

Evaluation de l'efficacité de la pratique de la mésothérapie à visée thérapeutique

Caroline Barry
Bruno Falissard

Avec l'expertise critique de Bernard Bannwarth et Emmanuel Oger

09/06/2010

Evaluation de l'efficacité de la pratique de la mésothérapie à visée thérapeutique

Revue de la littérature médicale scientifique et de la littérature destinée aux professionnels

RESUME

La mésothérapie est une technique qui consiste à injecter de faibles doses de médicaments dans la peau. Ses indications sont pour l'essentiel le traitement de la douleur (rhumatologie, pathologies liées à la pratique du sport, pathologies rachidiennes) ainsi qu'une constellation de troubles allant du traitement des acouphènes à celui du zona en passant par les infections ORL à répétition. Ce traitement est utilisé également en médecine esthétique, le présent document ne traite pas de ce dernier usage.

La mésothérapie aurait été inventée en France dans les années 1950. Son enseignement n'a été proposé en France qu'à partir de 1989 et surtout 2002, et ce dans le cadre d'un diplôme inter-universitaire réservé à des médecins ou à des étudiants en médecine de 3^{ème} cycle. La Classification commune des actes médicaux décrit dans son corpus depuis 2005 la séance de mésothérapie à visée antalgique. Cet acte n'est pas pris en charge par l'Assurance maladie.

Les travaux scientifiques évaluant la mésothérapie sont rares. Plusieurs articles (issus d'observations récoltées dans divers pays aux pratiques hétérogènes) relatent la survenue d'effets indésirables. Le risque d'infection locale apparaît au premier plan, mais il n'est pas seul : allergies, toxicité directe des produits injectés, passage systémique (dans la circulation générale) ont également été évoqués. En ce qui concerne l'efficacité de la mésothérapie, une seule étude est méthodologiquement acceptable ; elle a été réalisée dans la tendinopathie calcifiante symptomatique de la coiffe des rotateurs. L'essai est positif (mésothérapie supérieure au bras contrôle), mais pas totalement conclusif, en

particulier parce que deux traitements (mésothérapie et phonophorèse) étaient administrés simultanément.

Il est infiniment regrettable qu'une pratique aussi répandue soit si mal étudiée. Toute thérapeutique devrait bénéficier d'études visant : 1/ à étayer son mécanisme d'action ; 2/ à garantir sa sécurité ; 3/ à prouver son efficacité. Or à ce jour, pour la mésothérapie, aucun de ces points n'est acquis, ni même abordé avec le sérieux qu'il mérite (c'est-à-dire réalisé avec une méthodologie rigoureuse conduisant à publication dans une revue internationale à comité de lecture). Or ces études sont possibles, comme le prouve l'essai mentionné dans le paragraphe précédent. Qui plus est, seuls des médecins spécialement formés devraient être réellement autorisés à pratiquer de tels actes. Au total, il est impossible de dire à partir de données factuelles si le rapport bénéfice/risque de la mésothérapie est favorable. Les risques existent. Ils doivent être encadrés. Le bénéfice n'est pas prouvé. Il n'est cependant pas impossible, tout au moins dans certaines indications et avec certains produits.

Abréviations :

