pas le système immunitaire

Selon le type et la taille de la plaie, ainsi que la phase de la cicatrisation, il existe différents produits HYAFF® qui favorisent une cicatrisation rapide. Tous les produits de cette gamme ne sont pas remboursés.

(1) Les produits Hyalofill® :

On retrouve deux types de produits :

- Hyalofill-F® : Feuilles d'ester de l'acide hyaluronique de 5x5cm (boite de 5) ou de 10x10cm (boite de 1), stérilisées par rayonnements ionisants.
- Hyalofill-R® : mèches de 0,25g (boite de 1) ou de 0,5g d'ester d'acide hyaluronique (boite de 1) aussi stérilisées par rayonnements ionisants.

Lors de la phase de prolifération, la fermeture de la plaie débute par la construction des tissus. Pour obtenir une cicatrisation rapide et autant que possible sans cicatrice, il est possible d'appliquer Hyalofill®, lors de cette phase. En effet, il s'agit d'un pansement hydrophile, biologique, à base de tissu textile non tissé et composé à 100% d'HYAFF® c'est-à-dire d'ester de l'acide hyaluronique. Les pansements HYALOFILL absorbent et évacuent le liquide de la plaie, et ils peuvent être coupés, pour s'adapter à différentes formes de plaies, sans pelucher.

Après un lavage complet de la plaie, avec par exemple du sérum physiologique, le produit Hyalofill-F® peut être appliqué directement sur la plaie, il stimule la granulation et favorise en même temps la réépithélialisation de la plaie. En effet au contact de l'exsudat de la plaie, l'HYAFF se transforme en un gel mou qui maintient un environnement humide de la plaie, favorise le processus de cicatrisation et permet un retrait facile et sans douleur du pansement. Hyalofill® est un tissu textile biologique hautement absorbant qui sert à la reconstruction et à la régénération de la plaie.

Les différents avantages sont :

- Favorise la formation de tissu de granulation
- Augmente l'efficacité du processus de réparation en accélérant la cicatrisation de la plaie
- Absorbe l'exsudat de la plaie
- Crée un environnement humide pour soutenir le processus de cicatrisation.

HYALOFILL-F® est approuvé par la FDA (Food And Drug administration) avec les indications suivantes : utilisation sans ordonnance pour le traitement des abrasions, lacérations et coupures mineures.

HYALOFILL-F® possède le marquage CE pour les indications suivantes :

- Traitement des plaies exsudatives aiguës et chroniques, y compris les ulcères de jambe veineux
- Les sites de greffe de peau de donneur
- Les plaies de pression (stades II-IV), les plaies chirurgicales
- Les plaies traumatiques.

HYALOFILL-R® est homologué FDA et marqué CE pour les indications suivantes :

- Traitement des plaies exsudatives profondes
- Des saignements de nez
- Des fistules.

Conseils d'utilisation :

- Placer sur la plaie
- Disposer un pansement secondaire
- Tenir le tout à l'aide d'un adhésif ou d'une bande

La fréquence de changement sera fonction de l'état de la plaie

Il sera enlevé, après avoir été humidifié, à l'aide de sérum physiologique ou d'eau stérile.

## (2) Les produits Hyalogran® :

Dans la phase d'inflammation ou d'exsudation, il est conseillé d'appliquer Hyalogran®. Hyalogran® est un produit composé de microgranules stériles de couleur jaune pâle, formées d'alginate de sodium et d'ester d'acide hyaluronique (HYAFF®), deux polysaccharides naturels.

Les microgranules peuvent être appliquées directement sur la plaie, après un lavage soigneux de celle-ci. HYALOGRAN® absorbe l'exsudat de la plaie et se transforme en un gel mou, se

moule naturellement dans la plaie et permet l'élimination du tissu nécrotique. Hyalogran sert donc au nettoyage et à la réactivation de la cicatrisation.

Les avantages d'hyalogran® :

- Absorbe l'exsudat de la plaie
- Application et retrait facile
- S'adapte naturellement à la forme de la plaie
- Favorise un débridement efficace
- Stérile et prêt à l'emploi

La source naturelle, non animale, diminue la probabilité de réactions négatives.

Hyalogran® est un dispositif médical et porte le marquage CE avec les indications suivantes : utilisé dans la prise en charge d'une variété de plaies exsudatives, y compris les ulcères de jambe, les escarres, les plaies ischémiques et plaies des diabétiques, particulièrement celles qui sont couvertes de tissus ou de zones nécrotiques difficiles à traiter.

Conseils d'utilisation :

- Avant utilisation, la plaie doit être propre et il faut sécher la peau péri-lésionnelle
- Répartir une couche d'environ 3mm sans aplatir les granules dans la plaie
- Disposer un pansement secondaire, et tenir le tout à l'aide d'un adhésif ou d'une bande

La fréquence de changement sera fonction de l'état de la plaie.

Il sera enlevé après avoir été humidifié à l'aide de sérum physiologique ou d'eau stérile.

### (3) Les produits Hyalomatrix®

Pour ce qui concerne les plaies cutanées et hypodermiques, comme par exemple les plaies chroniques, les traumatismes, les excisions ou les brûlures profondes caractérisées par une perte massive du derme, Hyalomatrix® est conseillé.

Il s'agit d'une matrice de fibres 3D à deux couches, flexible, stérile et adaptable, composée d'ester benzylique de l'acide hyaluronique (HYAFF®) et d'une couche de silicone semi-perméable.

Comme la plupart des plaies de ce type sont souvent des plaies infectées, ouvertes, avec un processus de cicatrisation stagnant, il est important de fermer ces plaies afin d'éloigner les germes, mais en même temps de donner à l'exsudat la chance d'exsuder et ainsi d'accélérer le processus de guérison.

L'acide hyaluronique permet une construction du tissu dermique comme base pour la cicatrisation. Ainsi, la création d'une formation de néo derme peut être considérée comme un " coup de pouce " pour le processus de guérison.

En même temps, la couche de silicone semi-perméable éloigne les germes, donne à la peau l'air nécessaire à la cicatrisation, elle préserve l'humidité de la plaie.

De plus, le processus de cicatrisation de la plaie peut être observé sans douleur, de l'extérieur, à travers la couche de silicone transparente.

