Annales de dermatologie et de vénéréologie (2013) **140**, 316—325

Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Formation médicale continue

FICHE THÉMATIQUE / HISTOPATHOLOGIE CUTANÉE

Aspects histopathologiques des produits de comblement à visée esthétique

Histopathological aspects of fillers injected for cosmetic purposes

I. Moulonguet *,[1], **F. Plantier** [1]

Cabinet de dermatopathologie, 35, avenue Mathurin-Moreau, 75019 Paris, France

Disponible sur Internet le 21 mars 2013

Les produits de comblement à visée esthétique sont utilisés de plus en plus fréquemment. On distingue les produits de comblement résorbables dont la durée de vie est inférieure à six mois, lentement résorbables, persistant pendant 12 à 18 mois, et les produits permanents. Ils peuvent tous induire une réaction inflammatoire granulomateuse responsable de manifestations cliniques, telles qu'un gonflement, une induration ou un nodule amenant à pratiquer une biopsie. Il n'est pas possible de déterminer le type du produit sur l'aspect clinique alors que l'examen histopathologique le permet le plus souvent. L'identification du produit est parfois difficile, le patient ne signalant pas l'injection, ignorant ou ayant oublié le type de produit injecté, les granulomes se développant parfois plusieurs mois ou années après l'injection. Par ailleurs, plusieurs produits peuvent avoir été utilisés. Certains de ces produits sont actuellement retirés du marché, mais compte tenu de leur caractère permanent, ils peuvent encore être découverts sur des échantillons histopathologiques.

La présence de ces produits de comblement est parfois de découverte fortuite, lors de l'exérèse d'une lésion cutanée, d'un carcinome basocellulaire par exemple.

Il est difficile d'apprécier la fréquence de ces réactions granulomateuses car on ne connaît pas le nombre exact d'injections des différents produits, mais certains sont exceptionnellement impliqués dans ce type de réaction tandis que d'autres sont trouvés plus fréquemment.

Nous décrirons ici les aspects histopathologiques des différents produits de comblement. Les articles que nous avons lus sont trop nombreux pour être tous cités, nous n'en retiendrons que quelques uns et conseillons au lecteur de se référer pour plus de renseignements à la publication de Requena et al. qui est la plus complète sur ce sujet et traite de presque tous ces produits de comblement [1].

La réaction inflammatoire est variable, tantôt quasi-nulle, ailleurs plus abondante. Elle peut d'ailleurs contribuer à l'effet recherché qui est de créer du volume. Elle prend le plus souvent un aspect de granulome à corps étranger ordinaire, composé d'histiocytes macrophages et de cellules géantes multinucléées entourant le corps étranger dont les particules sont intra- ou extracellulaires. Le cytoplasme des cellules géantes comporte souvent un corps astéroïde (Fig. 1) qui est sans signification particulière. Il s'y associe des lymphocytes, rarement des plasmocytes ou des polynucléaires. Une fibrose de degré variable peut s'installer.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : imoulonguetmichau@gmail.com (I. Moulonguet).

[1] Sous l'égide du Groupe d'histopathologie cutanée de la Société française de dermatologie.

0151-9638/$ — see front matter © 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2013.02.011

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 14/03/2023 par Société Française de Dermatologie (577230). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

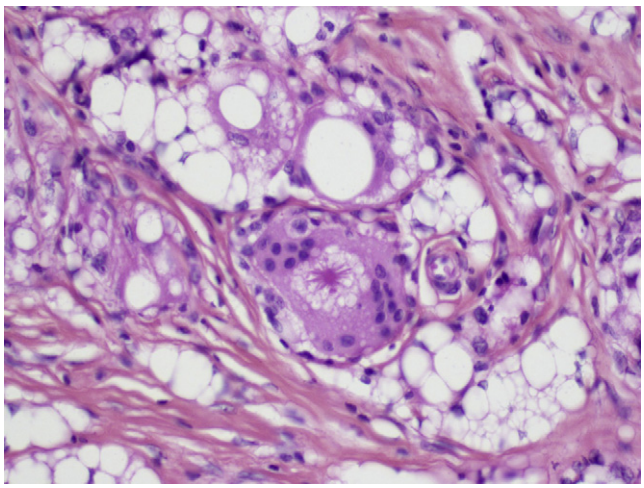

Figure 1. Corps astéroïde dans le cytoplasme d'une cellule géante.

Chez des patients traités par interféron pour une hépatite C, et ayant reçu des injections produits de comblement, des cas de sarcoïdose ont été décrits, avec présence de granulomes sarcoïdosiques autour de ces produits (silicone, acide hyaluronique [AH]) [2].

Collagène

Ce produit de comblement résorbable peut être d'origine bovine, porcine ou humaine. Sa durée de vie au sein des tissus est estimée à six mois.

Nom commercial

Origine :
- bovine : Zyderm®, Zyplast® ;
- porcine : Evolence® ;
- humaine : Cosmoderm®, Cosmoplast®, Cymetra ®, Autologen®.

Aspect histopathologique

Les fibres de collagène d'origine animale peuvent être distinguées des fibres natives car elles sont plus épaisses, d'apparence homogène, organisées en trousseaux denses avec peu de fibroblastes (Fig. 2a et b). Elles ne sont pas réfringentes en lumière polarisée contrairement aux fibres de collagène humaines et sont colorées en gris-violet au trichrome de Masson, tandis que celles-là sont colorées en vert. La réaction inflammatoire est variable, tantôt très discrète, tantôt plus abondante [1,3].

Acide hyaluronique

L'acide hyaluronique (AH) est un biopolymère de la famille des glycosaminoglycanes. Ce produit est résorbable et sa durée de vie au sein des tissus est estimée à six mois, mais semble pouvoir être plus longue. Auparavant d'origine animale, il est actuellement obtenu par fermentation bactérienne, les molécules d'AH ainsi formées étant ensuite liées entre elles (réticulation) afin d'augmenter la longévité du produit dans les tissus et d'obtenir un gel qui est ensuite homogénéisé. La concentration et l'importance de la réticulation varient d'un produit à l'autre et il n'est pas possible sur le plan histologique de différencier les différents types d'AH.

Nom commercial

Origine :
- animale : Hylaform®, Varioderm® ;
- non animale : Restylane®, Surgiderm®, Surgilips®, Voluma®, Hydrafill®, Isogel®, Juvederm®, Téosyal®, Esthélis®, Stylage®, Glytone®, Hyaluderm®, Idune®, Matridur®, Matrigel®, Ultradeep®, Visagel®, Collingel®, Amalian®, Glytone®, Fortelis®, Rofilan®.