AMME : Association Médecine et Mésothérapie Esthétique

DHD : Dermo Hypo Dermique

EVA : Echelle Visuelle Analogique

IDP : Intra Dermique Profond

IDS : Intra Dermique Superficielle

IED : Intra Epi Dermique

SFM : Société Française de Mésothérapie

SOMMAIRE

RESUME	2
SOMMAIRE	4
EVALUATIONS EN SANTE	5
GENERALITES SUR LA MESOTHERAPIE	6
DEFINITIONS	6
HISTORIQUE	6
INDICATIONS	8
MATERIEL ET TECHNIQUES D'INJECTION.....	9
MESOTHERAPIE EN FRANCE, ET DANS LE MONDE.....	13
THEORIES SUR LES MODES D' ACTIONS PRESUMES	14
REVUE DE LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE.....	17
METHODOLOGIE.....	17
DESCRIPTION DE LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE IDENTIFIEE	17
DESCRIPTION ET RESULTATS DES ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS.....	18
DESCRIPTION DES ESSAIS CLINIQUES NON CONTROLES	28
LITTERATURE FOURNIE PAR LE PRESIDENT DE LA SFM.....	30
ETUDES COMPARATIVES	30
ETUDES OBSERVATIONELLES ET ETUDES DE CAS	34
PROTOCOLES.....	37
AUTRES DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION INTRA OU TRANS DERMIQUE.....	38
EFFETS INDESIRABLES	41
BIBLIOGRAPHIE	46
ANNEXES	48
RAPPORT DES EXPERTS	54
CONCLUSION	59

EVALUATIONS EN SANTE

L'objectif cette revue est de fournir une évaluation de l'efficacité de la pratique de la mésothérapie à visée thérapeutique.

L'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques médicamenteuses repose, dans les pays industrialisés, sur une méthodologie maintenant bien balisée.

Les premières phases sont précliniques : études *in vitro* réalisées par exemple sur des modèles cellulaires, études réalisées chez l'animal. L'objectif est d'essayer de cerner au moins approximativement les effets positifs et délétères du produit étudié ainsi que d'étayer les mécanismes biologiques expliquant ces mêmes effets.

Les phases suivantes sont traditionnellement qualifiées de cliniques. Les premières expérimentations chez l'humain se font en général chez le sujet sain. L'objectif est en particulier d'étudier les relations existant entre les quantités de produit prises par le sujet et celles que l'on retrouve ensuite dans son sang. L'objectif est aussi d'observer les effets du produit étudié, au fur et à mesure que les posologies prises augmentent. Viennent ensuite les essais comparatifs, randomisés (l'administration du produit ou de son comparateur est déterminée par tirage au sort), dans la mesure du possible ou du souhaitable en double-aveugle, parfois contre un placebo. Ces essais apportent des éléments factuels susceptibles de répondre de façon objective à la question cruciale : est-ce que oui ou non le produit étudié à une efficacité supérieure au produit auquel il a été comparé ? Ces essais sont parfois critiqués pour leur caractère académique et leur difficulté de mise en œuvre. Ils n'en sont pas moins incontournables aujourd'hui, car eux seuls permettent de dégager des conclusions tranchées, susceptibles de résister au flot de louanges ou de critiques inévitables qui entoure la sortie de tout nouveau produit de santé. C'est à l'issue de ces études que les autorités de santé décideront si le nouveau produit doit être mis sur le marché ou non.

La dernière phase relève davantage de la santé publique. Efficacité « en vie réelle », dans le contexte spécifique du soin en France. Plan de gestion des risques et pharmacovigilance dans le but de déceler la survenue d'événements indésirables graves mais rares, qui auraient pu de ce fait échapper à l'analyse pourtant affûtée des données des études cliniques.

Nous allons lire dans les pages qui suivent une synthèse des informations relatives à l'efficacité et à la sécurité de la mésothérapie. Ces informations seront tirées soit de la littérature médicale scientifique nationale et internationale soit de la littérature spécialisée destinée aux professionnels. Ce corpus sera ensuite analysé et critiqué par deux experts spécialisés dans l'évaluation du médicament. Le document se terminera ensuite par une conclusion.

DEFINITIONS

La mésothérapie est une technique qui consiste à injecter de faibles doses de médicaments dans la peau, à l'aide d'une aiguille de 4 à 13 mm de long au plus près de la lésion, soit manuellement ou assistée d'un pistolet injecteur électronique. C'est en 1958 que le terme « mésothérapie » est proposé par le Dr Pistor car, pour l'auteur, sa thérapeutique n'apparaissait active que sur les dérivés du mésoderme « l'action sur les tissus originaires du mésoderme est tellement importante que ces traitements mériteraient le nom global de mésothérapie ».