Hyalomatrix® est cousu sur les bords de la plaie ou fixé à l'aide de pinces chirurgicales. En règle générale, l'application unique d'Hyalomatrix® suffit à produire des tissus vitaux et bien vascularisés et à favoriser, la réépithélialisation ou l'acceptation de greffe de peau, car Hyalomatrix® peut rester sur la plaie jusqu'à 21 jours.

Pour une adaptation optimale à la taille de la plaie, Hyalomatrix® est disponible en 3 dimensions différentes : 5x5cm, 10x10cm, 10x20cm.

Hyalomatrix® est un substitut de peau bio-inductif et biologique, sans composants d'origine xénogène et allogène, absorbé à 100% par le corps humain. Il s'agit donc d'une protection naturellement puissante.

Il est idéal pour une gamme de plaies comprenant les plaies de pression, les ulcères du pied diabétique et les brûlures profondes du deuxième degré.

Les avantages de Hyalomatrix® :

- Convient à une grande variété de tailles de plaies.
- Minimise le risque de contamination bactérienne grâce à un revêtement protecteur et flexible
- Simplifie la surveillance, la plaie peut être inspectée sans enlèvement de la matrice
- Contrôle la perte de vapeur d'eau avec une couche semi-perméable

Hyalomatrix® est un dispositif médical homologué pour la prise en charge des plaies incluant :

- Plaies partielles et de pleine épaisseur
- Brûlures au deuxième degré
- Ulcères (pression, veineux, diabétiques et vasculaires chroniques)
- Plaies chirurgicales (sites donneurs / greffes, chirurgie, chirurgie post-laser, pédiatrie, ouvertures des plaies)
- Plaies traumatiques (abrasions, lacérations, déchirures cutanées)
- Drainage des plaies

Hyalomatrix PA® (Prolongation d'Action) possède le marquage CE en tant que substitut dermique pour la couverture immédiate, avant la greffe, des brûlures profondes. Il est également indiqué pour le traitement des plaies post-traumatiques, post-chirurgicales ou chroniques profondes, d'épaisseur partielle à pleine, telles que les ulcères vasculaires ou les ulcères du pied diabétique.

Hyalomatrix® et Hyalomatrix PA® sont le même produit. Hyalomatrix® est le nom commercial utilisé uniquement aux États-Unis, tandis que Hyalomatrix PA® est le nom commercial utilisé dans le reste du monde.

#### (4) Les produits Hyalosafe® :

Il est conseillé d'appliquer Hyalosafe® sur des plaies épidermiques sans risque d'infection à faible épanchement. Hyalosafe® est un film transparent semi-perméable composé à 100% HYAFF® et donc d'ester benzylique d'acide hyaluronique.

Hyalosafe® est un pansement transparent conçu pour couvrir efficacement les plaies superficielles et pour créer un environnement de cicatrisation humide. Du fait de sa transparence, il permet un suivi continu par le médecin. De plus, la concentration locale d'acide hyaluronique produit une condition idéale pour une réépithélialisation spontanée sans macération de l'environnement de la plaie.

L'Hyalosafe® assure la protection physique de la plaie et, à mesure qu'il se dégrade, il crée un micro-environnement riche en AH, pour soutenir le processus naturel de guérison du corps.

En raison de l'effet transparent, cellulaire, antibactérien et anti-douleur du film, Hyalosafe® est souvent utilisé pour les brûlures superficielles (degré de brûlure 1 et 2a) et pour couvrir les zones de prélèvement de peau fendue.

Hyalosafe® sert à la protection et à la cicatrisation des plaies superficielles.

Les avantages d'Hyalosafe®

- La transparence permet une surveillance constante
- Enlèvement facile, sans traumatisme de la plaie
- Création d'un environnement de guérison humide
- Imperméable aux micro-organismes, protégeant le lit de la plaie des infections
- Perméabilité sélective à la vapeur d'eau

Hyalosafe® possède le marquage CE et est approuvé par la FDA pour le traitement des plaies superficielles modérément exsudatives, y compris les plaies post-chirurgicales au laser, les sites donneurs, les plaies chirurgicales superficielles et les brûlures du premier et deuxième degré.

### **7. Rôle du pharmacien dans la prise en charge des plaies**

Le pharmacien peut aider le patient dans la prise en charge de sa plaie en lui prodiguant plusieurs conseils et en lui expliquant le but de son traitement :

- Le sérum physiologique et les compresses servent au nettoyage de la plaie. Dans la majorité des cas l'utilisation d'un antiseptique n'est pas recommandée car ils peuvent empêcher la cicatrisation.
- L'intérêt des pansements va être de recouvrir la plaie dans le but de la protéger mais aussi de former un milieu humide dans le but de promouvoir la guérison.
- Dans la majorité des cas la personne en charge du changement de pansement sera un infirmier, il réalisera les soins au domicile du patient ou à son cabinet. Le patient ne

doit pas toucher à son pansement, ni utiliser des antiseptiques et doit être vigilant vis-à-vis de sa blessure.

- Le pharmacien doit avertir le patient sur le caractère waterproof, ou non, de son pansement. Par ailleurs il doit informer le patient sur les signes de surcharge de son pansement (apparition de taches rouges au niveau de la face extérieure du pansement).
- Il doit aussi informer son patient sur la nécessité d'avoir une alimentation équilibrée et suffisante, dans le but d'éviter tout risque de déficit nutritionnel, qui entrainerait un retard de cicatrisation.

Le pharmacien peut recommander, dans les cas les plus extrêmes, d'utiliser des compléments nutritionnels hypercaloriques et hyperprotéiques, ou dans les cas les plus « légers » d'avoir recours à des aliments riches en calories.

- Le pharmacien doit aussi recommander l'usage de produits adaptés qui respectent l'hygiène de la peau : produits dépourvus de savon, d'alcool, au pH proche du pH cutané. Le but étant d'éviter une colonisation par une flore transitoire au niveau cutané.

Une hygiène rigoureuse des mains est aussi recommandée.

## CONCLUSION

---

L'acide hyaluronique, molécule naturellement présente dans le corps humain, a su intéresser de nombreux scientifiques, ce qui a conduit à son étude de manière approfondie. Cela a révélé de multiples propriétés biologiques, physico-chimiques et fonctionnelles remarquables. Il s'agit d'un des principaux composants de la matrice extracellulaire.