Aspect histopathologique

On observe des flaques de taille variable, bleu pâle ou incolores ou bleutées, colorées en bleu par le Bleu Alcian (Fig. 3a et b) [4]. La réaction inflammatoire est en général très discrète, rarement plus floride (Fig. 3c et d). Le plus souvent, les dépôts d'AH sont de découverte fortuite, associés à d'autres produits de comblement qui semblent, eux, responsables du granulome.

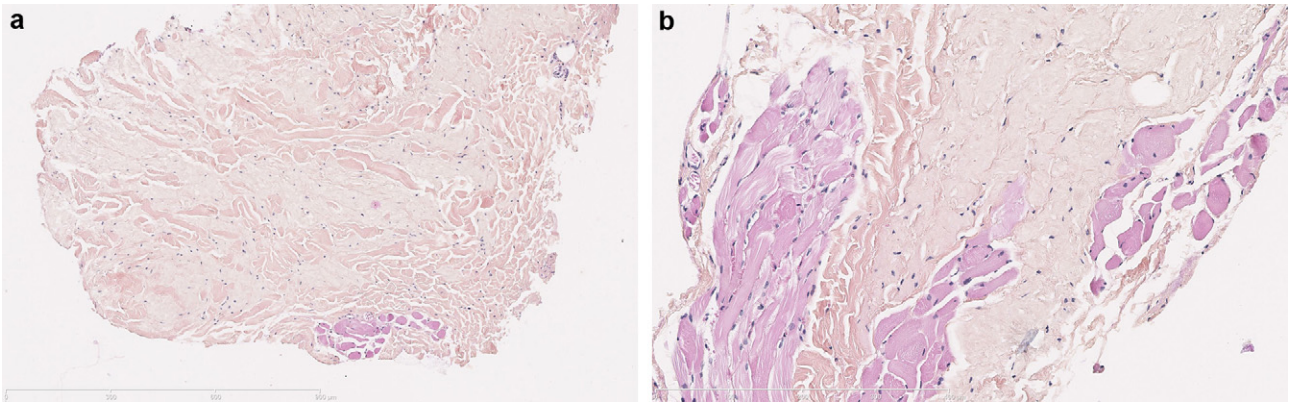

Figure 2. Collagène : a et b : fibres pâles, d'apparence homogène, organisées en trousseaux denses.

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 14/03/2023 par Société Française de Dermatologie (577230). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

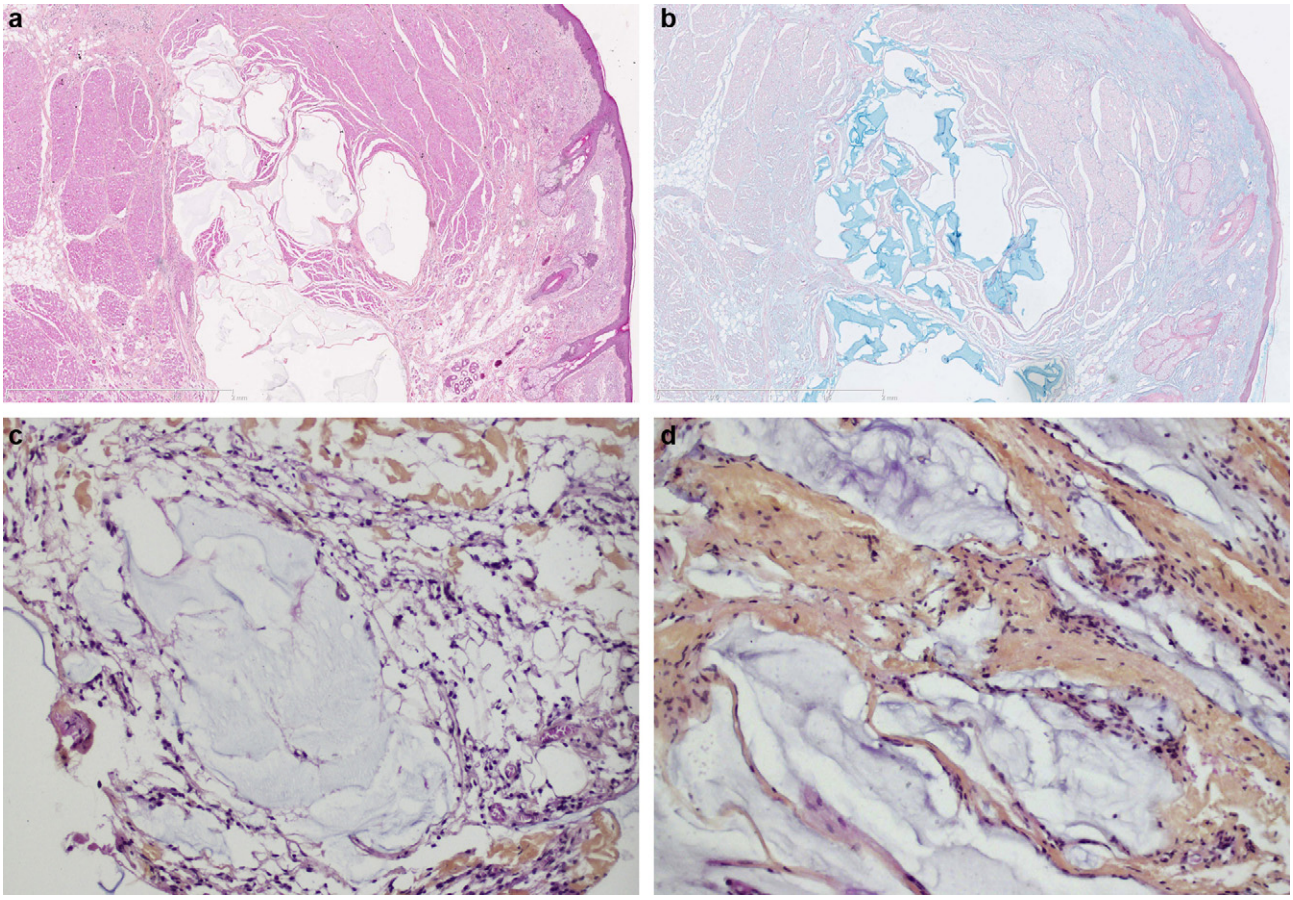

Figure 3. Acide hyaluronique : a : flaques pâles d'acide hyaluronique ; b : elles sont colorées en bleu par le Bleu Alcian ; c et d : flaques basophiles entourées par une discrète réaction inflammatoire.

Acide hyaluronique associé à un glycopolysaccharide

Ce produit de comblement résorbable est composé de microsphères d'un polymère de dextrose (dextran) et d'AH. Sa durée de vie estimée est de neuf à 18 mois.