Sur le site de la société Française de Mésothérapie (SFM), la mésothérapie est définie comme une allopathie injectable par voies intradermique et sous-cutanée, superficielle, loco-régionale, polyvalente et micro-dosée. Les indications proposées vont de la tendinite ou la lombalgie à l'asthme, la migraine ou l'alopécie.

Le postulat thérapeutique de la mésothérapie vise à rapprocher le lieu de la délivrance de la thérapeutique du lieu où s'exprime la pathologie, pour une plus grande efficacité et pour éviter ainsi des effets secondaires systémiques. La mésothérapie ne fait donc pas référence à un traitement particulier mais décrit une technique d'administration du médicament. Comme nous le verrons dans les chapitres suivants, les techniques d'injection, les profondeurs d'injection et les produits injectés varient énormément. Il existe même une technique de mésothérapie dite « sèche » correspondant à des Multi-punctures superficielles effectuées sans la présence du médicament. A contrario, toute multi-injection intradermique ou sous-cutanée ne procède pas de la mésothérapie. Par ailleurs, l'AMME (l'Association Médecine et Mésothérapie Esthétique) précise sur son site que la mésothérapie n'utilise que des produits injectables ayant une AMM d'injection. « Ce n'est pas le cas des techniques utilisant la Lécithine de soja ou la Phosphatidyl choline qui sont strictement contraires à la réglementation et à notre charte AMME ».

HISTORIQUE

(Site de la Société Française de Mésothérapie et (Le Coz 2004))

C'est en **1952** que le docteur Michel Pistor, est amené à traiter un patient pour une crise d'asthme par de la procaine en intraveineuse. Ce traitement n'aura que peu d'effet sur la pathologie de départ, mais il

s'ensuit une amélioration passagère de son audition. Le Dr Pistor poursuit le traitement mais en injectant entre 3 et 5 mm de profondeur de faibles doses de procaine autour de l'oreille.

De **1953** à **1958** M Lebel met au point une aiguille creuse de 3 mm de longueur. Pistor et Lebel expérimentent l'injection locale de mélanges médicamenteux dans de nombreuses indications.

1958 : Le nom de mésothérapie est proposé dans la Presse médicale.

1964 : Création de la société française de mésothérapie à Paris.

1976 : Première consultation hospitalière (à Necker) et premier congrès international de mésothérapie.

1980 : Création sous l'égide de la Société Française de Mésothérapie du premier CERM (Cercles d'Etudes et de Recherches en Mésothérapie) dont le rôle est de diffuser la technique dans toutes les régions de France.

1981 : Ouverture de la première consultation de mésothérapie dans un service traitant des sportifs de haut niveau (à l'Institut National des Sports à Paris). Cette implication dans le sport de haut niveau semble déterminante pour la reconnaissance future de la mésothérapie.

1983 : Création de la Société Internationale de Mésothérapie.

En **1987** : La mésothérapie est reconnue par l'Académie de Médecine comme « une méthode thérapeutique qui se propose d'utiliser les propriétés du tissu dermique pour obtenir, avec des faibles doses de substances actives, une action pharmacocinétique et pharmacodynamique particulière » (Baylon 1987)

1989 : Premier diplôme d'université de mésothérapie à la faculté de Marseille.

2001 : l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé), ayant été saisie par la Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés pour évaluer l'efficacité et la sécurité des actes médicaux en vue de leur inscription à la future Classification commune des actes médicaux, rend un avis favorable pour la séance d'injection intradermique de substances à visée anesthésique et / ou antalgique.

2002 : Mise en place du diplôme inter-universitaire de mésothérapie (DIU).

2003 : Le Conseil National de l'Ordre des Médecins a validé le diplôme, permettant ainsi aux seuls titulaires du DIU de faire état de leur diplôme sur leur plaque et ordonnances.