Il apparaît comme un produit simple, primitif mais nous avons vu que l'acide hyaluronique intervient dans de nombreuses réactions du corps. En effet, il participe aux réactions immunitaires, inflammatoires, angiogéniques et favorise la cicatrisation des tissus. Par ailleurs sa synthèse est simple et sans risque de contamination depuis le développement des procédés biotechnologiques. L'AH possède aussi un rendement de production important et fournit un polymère de taille supérieure. Le seul point négatif est sa dégradation rapide par le corps humain lorsqu'il est apporté de manières exogènes, cela nécessite un renouvellement des applications.

Même s'il est majoritairement connu au près du grand public comme un produit de cosmétique, du fait de sa large distribution et du marketing de ses bienfaits qui sont vantés par de nombreux laboratoires, il est apparu au fil des années dans d'autres produits que l'on peut qualifier de produits médicaux ayant pour but de soulager voire de traiter certaines pathologies.

L'acide hyaluronique occupe une place de choix dans l'arsenal thérapeutique du pharmacien d'officine. Il apporte de nombreuses solutions dans des pathologies rencontrées fréquemment au comptoir et pour lesquelles le pharmacien est au premier plan. Il fait donc partie intégrante du conseil du pharmacien.

Il permet d'accroître les possibilités de prises en charge, le tout avec un niveau de risque particulièrement faible, ce qui rend son utilisation encore plus intéressante.

En effet le pharmacien peut le proposer en fonction des utilisations, aussi bien chez les enfants que chez les personnes âgées. Il présente peu d'interaction avec d'autres traitements. De plus il permet de répondre à des attentes dans des pathologies pour lesquelles les moyens thérapeutiques sont limités comme par exemple la gonarthrose.

Nous avons donc détaillé et comparé sa place par rapport aux autres traitements dans diverses pathologies et pour chacune d'elles, l'AH apparaît comme satisfaisant aussi bien cliniquement que subjectivement auprès des patients.

C'est donc naturellement que la gamme de produits en contenant ne cesse d'augmenter, avec notamment l'apparition de produits pour le traitement de la sécheresse nasale. On le retrouve aussi dans le traitement du reflux gastro-œsophagien. Il va créer en association avec du sulfate de chondroïtine et un tensioactif, un hydrogel bio adhésif, dont le but est de protéger la paroi œsophagienne des agressions par les acides gastriques et la pepsine. Il possède donc une action à la fois symptomatique mais aussi réparatrice en favorisant, du fait de ces propriétés cicatrisantes, la régénération de la muqueuse gastrique.



On constate donc que l'étude de cette molécule est loin d'être finie. Le monde scientifique continue de faire des recherches sur ce produit avec notamment deux objectifs : trouver de nouvelles indications à son utilisation mais aussi améliorer les thérapies existantes.

Le deuxième objectif est illustré avec la recherche sur l'arthrose, qui reste une priorité pour de nombreux laboratoires pharmaceutiques malgré une absence de prise en charge du remboursement des traitements concernant cette pathologie.

En effet de nouveaux produits contenant de l'AH arrivent régulièrement sur le marché, le but étant de rendre plus abordable en terme de prix ces produits, mais aussi de trouver de nouveau mode de formulation de cette molécule afin d'en augmenter le temps d'action dans le corps humain et ainsi faciliter son utilisation.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Gall, Y. « Acide hyaluronique : structure, métabolisme et implication dans la cicatrisation ». *Anna de Dermato et de Vénérologie*. 2010 avr ; 137 : S30-39. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(10\)70007-7](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70007-7).
2. Dereure, O. « Acide Hyaluronique et Immunité ». *Anna de Dermat et de Vénérologie*. 2010 avr. 137: S26-29. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(10\)70006-5](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70006-5).
3. Nusgens, B.-V. « Acide hyaluronique et matrice extracellulaire : une molécule primitive ? » *Annale Dermatol et de Vénérologie*. 2010 avr ; 137 : S3-8. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(10\)70002-8](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70002-8).
4. Vabres, P. « Acide hyaluronique, embryogenèse et morphogenèse ». *Anna de Dermato et de Vénérologie*. 2010 avr ; 37 : S9-14. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(10\)70003-X](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70003-X).
5. Lataillade, J.-J., P. Albanese, et G. Uzan. « Implication de l'acide hyaluronique dans l'angiogenèse normale et pathologique, application à l'ingénierie cellulaire ». *Anna de Dermato et de Vénérologie*. 2010 avr ; 137 : S15-22. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(10\)70004-1](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70004-1).
6. Gupta, Ramesh C., Rajiv Lall, Ajay Srivastava, et Anita Sinha. « Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory ». *Fronti in Veterina Scienc*. 2019 jui 25 ; 6
7. Dicker, Kevin T., Lisa A. Gurski, Swati Pradhan-Bhatt, Robert L. Witt, Mary C. Farach-Carson, et Xinqiao Jia. « Hyaluronan: A Simple Polysaccharide with Diverse Biological Functions ». *Acta biomateri*. 2014 avr ; 10(4): 1558-70. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.12.019>.
8. Pardue, Erin L, Samir Ibrahim, et Anand Ramamurthi. « Role of hyaluronan in angiogenesis and its utility to angiogenic tissue engineering ». *Organogen*. 2008 ; 4(4): 203-14.
9. Stern, R, A Asari, et K Sugahara. « Hyaluronan Fragments: An Information-Rich System ». *Europ Jour of Cell Biol*. 2006 aou; 3. 85(8): 699-715. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2006.05.009>.
10. Monslow, James, Priya Govindaraju, et Ellen Puré. « Hyaluronan – A Functional and Structural Sweet Spot in the Tissue Microenvironment ». *Fronti in Immunol*. 2015 mai 15 ; 6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00231>.
11. Romagnoli Marine, Belmontesi Magda. « Hyaluronic acid-based fillers : theory and practice » *Clin in dermato*. 2008 mar 1 ; 26 (2) 123-159. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X0700185X>
12. Démarchez, Michel. Consulté le 19 février 2019. « L'acide hyaluronique/hyaluronane », [ en ligne ] . [https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article62&lang=fr#outil\\_sommaire\\_3](https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article62&lang=fr#outil_sommaire_3).
13. Campo, Giuseppe M., Angela Avenoso, Salvatore Campo, Angela D'Ascola, Giancarlo Nastasi, et Alberto Calatroni. « Small Hyaluronan Oligosaccharides Induce Inflammation by Engaging Both Toll-like-4 and CD44 Receptors in Human Chondrocytes ». *Biochemi Pharmac*. 2010 aou ; 80 (4) : 480-90. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.04.024>.
14. SIMON, Matthieu. Consulté le 23 Septembre 2019. « L'immunité innée », [en ligne]. <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/limmunite-innee.html>.
15. Albert, Claire. « Intérêt de l'acide hyaluronique en parodontologie: revue systématique de la littérature ». Thèse de doctorat : science odontologie : Paris : 2017 ; 39.
16. Moreau, Clément. « Acide hyaluronique: entre sourire, beauté et santé ». Thèse de doctorat : science odontologie : chirurgie dentaire : université de Lorraine : 2013 : 6043.
17. Martin, Dr Jean-Pierre. « TOUT (ou presque) SUR L'ACIDE HYALURONIQUE ». *La revue de meso*. 2007 ; 12.