Nom commercial

Matridex®, Reviderm®, Lastingel®, Beautysphère®, Hylan Dex®.

Aspect histopathologique

Deux cas de réaction granulomateuse imputés au Matridex® ont été rapportés avec présence dans l'un d'eux, au sein de la réaction inflammatoire, de flaques d'AH et de particules bleu-foncées arrondies qui correspondraient aux particules du polysaccharide [1,5].

Novabel

Ce produit est un polysaccharide dérivé d'algues brunes (alginate).

Nom commercial

Novabel®.

Aspect histopathologique

Ce produit a été retiré du marché quelques mois après son introduction en 2010, en raison de quelques cas de réactions inflammatoires. Les particules sont bleutées, de taille et de forme variables, semblant rétractées au sein d'une vacuole claire (Fig. 4a et b) [6].

Acide polylactique

Ce produit résorbable a une durée de vie prolongée, entre neuf et 18 mois. Il s'agit d'une suspension de microsphères d'acide poly-L-lactique. Il a reçu l'autorisation de mise sur le marché en Europe et aux États-Unis pour le traitement des lipoatrophies faciales liées au VIH.

Nom commercial

Newfill® (UE), Sculptra® (États-Unis).

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 14/03/2023 par Société Française de Dermatologie (577230). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

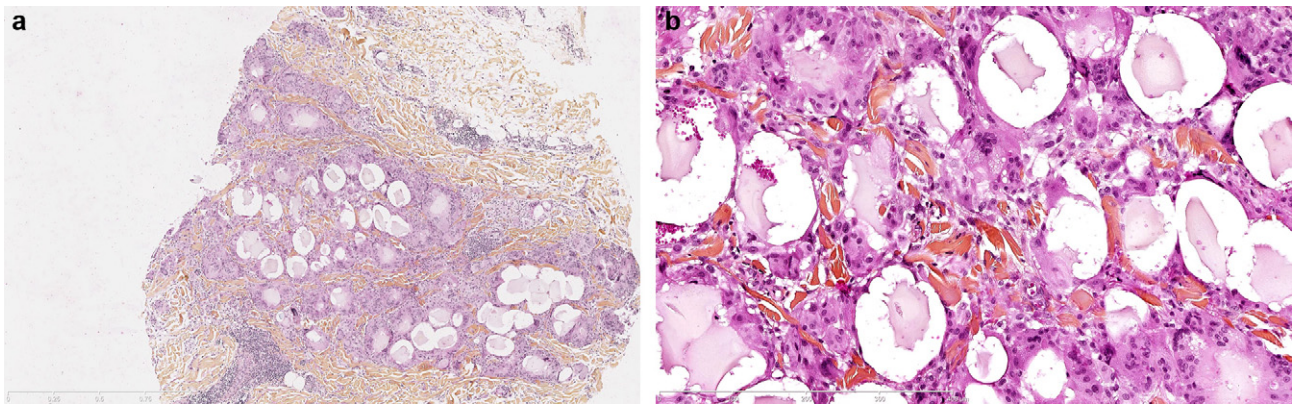

Figure 4. Novabel® : a et b : particules de tailles et de formes variables, semblant rétractées au sein d'une vacuole claire.

Aspect histopathologique

On observe la présence de multiples particules translucides, de 10 à 125 µm, ovalaires ou fusiformes d'aspect cristallin, réfringentes en lumière polarisée (Fig. 5).

Diagnostic différentiel

Le granulome silicotique, réaction retardée survenant des années après l'introduction de silice par effraction cutanée lors d'un traumatisme. L'aspect histopathologique est proche, avec des granulomes inflammatoires tuberculoïdes

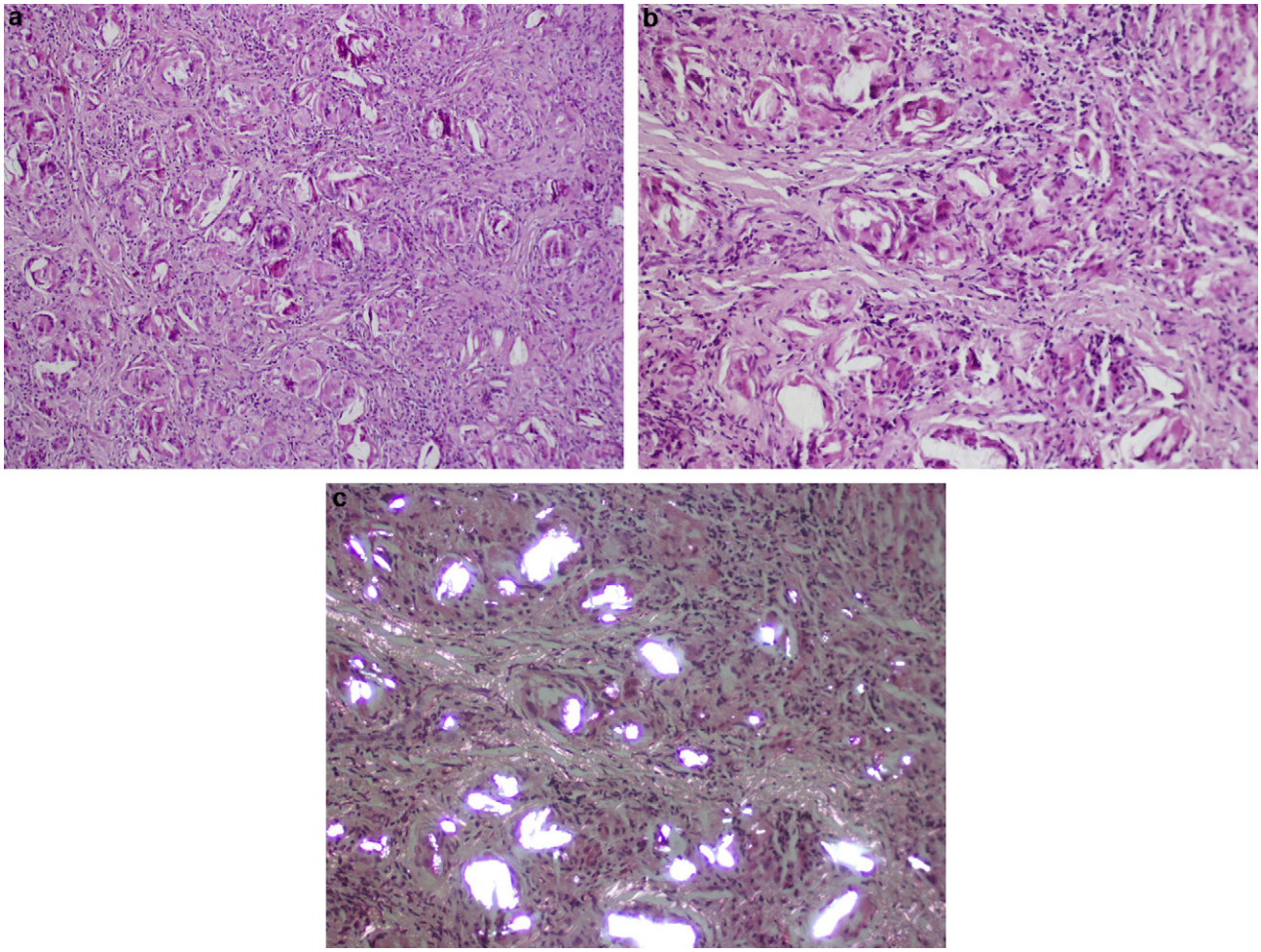

Figure 5. Newfill® : a et b : particules translucides, ovalaires ou fusiformes d'aspect cristallin, entourées des cellules géantes plurinucléées ; c : elles sont réfringentes en lumière polarisée.

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 14/03/2023 par Société Française de Dermatologie (577230). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

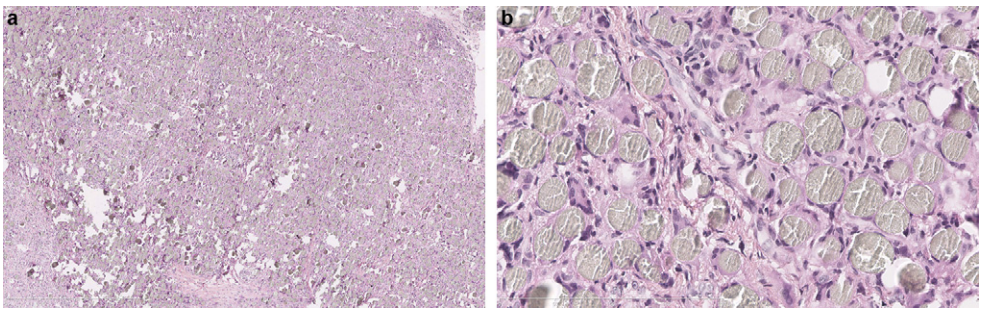

Figure 6. Radiesse® : a et b : microsphères arrondies, jaunâtres.

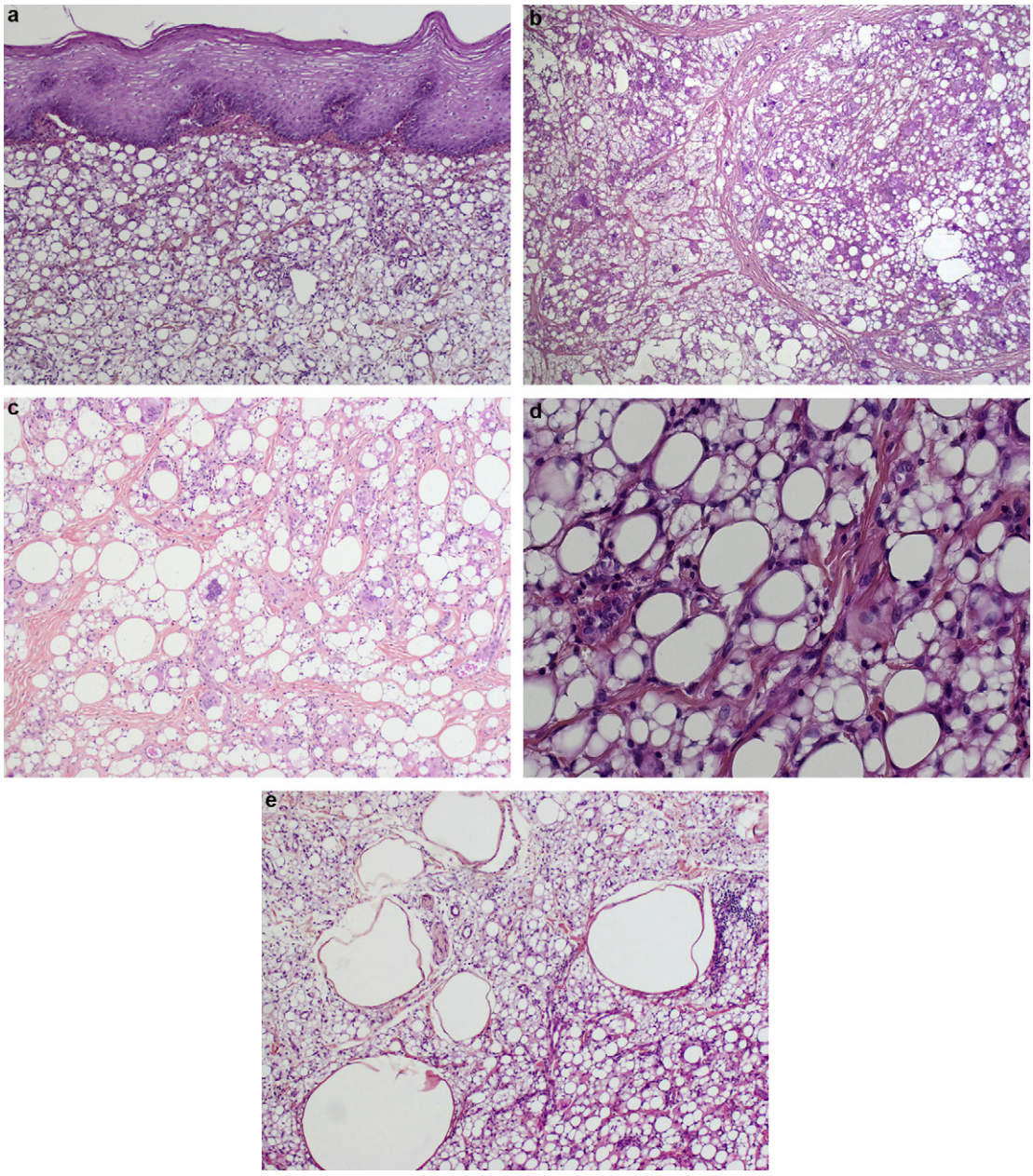

Figure 7. Silicone : a : infiltration de la lèvre par des vacuoles claires de taille variable ; b : vacuoles de taille variable et microkystes entourés par une importante réaction macrophagique ; c : cellules géantes « en marguerite » ; d : détail des vacuoles ; e : les kystes ont une paroi épaisse.