18. ANSM. Consulté le 28 mars 2019 « Cosmétovigilance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé », [en ligne]. [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/(offset)/0).
19. ANSM. Consulté le 27 mars 2019. « L'AMM et le parcours du médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [en ligne], [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0).
20. DICOM Lisa.C. Consulté le 28 mars 2019. « La pharmacovigilance ». Ministère des Solidarités et de la Santé. [en ligne], <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>.
21. ANSM. « Reglementation des produits cosmetiques ». 2014 ; 23.
22. Ordre national des pharmaciens. Consulté le 27 mars 2019 « Le médicament - Le pharmacien - Ordre National des Pharmaciens ». [En ligne], <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Le-medicament>.
23. Antoine Rousseau. « Œil sec quoi de neuf ? » Rev du pract. 2018 avr ; 32 (999) : 41
24. HAS. Commission National d'Evaluation Des Dispositifs Médicaux et des Technologies De Santé, avis de la CNEDiMTS produits Vismed®. 2015 nov 3 ; 1-8.
25. Condon, P. I, C. G McEwen, M. Wright, G. Mackintosh, R. J Prescott, et C. McDonald. « Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Crossover, Multicentre Study to Determine the Efficacy of a 0.1% (w/v) Sodium Hyaluronate Solution (Fermavisc) in the Treatment of Dry Eye Syndrome ». Brit J o O. 1999 oct 10; 83 (10): 1121-24.
26. Aziz Benmosbah. (Page consultée 17/10/2019) Schéma du système lacrymal. « Le système lacrymal : Les larmes, un besoin vital. », [en ligne]. <http://larnealoeil.wikeo.net/le-systeme-lacrymal.html>.
27. Beuerman, Roger W., et Michael E. Stern. « Neurogenic Inflammation: A First Line of Defense for the Ocular Surface ». *The Ocu Surf* 2005 oct; 3 (4): S-203-S-206.
28. A. Rousseau, M.M' Garrech, E.Barreau, M. Labetoulle . Consulté le 14 mai 2019. « Rapport SFO 2015 - Surface oculaire, les Substituts Lacrymaux », [En ligne]. [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file\\_100027.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100027.html).
29. C.Baudoin, A.Rousseau, R. Tahiri Joutei Hassane, M.Labetoulle. Consulté le 15 mai 2019. « Rapport SFO 2015 - Surface oculaire, Stratégie thérapeutique dans la sécheresse oculaire », [En ligne]. [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file\\_100035.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100035.html).
30. B. Kantelip, E. Frouin. Consulté le 24 septembre 2019. « Rapport SFO 2015 - Surface oculaire, Le concept de surface oculaire ». [En ligne]. [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file\\_100012.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100012.html).
31. Pierre- Jean Pisella. « Sècheresse oculaire ». La Rev du Pract Med Gen. 2009 avr 1 ; 25 (819) : 1-2.
32. Shimmura, S, M Ono, K Shinozaki, I Toda, E Takamura, Y Mashima, et K Tsubota. « Sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eyes. » *The Brit Jour of Ophtha*. 1995 Nov; 79 (11): 1007-11.
33. Justine Duprez. « TRAITEMENTS INNOVANTS DANS LA SECHERESSE OCULAIRE : REVUES DE LA LITTERATURE ET DES ETUDES EN COURS ». Thèse de doctorat : Science pharmaceutique : Université de Picardie Jules Verne : 2017 ; 3066.

34. Assurance maladie. (Page consultée le 02/04.2020). Yeux secs : symptômes et causes, [en ligne]. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/secheresse-oculaire/definition-symptomes-causes>
35. C.D « Mucogyne » Rev du prat médecine gé. 2013 nov ; 41
36. Bonamich, Lionel. « Les attentes des femmes ménopausées concernant la prise en charge des symptômes d'atrophie vulvo-vaginale en médecine générale : enquête réalisée dans les Hautes-Pyrénées ». Exercice, Université Toulouse III - Paul Sabatier : 2016.
37. EurekaSanté par vidal. Consulté le 22 mai 2019. « CICATRIDINE® ovule vaginal », [En ligne]. <https://eukekasante.vidal.fr/parapharmacie/vidal/produits-id8924-CICATRIDINE-ovule-vaginal.html>.
38. Bohbot, J. -M., C. de Belilovsky, G. Brami, et P. Mares. « Efficacité d'un dispositif médical à base d'acide hyaluronique liposomé contre la sécheresse vulvo-vaginale ». Gynécologie Obstétrique & Fertilité. (2015 ju 1) ; 43 (6): 437- 42.
39. EurekaSanté par vidal. Consulté le 22 mai 2019. « Gynécologie - Produits de soins - EurekaSanté par VIDAL », [En ligne]. <https://eukekasante.vidal.fr/parapharmacie/classe/recherche/type-produit-82-Gynecologie-Produits-de-soins.html>.
40. Stute, Petra. « Is Vaginal Hyaluronic Acid as Effective as Vaginal Estriol for Vaginal Dryness Relief? » *Archof Gynec and Obstet.* 2013 décembre; 288 (6): 1199-1201. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3068-5>.
41. Passeport santé. Consulté le 22 mai 2019. « La sécheresse vaginale, un symptôme fréquent chez la femme », [En ligne]. <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Symptomes/Fiche.aspx?doc=secheresse-vaginale-symptome>.
42. Pharmacien Giphar. Consulté le 22 mai 2019. « Les sécheresses vaginales », [En ligne]. <https://www.pharmaciengiphar.com/maman/sante-au-quotidien/suivi-gynecologique/secheresses-vaginales>
43. Santoro, Nanette, C. Neill Epperson, et Sarah B. Mathews. « Menopausal Symptoms and Their Management ». *Endocri and meta clin of Nor Am.* 2015 Septembre; 44 (3): 497-515.
44. Laboratoires IPRAD. Consulté le 21 mai 2019. « Mucogyne : Gel hydratant et lubrifiant / sécheresse vaginale | IPRAD », [En ligne]. <https://www.laboratoiresiprad.com/produits/mucogyne/>.
45. Maryse Laviolette et Pascale Meunier. « La sècheresse vaginale ». Queb Pharma. 2004 nov-dec ; 51 (10) : 853-855.
46. Medisite. Consulté le 21 mai 2019. « Sécheresse intime : les ovules d'acide hyaluronique comme traitement », [En ligne]. <https://www.medisite.fr/hygiene-intime-secheresse-intime-les-ovules-dacide-hyaluronique-comme-traitement.2833206.283540.html>.
47. Medisite.Consulté le 21 mai 2019. « Sécheresse vaginale : l'acide hyaluronique comme traitement », [En ligne]. <https://www.medisite.fr/hygiene-intime-secheresse-vaginale-lacide-hyaluronique-comme-traitement.2833240.283540.html>.