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 14/03/2023 par Société Française de Dermatologie (577230). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

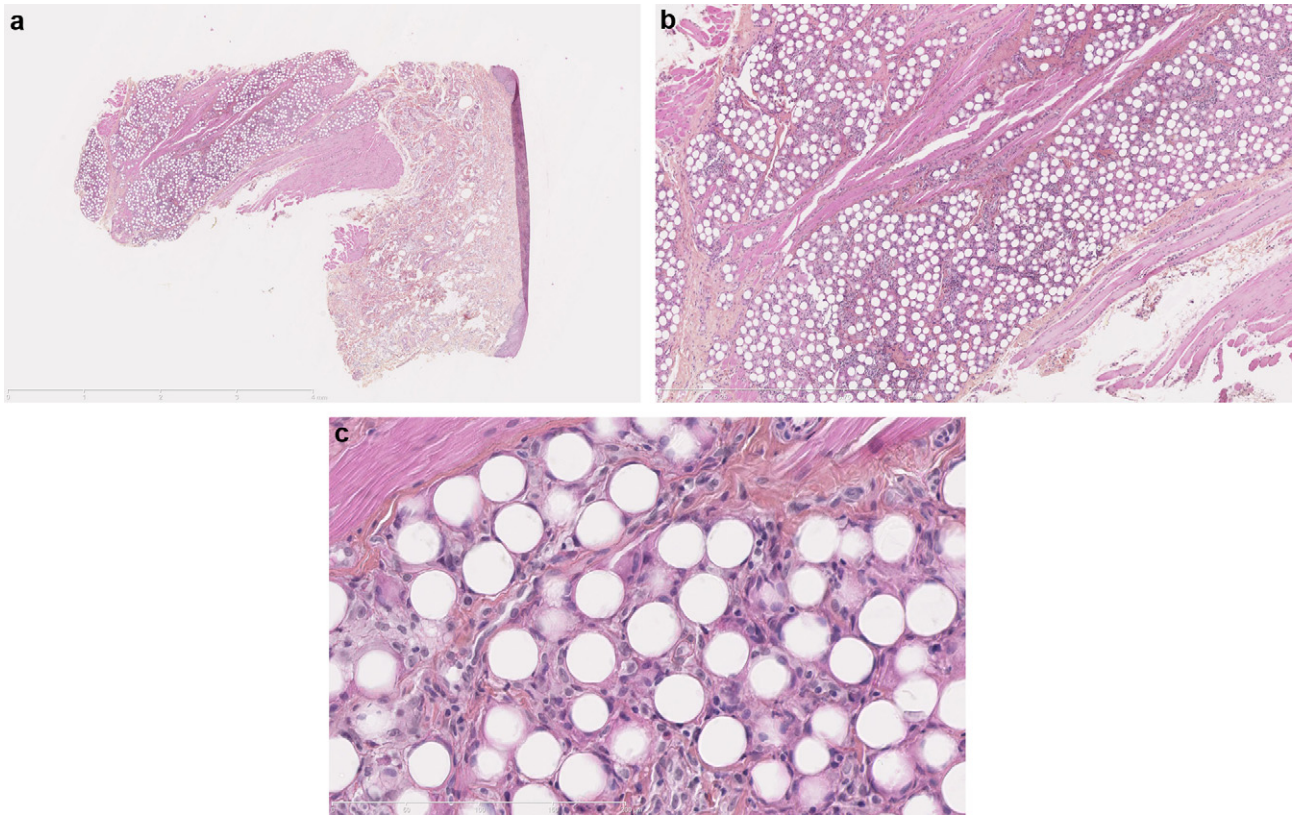

Figure 8. Artecoll® : a—c : vacuoles extracellulaires, de même taille, rondes, translucides, non colorables, non réfringentes.

bien limités disposés autour de particules réfringentes de silice, dans un derme fibreux [1,4].

Microsphères d'hydroxylapatite de calcium

Ce produit de comblement résorbable est composé de microsphères d'hydroxylapatite de calcium dans un hydrogel de carboxymethylcellulose.

Nom commercial

Radiesse®, Radiance®.

Aspect histopathologique

Il s'agit de microsphères de taille similaire, (25—40 μm) arrondies ou ovalaires, apparaissant jaunâtres ou gris-bleutées (Fig. 6a et b) [1,7].

Silicone

Ce produit de comblement non résorbable est très utilisé depuis longtemps dans le monde entier. Il peut induire des réactions inflammatoires granulomateuses de sévérité variable. De plus, il peut migrer à distance dans des macrophages jusqu'aux ganglions, au foie et à la rate. Il est interdit en France depuis 2000 mais est encore utilisé, notamment aux États-Unis sous forme de gel (MDX 4-4011®) ou de liquide (Silikon1000® et Silskin®). Compte tenu de son caractère non résorbable, on en observe encore couramment sur coupes.

Aspect histopathologique

L'aspect réalisé est celui de vacuoles interstitielles ou intra-cytoplasmiques, de taille variable, associées à des pseudo-kystes cernés d'une fine coque fibreuse, donnant une image ressemblant à du fromage de gruyère. L'infiltrat comprend des histiocytes à cytoplasme clair, des cellules géantes « en marguerite » caractéristiques par leur cytoplasme clair entourant plusieurs noyaux situés au centre. L'aspect est tantôt à prédominance macrophagique, tantôt à prédominance microkystique, la paroi des kystes étant souvent épaisse (Fig. 7a—e) [1,4]. On observe parfois des particules transparentes, souvent réfringentes d'aspect anguleux qui semblent correspondre à des impuretés.

Diagnostic différentiel

Il ne faut pas confondre les vacuoles de silicone avec des adipocytes. Cette erreur peut être à l'origine d'un diagnostic erroné de panniculite ou, plus grave, de liposarcome, lequel n'existe pas au visage.

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 14/03/2023 par Société Française de Dermatologie (577230). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