48. Panay, Nick, Santiago Palacios, Nico Bruyniks, Martire Particco, et Rossella E. Nappi. « Symptom Severity and Quality of Life in the Management of Vulvovaginal Atrophy in Postmenopausal Women ». *Maturitas*. (2019 juin) ; 124 : 55-61.
49. Ekin, Murat, Levent Yaşar, Kadir Savan, Muzaffer Temur, Mehmet Uhri, Işıl Gencer, et Esra Kivanç. « The Comparison of Hyaluronic Acid Vaginal Tablets with Estradiol Vaginal Tablets in the Treatment of Atrophic Vaginitis: A Randomized Controlled Trial ». *Arch of Gyne and Obste*. (2011 mars); 283 (3): 539-43.
50. Indhavivadhana, Suchada, Pichai Leerasiri, Manee Rattanachaiyanont, Somsak Laiwejpithaya, Prasong Tanmahasamut, Kitirat Techatraisak, et Surasak Angsuwathana. « Vaginal Atrophy and Sexual Dysfunction in Current Users of Systemic Postmenopausal Hormone Therapy ». *J Med Assoc Thai*. 2010; 93, (6): 667-75
51. Mac Bride, Maire B., Deborah J. Rhodes, et Lynne T. Shuster. « Vulvovaginal Atrophy ». *Mayo Clinic Proce*. 2010 jan; 85 (1): 87-94.
52. Coulon J.-P., Piette E. « Aphtes banals, aphtose buccale récidivante et maladie de Behçet ». EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). 2008.
53. Melanie Peenaert. « Aphtes et pathologies associées ». Doctorat en pharmacie : sciences pharmaceutiques : Lille : 2017.
54. Université catholique de Louvain. (Page consultée le 12/11/2019). « Aphtes et ulcérations buccales en pédiatrie », [en ligne]. <https://moodleucl.uclouvain.be/pluginfile.php/course/overviewfiles>.
55. Université catholique de Louvain. (Page consultée le 12/11/2019) « aphtes et ulcérations buccales en pédiatrie », [En ligne]. <https://moodleucl.uclouvain.be/pluginfile.php/course/overviewfiles>.
56. Carlos Madrid, Bertrand Jaques, Kahina Bouferrache, Martin Broome. « Aphtes récidivants : comment faire face ? ». *Revue Médicale Suisse*. 2010; vol 6: 1871-1877.
57. Scully, Crispian, Meir Gorsky, et Francina Lozada-Nur. « Aphthous Ulcerations ». *Dermat Thera*. 2002; 15: 185-205.
58. Messadi, Diana V., et Fariba Younai. « Aphthous Ulcers ». *Dermat Thera*. 2010; 23 (3): 281-90.
59. Pharma GDD. Consulté le 29 mai 2019. « Borostyrol gel buccal 12 ml @ Pharma GDD », [En ligne]. <https://www.pharmagdd.com/fr/borostyrol-gel-buccal-aphtes-12ml>.
60. Quencez Julie. « Les petites pathologies buccales : conseils à l'officine ». Doctorat en pharmacie : sciences pharmaceutiques : Université de Lorraine : 2016.
61. Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours. Consulté le 27 mai 2019. « Pathologies de la muqueuse buccale », [En ligne]. <https://www.chu-tours.fr/pathologies-de-la-muqueuse-buccale.html>.
62. Expanscience Laboratoire. Consulté le 27 mai 2019. « Comment soigner les aphtes, quelle en est l'origine ? - Hyalugel », [En ligne]. <http://www.hyalugel.com/maux/aphtes.html>.
63. Expanscience Laboratoire. Consulté le 29 mai 2019. « Hyalugel®-notice-spray-bain-gel », [En ligne]. <http://www.hyalugel.com/bundles/hyalugelfront/doc/Hyalugel-notice-spray-bain-gel-fev2018.pdf>