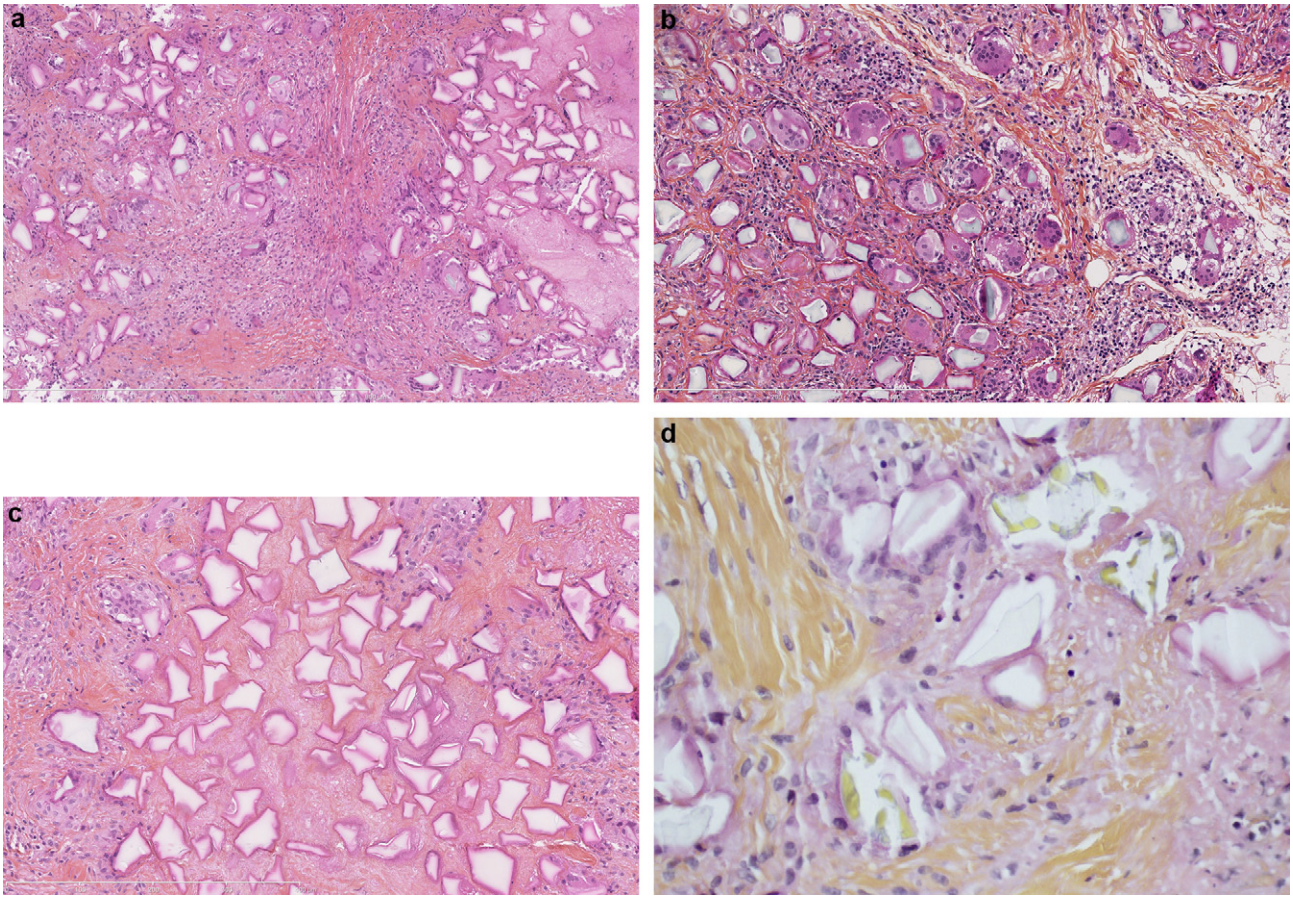

Figure 9. Dermalive®: a et b: particules transparentes ou rosées, polygonales, de forme et de taille variable; c: particules rosées avec accentuation de la couleur en périphérie, sur un fond pseudo-nécrotique; d: aspect jaunâtre, fendillé de particules probablement anciennes.

Élastomère de silicone dans une suspension de polyvinylpyrrolidone

Ce produit permanent est constitué de particules d'un élastomère de silicone polymérisé (polydiméthylsiloxane) dans une suspension de polyvinylpyrrolidone. Quelques rares cas de réactions à ce produit de comblement ont été rapportés. Il n'est plus disponible en France.

Nom commercial

Bioplastique®.

Aspect histopathologique

Ce sont des particules translucides non réfringentes, de forme irrégulière, de taille variable, situées dans des espaces kystiques, réalisant une image en « pop-corn ». Les cellules géantes entourant les particules donnent naissance à des projections cytoplasmiques en « arabesques » dans ces espaces [1]. Des images identiques sont observées lors de ruptures de prothèses de glandes mammaires en silicone.

Microsphères de polyméthylméthacrylate (PPMA) en suspension dans du collagène

Ce produit de comblement biphasique est constitué par un produit permanent, les microsphères de PPMA, dans une solution résorbable de collagène bovin. Tandis que la solution de collagène disparaît en un à trois mois, les microsphères persistent pendant des années et sont à l'origine d'une réaction à corps étranger et d'une fibrose.

Noms commercial

Artecoll®, Arteplast®, Artefill®.

Aspect histopathologique

Les particules se présentent sous forme de vacuoles extracellulaires, de même taille (30—40 μm), rondes, translucides, non colorables, non réfringentes, dont la bordure est bien visible quand on baisse le condensateur du microscope (Fig. 8a—c) [1].

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 14/03/2023 par Société Française de Dermatologie (577230). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

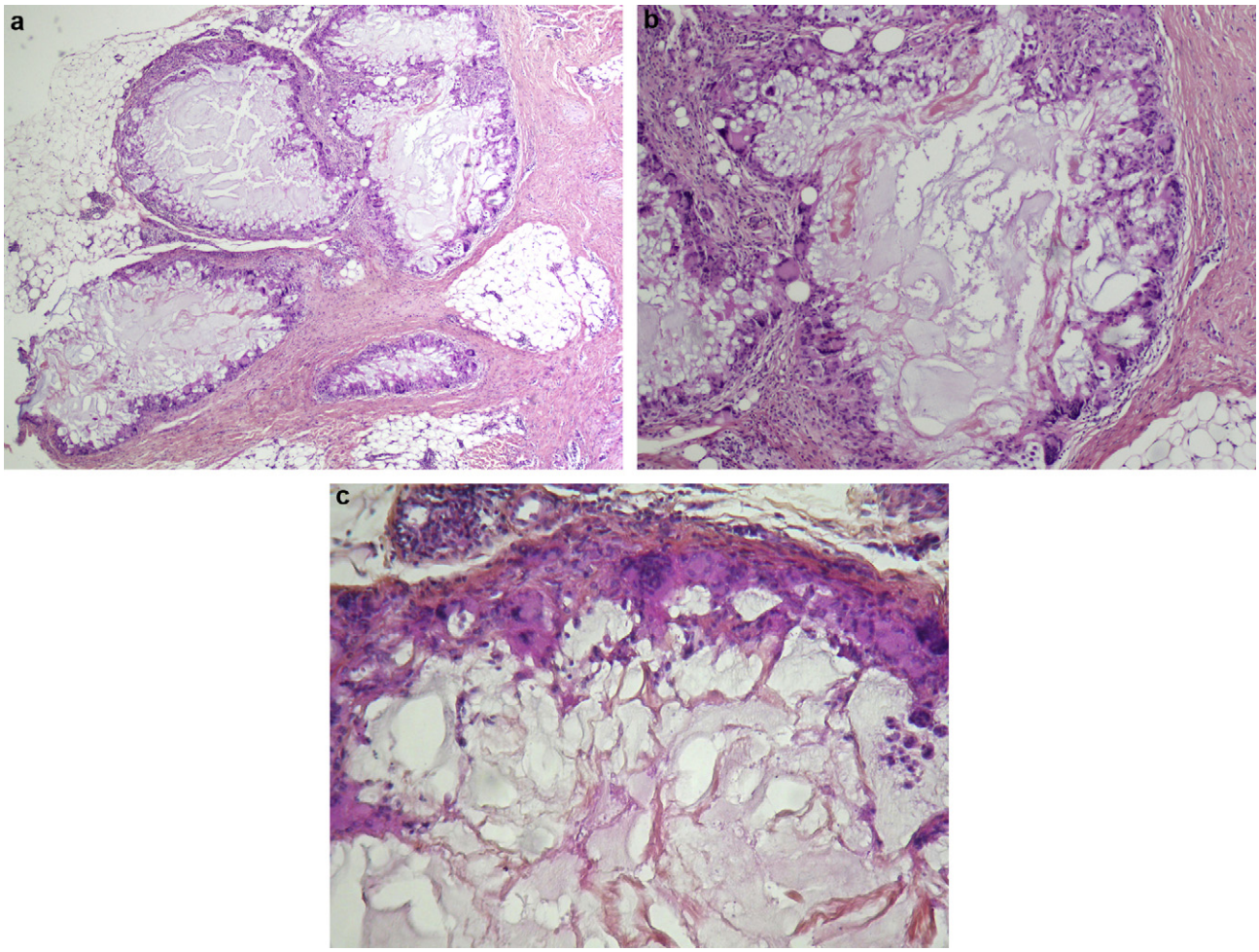

Figure 10. Aquamid® : a—c : flaques d'une substance pâle, entourées par une importante réaction macrophagique.

Hydrogel acrylique dans de l'acide hyaluronique

Il s'agit d'un produit biphasique comportant un hydrogel acrylique non résorbable composé d'éthylméthacrylate et d'hydroxyéthylméthacrylate associé à de l'AH. Les particules persistent pendant plusieurs années tandis que l'AH disparaît en quelques mois. La fabrication est officiellement suspendue mais il est possible de s'en procurer par internet.

Noms commercial

Dermalive®, Dermadeep®.

Aspect histopathologique

Les particules sont transparentes ou rosées, avec accentuation de la couleur en périphérie, polygonales, de forme et de taille variable (45—65 μm pour le Dermalive®, 80—110 μm pour le Dermadeep®) et non réfringentes. Elles se disposent sur un fond de collagène fibrillaire, rosâtre, pseudo-nécrotique (Fig. 9a—c). Elles peuvent prendre un aspect fendillé, jaune, et sembler calcifiées, ces images correspondant probablement à des particules anciennes (Fig. 9d). À la longue, elles induisent une fibrose qui prend un aspect diffus dans le derme et nodulaire dans l'hypoderme où les granulomes sont circonscrits par cette fibrose [1].

Hydrogel de polyacrylamide

Ce produit de comblement permanent est constitué par un gel de polyacrylamide.

Nom commercial

Aquamid®, Outline®, Interfall®, OutLine®, Royamid®, Formacryl®, Argiform®, Amazingel®, Bio-Formacryl®, Kosmogel®.

Aspect histopathologique

Il forme de vastes plages d'un matériel basophile non réfringent, microvacuolaire. On peut observer la présence de fibres conjonctives persistantes dans ces nappes (Fig. 10a—c) [1].

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 14/03/2023 par Société Française de Dermatologie (577230). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

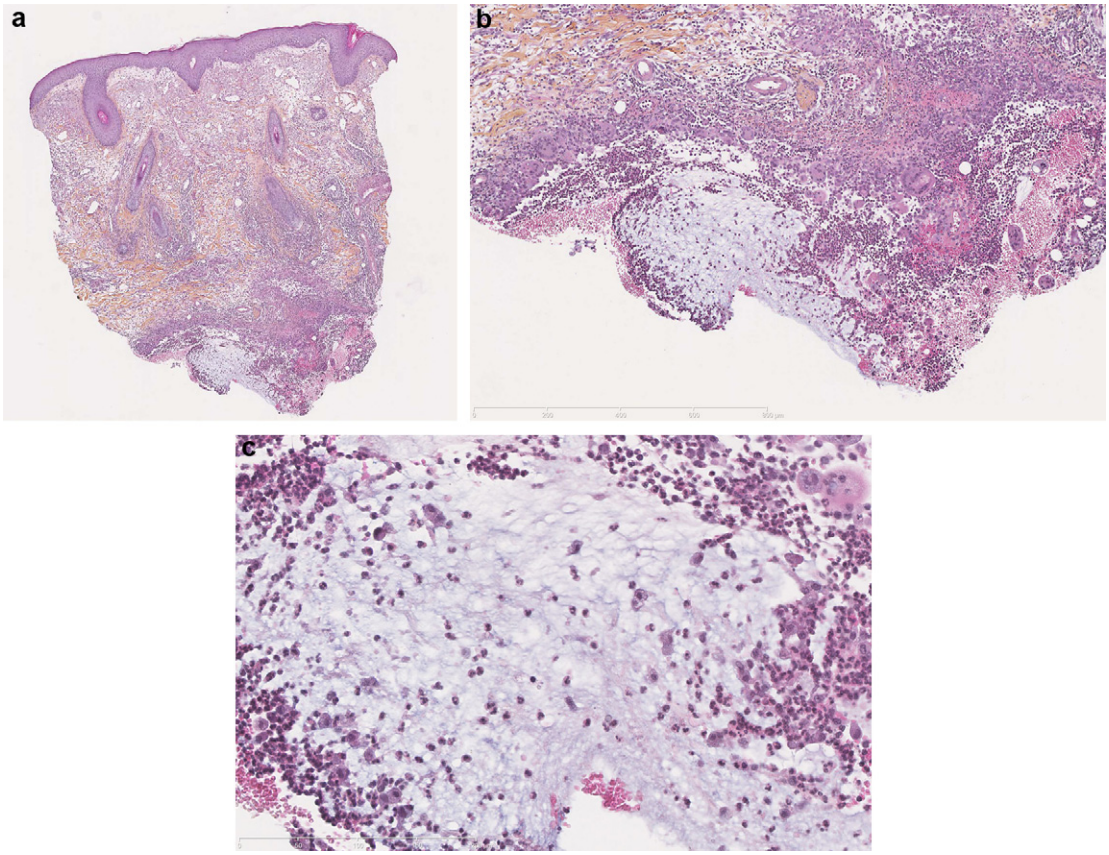

Figure 11. BioAlcamid®: a—c: flaques d'une substance basophile, d'aspect microgranuleux entourées par une réaction inflammatoire riche en polynucléaires; c: présence de nombreux polynucléaires en périphérie des flaques.