64. Casale, Manuele, Antonio Moffa, Paola Vella, Lorenzo Sabatino, Francesco Capuano, Beatrice Salvinelli, Michele Antonio Lopez, Francesco Carinci, et Fabrizio Salvinelli. « Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review ». *Inter JouRl of Immuno and Pharma*. 2016 déc; 29 (4): 572-82.
65. Hugo Janelière. Consulté le 9 octobre 2019. « L'aphte : définition, symptômes, traitement - Sciences et Avenir », [En ligne]. [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/l-aphte-definition-symptomes-traitement\\_27499](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/l-aphte-definition-symptomes-traitement_27499).
66. Gerald Beylot. « Maux de Bouche ». *Actu en pharma*. 2008 nov ; (479) 45-48.
67. Jurge, S, R Kuffer, C Scully, et Sr Porter. « Number VI Recurrent aphthous stomatitis ». *Oral Dise* janvier 2006 ; 12 (1) : 1-21.
68. Lee, J. H., J. Y. Jung, et D. Bang. « The Efficacy of Topical 0.2% Hyaluronic Acid Gel on Recurrent Oral Ulcers: Comparison between Recurrent Aphthous Ulcers and the Oral Ulcers of Behçet's Disease ». *Jour of the Euro Aca of Dermat and Vener* (2008); 22 n° 5: 590-95.
69. Nolan, A., C. Baillie, J. Badminton, M. Rudralingham, et R. A. Seymour. « The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration ». *Jour of Or Patho & Medic*. 2006 sept; 35 (8): 461-65.
70. Dalessandri, Domenico, Francesca Zotti, Laura Laffranchi, Marco Migliorati, Gaetano Isola, Stefano Bonetti, et Luca Visconti. « Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS; Aphthae; Canker Sores) with a Barrier Forming Mouth Rinse or Topical Gel Formulation Containing Hyaluronic Acid: A Retrospective Clinical Study ». *BMC Oral Health*. 2019 déc; 19 (1): 153. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0850-1>.
71. Marquilly Thibaut. « Prise en charge de l'arthrose à l'officine ». Doctorat en pharmacie : science pharmaceutique et biologie : Université de Lille 2 : 2015 ;
72. Inserm - La science pour la santé. (Consulté le 3 juin 2019). « Arthrose », [En ligne]. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/arthrose>.
73. VIDAL. (Consulté le 25 octobre 2019). « Arthrose du genou : déremboursement effectif d'OSTENIL et d'ARTHRUM à partir du 1er décembre 2017 », [En ligne]. [https://www.vidal.fr/actualites/22415/arthrose\\_du\\_genou\\_deremboursement\\_effectif\\_d\\_ostenil\\_et\\_d\\_arthrum\\_a\\_partir\\_du\\_1er\\_decembre\\_2017/](https://www.vidal.fr/actualites/22415/arthrose_du_genou_deremboursement_effectif_d_ostenil_et_d_arthrum_a_partir_du_1er_decembre_2017/).
74. VIDAL. (Consulté le 22 octobre 2019). « Arthrose du genou : HYALGAN (acide hyaluronique) déremboursé à partir du 1er décembre 2017 », [En ligne]. [https://www.vidal.fr/actualites/22238/arthrose\\_du\\_genou\\_hyalgan\\_acide\\_hyaluronique\\_derembourse\\_a\\_partir\\_du\\_1er\\_decembre\\_2017/](https://www.vidal.fr/actualites/22238/arthrose_du_genou_hyalgan_acide_hyaluronique_derembourse_a_partir_du_1er_decembre_2017/).
75. Lagorce, Thibault. « Arthrose et douleurs associées : traitement et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de cette pathologie particulièrement invalidante (focus coxarthrose et gonarthrose) ». Doctorat en pharmacie : science pharmaceutique : Université de Limoges : 2015 ;
76. L'assurance maladie. (Consulté le 3 juin 2019). « Comprendre l'arthrose de hanche », [En ligne]. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/arthrose-hanche/definition-facteurs-favorisants>.
77. Secrétariat générale de la Commission de transparence. « Avis de la commission de transparence : produit HYALGAN ». 22 décembre 2004. Laboratoire Expanscience.

78. He, Wei-wei, Ming-jie Kuang, Jie Zhao, Lei Sun, Bin Lu, Ying Wang, Jian-xiong Ma, et Xin-long Ma. « Efficacy and Safety of Intraarticular Hyaluronic Acid and Corticosteroid for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis ». *Interna Jour of Surg*. Mars 2017 ; 39 : 95-103.
79. VIDAL. (Consulté le 22 octobre 2019). « Gonarthrose : déremboursement des solutions viscoélastiques d'acide hyaluronique pour injection intra-articulaire », [En ligne]. [https://www.vidal.fr/actualites/21126/gonarthrose\\_deremboursement\\_des\\_solutions\\_viscoelastiques\\_d\\_acide\\_hyaluronique\\_pour\\_injection\\_intra\\_articulaire/](https://www.vidal.fr/actualites/21126/gonarthrose_deremboursement_des_solutions_viscoelastiques_d_acide_hyaluronique_pour_injection_intra_articulaire/).
80. Loriaut, Docteur Philippe. (Consulté le 22 octobre 2019). « Injection d'acide hyaluronique - Viscosupplémentation », [En ligne]. <https://www.chirurgienorthopedisteparis.com/injection-acide-hyaluronique-viscosupplementation/>.
81. Trellu, Sabine. « Intra-Articular Injections in Thumb Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ». *Joi Bon Spin*. 2019 ; 5.
82. Unité de recherche sur l'os et le cartilage, Université de Liège. (Consulté le 10 octobre 2019) « L'arthrose », [En ligne]. <http://www.bcrulug.ac.be/arthrose.html>.
83. Ch. Chapelle. (Consulté le 10 octobre 2019). « Les injections intra-articulaires | A.M.U.B », [En ligne]. <https://www.amub.be/revue-medicale-bruxelles/article/les-injections-intra-articulaires-1111>.
84. EurekaSanté. (Consulté le 21 octobre 2019.) « Les médicaments de l'arthrose - EurekaSanté par VIDAL », [En ligne]. <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/arthrose-rhumatismes.html>.
85. Laadhar, L., M. Zitouni, M. Kalle-Sellami, M. Mahjoub, S. Sellami, et S. Makni. « Physiopathologie de l'arthrose. Du cartilage normal au cartilage arthrosique : facteurs de prédisposition et mécanismes inflammatoires ». *La Rev de Méde Inte* 28. 2007 aou ; (8) : 531-36.
86. Société Française de Rhumatologie. (Consulté le 17 septembre 2019). « Qu'est-ce que l'arthrose ? | la rhumatologie pour tous », [En ligne]. <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose/quest-ce-que-larthrose>.
87. L'assurance Maladie. (Consulté le 3 juin 2019). « Qu'est-ce que l'arthrose du genou ? », [En ligne]. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/arthrose-genou/definition-facteurs-favorisants>.
88. Lucie Bourgeois. « Comment lutter contre l'Arthrose ? Allopathie, Homéopathie, Phytothérapie et Nutrithérapie ». Thèse de docteur en pharmacie : science pharmaceutique : Université de Lorraine : 2016.
89. Richette, Pascal. « Viscosupplémentation au genou ». *Rev du Rhumati Mono*. (2016) ; 83, (3) : 158-61.
90. Legré-Boyer, V. « Viscosupplémentation: Techniques, Indications, Results ». *Orthopa & Traumatology : Surg & Rese* 101. 2015 février ; (1) : S101-8.
91. Observatoire des médicaments dispositif médicaux innovations thérapeutiques. (Consulté le 29 octobre 2019). « Plaies chroniques et retard de cicatrisation liés aux traitements », [En ligne]. [http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/7878.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/7878.pdf)
92. HAS. Avis de la CNEDiMTS : PRODUIT EFFIDIA®. 2017 oct 24 ; 1-2.
93. Dréno, B. « Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes ». *Ann de Dermato et de Vénéré*. 2009 octobre 2009 ; 136 (S6) : S247-51.
94. Humbert, Philippe, Jacek Mikosinki, Hakima Benchikhi, et François-André Allaert. « Efficacy and Safety of a Gauze Pad Containing Hyaluronic Acid in Treatment of Leg Ulcers of Venous or Mixed Origin: A Double-Blind, Randomised, Controlled Trial ». *Internation Wou Journ*. 2013; 10 (2): 159-66.



95. O. Dereure, M. Czubek, P. Combemale. (Consulté le 18 novembre 2019). « Efficacy and safety of hyaluronic acid in treatment of leg ulcers: a double-blind RCT | Journal of Wound Care », [En ligne]. <https://www.magonlinelibrary.com/doi/pdf/10.12968/jowc.2012.21.3.131>.
96. Chen, W. Y. John, et Giovanni Abatangelo. « Functions of Hyaluronan in Wound Repair ». *Wou Rep and Regene*. 1999; 7 (2): 79-89.
97. Issad, Sakina. « Généralités sur les plaies ». *La Rev de l'Infirm*. 2014 février ; 63 (198) : 45-46.
98. Anika Therapeutics. (Consulté le 19 novembre 2019). « HA by Design | Hyaluronate Formats | Hyaluronic Acid », [En ligne]. <https://www.anikatherapeutics.com/technology/ha-by-design/>.
99. C. Prost-squarcioni, S. Fraitag, M. Heller, et N. Boehm. « Histologie fonctionnelle du derme ». *Anna de Dermato et de Vénéro*. 2008 janvier ; 135 (1) : 5-20.
100. Haemo pharma. (Consulté le 19 novembre 2019). « HYAFF<sup>®</sup> technology « Haemo Pharma », [En ligne]. <https://www.haemo-pharma.at/en/products/wound-management/hyaff-technology/>.
101. Ertzscheid, Marie-Alix, et Hélène Senechal. « HYGIENE DES PLAIES ET PANSEMENTS ». 2004 ; 1- 106.
102. Cosmeticofficine. ». (Consulté le 28 octobre 2019). « L'épiderme : structure, physiologie et fonctions - Cosméticofficine », [En ligne]. <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/lepiderme/>.
103. Battu, Valérie, et Sonia Brischoux. « Le traitement des plaies ». *ActuPharma*. 2012 Septembre ; 51 (518) : 20-31.
104. Perceau, Géraldine. « Les pansements des plaies superficielles ». *Soin* 61. 2016 janvier ; (802) : 38-41.
105. Chantemesse, Chloé, Anna Elissalde, et Sylvie Palmier. « Les pansements du bourgeonnement et de l'épidermisation ». *Rev Francoph de Cicatrisati*. 2019 janvier ; (1) : 20-25.
106. Battu, Valérie, et Sonia Brischoux. « Les plaies : définitions et étiologie ». *Actua Pharma* 51. 2012 sept ; (518) : 14-19.
107. Laboratoire Génévrier. (Consulté le 25 octobre 2019). « Pansement à l'acide hyaluronique, hydrocolloïde. Cicatrisation des plaies difficiles », [En ligne]. <http://archives.coordination-nationale-infirmiere.org/index.php/Plaies-et-cicatrisations/Tout-ce-que-vous-avez-toujours-voulu-savoir-sur-l-Acide-Hyarulonique.html>.
108. EurekaSanté. (Consulté le 12 novembre 2019). « Pansements acide hyaluronique - EurekaSanté par VIDAL », [En ligne]. <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/classe/recherche/type-produit-281-Pansements-acide-hyaluronique.html>.
109. Senet, P. « Physiologie de la cicatrisation cutanée ». *Eles Mass SAS*. 2019 ; 1-10.
110. Caroline, Grand. « Rôle du pharmacien dans le traitement des plaies : état des connaissances sur les pansements actifs, conseils à l'officine et cas pratiques ». Doctorat en pharmacie : science pharmaceutique : Université Toulouse III Paul Sabatier : 2014.
111. European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Ulcer Advisory Panel (U.S.), et Pan Pacific Pressure Injury Alliance. « Prévention et traitement des Escarres : Guide de référence abrégé ». *Cambr medi*. 2009 ; 1-80.
112. Frenkel, Joseph S. « The Role of Hyaluronan in Wound Healing ». *Internat Wou Jour*. 2014; 11 (2) 159-63.
113. Vidal. (Consulté le 12 novembre 2019). « VIDAL - IALUSET crème Acide hyaluronique », [En ligne]. [https://www.vidal.fr/parapharmacie/69672/ialuset\\_creme\\_acide\\_hyaluronique/](https://www.vidal.fr/parapharmacie/69672/ialuset_creme_acide_hyaluronique/).