Polymère de polyalkylimide

Ce produit de comblement permanent est constitué d'un polymère de polyalkylimide. Sa fabrication est officiellement suspendue mais il est possible de s'en procurer par internet.

Nom commercial

BioAlcamid®.

Aspect histopathologique

La réaction inflammatoire se traduit par un infiltrat souvent riche en polynucléaires, avec également des cellules épithélioïdes et des cellules géantes, disposé autour d'un matériel basophile microgranuleux (Fig. 11a—c).

Diagnostic différentiel

Les dépôts d'AH, de gel de polyacrylamide et de polymère de polyalkylimide comportent des similitudes et il peut être

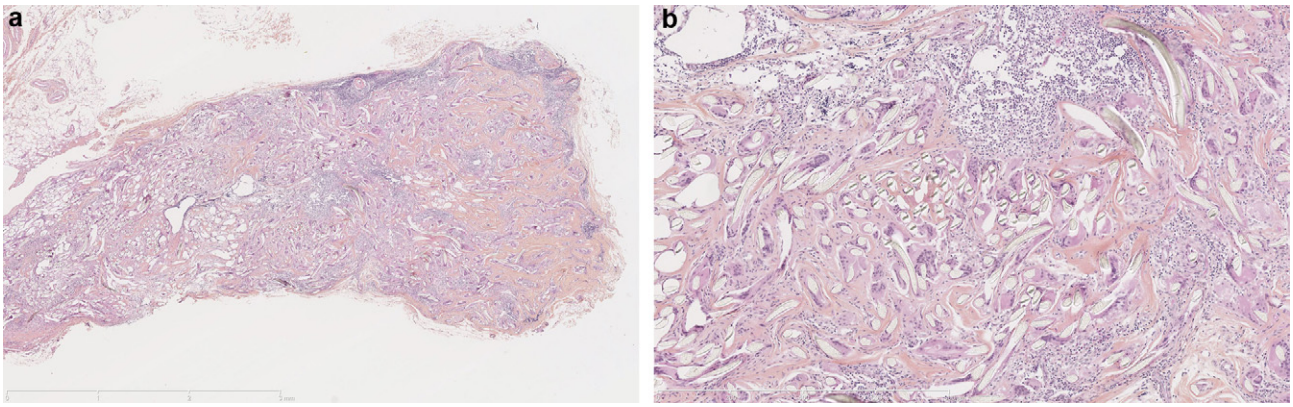

Figure 12. Goretex: a et b: structures fibrillaires au sein d'une réaction macrophagique riche en cellules géantes.

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 14/03/2023 par Société Française de Dermatologie (577230). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.

difficile de les distinguer. Les dépôts d'AH se présentent sous forme de flaques basophiles colorées par le Bleu alcian, avec une réaction inflammatoire en général modérée ; la réaction au polymère de polyalkylimide comporte volontiers des polynucléaires, les gels de polyacrylamide sont entourés par une réaction macrophagique souvent floride [1].

Polyvinylhydroxide dans un gel de polyacrylamide

Ce produit permanent est composé de microsphères de polyvinylhydroxide dans un gel de polyacrylamide. Il n'y a pas de réaction granulomateuse rapportée avec ce produit.

Nom commercial

Evolution®.

Aspect histopathologique

Il s'agit de microsphères dont la taille est proche mais moins homogène que l'Artecoll®. Elles sont rosées, prenant la coloration de PAS avec une intensité variable [8].

Goretex

Cet implant est un composé de polytetrafluoroéthylène, se présentant sous forme de fils de calibre variable.

Noms commercial

Gore-Tex®, SoftForm®.

Aspect histopathologique

Il s'agit de structures allongées, fibrillaires, de diamètre identique, translucides, réfringentes en lumière polarisée, correspondant aux fils de goretex (Fig. 12a et b).

Conclusion

L'apparition d'un granulome à corps étranger après injection d'un produit de comblement est un phénomène non surprenant, probablement fréquent, mais sans doute cliniquement latent dans la plupart des cas.

Sur les lésions nodulaires gênantes, le diagnostic clinique est difficile si les injections anciennes ont été oubliées ou non mentionnées, mais la biopsie décèle facilement qu'il s'agit d'un granulome à corps étranger et permet le plus souvent d'identifier le ou les produits responsables.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Remerciements aux confrères qui ont adressé des prélèvements ou fourni des informations :
- Paris : E. Arnaud, S. Auroy, M. Baspeyras, P. Bui, N. Dang, P. Diner, J.M. Faivre, N. de Goursac, C. Husson, A. Pons-Guiraud, A. Tchakérian, P. Trevidic F. Zazurka ;
- Genève : T. Lombardi, I. Masouyé, J. Samson.

Références

[1] Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmermann US, Kutzner H, Cerroni L. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. J Am Acad Dermatol 2011;64:1—34.
[2] Descamps V, Landry J, Frances C, Marinho E, Ratziu V, Chosidow O. Facial cosmetic filler injections as possible target for systemic sarcoidosis in patients treated with interferon for chronic hepatitis C: two cases. Dermatology 2008;217:81—4.
[3] Zimmermann US, Clerici TJ. The histological aspects of fillers complications. Semin Cutan Med Surg 2004;23:241—50.
[4] Lombardi T, Samson J, Plantier F, Husson C, Kuffer R. Orofacial granulomas after injection of cosmetic fillers. Histopathologic and clinical study of 11 cases. J Oral Pathol Med 2004;33:115—20.
[5] Massone C, Horn M, Kerl H, Ambros-Rudolph CM, Brunasso AMG, Cerroni L. Foreign body granuloma due to Matridex injection for cosmetic purposes. Am J Dermatopathol 2009;31:197—9.
[6] Moulonguet I, de Goursac C, Plantier F. Granulomatous reaction after injection of a new resorbable filler Novabel. Am J Dermatopathol 2011;33:710—1.
[7] Moulonguet I, Arnaud E, Bui P, Plantier F. Foreign body reaction to Radiesse: 2 cases. Am J Dermatopathol 2013, http://dx.doi.org/10.1097/DAD.0b013e3182732324.
[8] Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. Aesthetic Plast Surg 2003;27:354—66.

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 14/03/2023 par Société Française de Dermatologie (577230). Il est interdit et illégal de diffuser ce document.