114. Reinke, J.M., et H.-Sorg. « Wound Repair and Regeneration ». *Europ SurgiRese*. 2012; 49 (1): 35-43.
115. Altman, RD, A. Manjoo, A. Fierlinger, F. Niazi, et M. Nicholls. « The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review ». *BMC Musculoskele Disorde*. 2015 oct 26 ; 16. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0775-z>.
116. Gall, Y. « Acide hyaluronique : structure, métabolisme et implication dans la cicatrisation ». *Anna de Dermato et de Vénééré*. 2010 avr ; 137 : S30-39. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(10\)70007-7](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70007-7).
117. Dereure, O. « Acide Hyaluronique et Immunité ». *Anna de Dermat et de Vénééréol*. 2010 avr. 137: S26-29. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(10\)70006-5](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70006-5).
118. Nusgens, B.-V. « Acide hyaluronique et matrice extracellulaire : une molécule primitive ? » *Annalde Dermatol et de Vénééréo*. 2010 avr ; 137 : S3-8. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(10\)70002-8](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70002-8).
119. Vabres, P. « Acide hyaluronique, embryogenèse et morphogenèse ». *Anna de Dermato et de Vénééréol*. 2010 avr ; 37 : S9-14. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(10\)70003-X](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70003-X).
120. Lataillade, J.-J., P. Albanese, et G. Uzan. « Implication de l'acide hyaluronique dans l'angiogenèse normale et pathologique, application à l'ingénierie cellulaire ». *Anna de Dermato et de Vénééréolo*. 2010 avr ; 137 : S15-22. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(10\)70004-1](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70004-1).
121. Gupta, Ramesh C., Rajiv Lall, Ajay Srivastava, et Anita Sinha. « Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory ». *Fronti in Veterina Scienc*. 2019 jui 25 ; 6
122. Dicker, Kevin T., Lisa A. Gurski, Swati Pradhan-Bhatt, Robert L. Witt, Mary C. Farach-Carson, et Xinqiao Jia. « Hyaluronan: A Simple Polysaccharide with Diverse Biological Functions ». *Acta biomateri*. 2014 avr ; 10(4): 1558-70. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.12.019>.
123. Pardue, Erin L, Samir Ibrahim, et Anand Ramamurthi. « Role of hyaluronan in angiogenesis and its utility to angiogenic tissue engineering ». *Organogen*. 2008 ; 4(4): 203-14.
124. Stern, R, A Asari, et K Sugahara. « Hyaluronan Fragments: An Information-Rich System ». *Europ Jour of Cell Biol*. 2006 aou; 3. 85(8): 699-715. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2006.05.009>.
125. Monslow, James, Priya Govindaraju, et Ellen Puré. « Hyaluronan – A Functional and Structural Sweet Spot in the Tissue Microenvironment ». *Fronti in Immunol*. 2015 mai 15 ; 6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00231>.
126. Romagnoli Marine, Belmontesi Magda. « Hyaluronic acid-based fillers : theory and practice » *Clin in dermato*. 2008 mar 1 ; 26 (2) 123-159. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X0700185X>
127. Démarchez, Michel. Consulté le 19 février 2019. « L'acide hyaluronique/hyaluronane », [ en ligne ]. [https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article62&lang=fr#outil\\_sommaire\\_3](https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article62&lang=fr#outil_sommaire_3).
128. Campo, Giuseppe M., Angela Avenoso, Salvatore Campo, Angela D'Ascola, Giancarlo Nastasi, et Alberto Calatroni. « Small Hyaluronan Oligosaccharides Induce Inflammation by Engaging Both Toll-like-4 and CD44 Receptors in Human Chondrocytes ». *Biochemi Pharmac*. 2010 aou ; 80 (4) : 480-90. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.04.024>.
129. SIMON, Matthieu. Consulté le 23 Septembre 2019. « L'immunité innée », [en ligne]. <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/limmunite-innee.html>.
130. Albert, Claire. « Intérêt de l'acide hyaluronique en parodontologie: revue systématique de la littérature ». Thèse de doctorat : science odontologie : Paris : 2017 ; 39.

131. Moreau, Clément. « Acide hyaluronique: entre sourire, beauté et santé ». Thèse de doctorat : science odontologie : chirurgie dentaire : université de Lorraine : 2013 : 6043.
132. Martin, Dr Jean-Pierre. « TOUT (ou presque) SUR L'ACIDE HYALURONIQUE ». La revue de meso. 2007 ; 12.
133. ANSM. Consulté le 28 mars 2019 « Cosmétovigilance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé », [en ligne], [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/(offset)/0).
134. ANSM. Consulté le 27 mars 2019. « L'AMM et le parcours du médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [en ligne], [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0).
135. DICOM Lisa.C.Consulté le 28 mars 2019. « La pharmacovigilance ». Ministère des Solidarités et de la Santé. [en ligne], <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>.
136. ANSM. « Reglementation des produits cosmetiques ». 2014 ; 23.
137. Ordre national des pharmaciens. Consulté le 27 mars 2019 « Le médicament - Le pharmacien - Ordre National des Pharmaciens ». [En ligne], <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Le-medicament>.

## Serment de Galien

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

Titre :

Acide hyaluronique, une molécule primitive : intérêts et emplois en pharmacie d'officine

Thèse soutenue le 16 décembre 2020

Par Laura LALUQUE

Résumé :

Depuis la découverte de l'acide hyaluronique (AH) en 1934, l'intérêt pour cette molécule n'a cessé d'augmenter. Il s'agit d'un polymère formé par l'addition d'acide D-glucuronique et N-acétyl-D-glucosamine. L'AH présente un potentiel important du fait de ses propriétés hygroscopiques, viscoélastiques, anti-radicalaires et anti-oxydantes mais également du fait de sa participation dans de nombreux processus cellulaires : inflammation, réaction immunitaire, angiogénèse et cicatrisation. Il ne s'agit pas simplement d'une molécule primitive mais bien d'une molécule remarquable au vu de ses propriétés physico-chimiques et de la diversité des processus biologiques qu'elle contrôle.

Ainsi une étude approfondie de l'AH permet de comprendre son intérêt et les solutions qu'il peut apporter dans diverses pathologies tout en s'inscrivant dans leurs stratégies thérapeutiques. En conséquent la liste de spécialité contenant de l'AH et les indications en pharmacie se sont largement étoffées au fil des années, dépassant son utilisation initiale au sein des produits cosmétiques. On le retrouve dans diverses indications rencontrées au quotidien, pour lesquelles le pharmacien d'officine peut jouer un vrai rôle de dispensation. Parmi ces indications on retrouve notamment la sècheresse oculaire et vaginale, les lésions buccales, l'arthrose et la cicatrisation des plaies.

Mots clefs :

Acide hyaluronique- Sècheresse oculaire- Sècheresse intime- Arthrose- Aphtes- Cicatrisation des plaies

Directeur de thèse	Laboratoire	Nature
Mme. PASSAGNE Isabelle	Laboratoire de toxicologie	Expérimentale Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>