2005 : Publication de la Classification commune des actes médicaux décrivant - sans prise en charge par l'Assurance maladie - la séance de mésothérapie à visée antalgique.

INDICATIONS

Les indications apparaissant sur le site de la Société française de mésothérapie sont larges incluant non seulement le traitement de la douleur mais aussi les migraines, l'insuffisance veineuse, des infections ORL à répétition (Tableau 1)

Tableau 1 : indications apparaissant sur le site de la SFM

Douleur	Médecine générale
<p>Traumatologie du sport</p> <ul style="list-style-type: none"> • tendinopathies • entorses • contractures, élongations, claquages • périostites • périméniscites • ostéochondroses • fractures de fatigue • algodystrophie <p>Rhumatologie</p> <ul style="list-style-type: none"> • conflit sous acromiaux • pathologies arthrosiques • maladie de Dupuytren • syndrome du canal carpien • maladie de Morton <p>Pathologies rachidiennes</p> <ul style="list-style-type: none"> • lumbago, torticolis, dorsalgo • NCB, sciatalgies, cruralgies • lombalgies communes • cervicalgies communes • dorsalgies communes 	<ul style="list-style-type: none"> • migraines, céphalées • acouphènes • vertiges • insuffisance veineuse • artérites des membres inférieurs • maladie de Raynaud • presbytie • stress • colopathies fonctionnelles • infections ORL à répétition • infections uro-génitales à répétition • acné, eczéma • zona • sevrage tabagique

Par ailleurs, les applications de la mésothérapie à visée esthétique occupent une grande place : cellulite (mésodissolution), mésolift, alopécie, rides, cicatrices fibreuses...

MATERIEL ET TECHNIQUES D'INJECTION

Les aiguilles sont de 4 mm, 6 mm ou 13 mm de longueur et de 0,3 à 0,4 mm de diamètre. Ces aiguilles sont introduites plus ou moins verticalement en fonction de la profondeur d'injection souhaitée. L'injection peut être « manuelle » avec seringues et aiguilles mais aussi « assistée » à l'aide d'un pistolet injecteur. Cet appareil permet de réaliser un grand nombre d'injections sous-cutanées et de choisir la profondeur d'injection et la quantité de produit injecté grâce à une automatisation du temps d'injection et du réglage de la pression d'injection. Il existe 4 fabricants – la Société Techdent qui propose les pistolets entièrement mécanique (MTC) ou électronique (DHN) – Médical Innovation qui propose les pistolets Pistor - la société Biophymed qui propose un appareil électropneumatique (U225) fonctionnant à l'air comprimé généré par un compresseur, et où la seringue est désolidarisé de l'aiguille - La société Mesalyse qui propose aussi un système électropneumatique composé d'une console, d'un compresseur et d'un injecteur (Mesalyse). Y sont associés des Kits contenant notamment une mire stérile à usage unique.

Figure 1 : Photos de différents pistolets injecteurs



Les solutions injectées contiennent des produits utilisés en médecine générale, disponibles en pharmacie : décontracturants, antidouleurs, anti-œdémateux, anti-inflammatoires, vasodilatateurs, calcitonines, poly-vitamines (Tableau 2), jamais de corticoïdes. Les ingrédients sont sélectionnés et mixés dans un cocktail (Tableau 3) avant injection. Seuls les injectables disposants d'une Autorisation de Mise sur le Marché française peuvent être utilisés. Mais ces produits sont souvent utilisés hors indications AMM. Selon la SFM et l'AMME (l'Association Médecine et Mésothérapie Esthétique), le mélange injecté ne doit pas contenir plus de 3 produits. Le choix des composants et de leurs proportions semble le plus souvent basé sur l'expérience du médecin plutôt que sur des données expérimentales.

Tableau 2 : Exemple de produits utilisés en mésothérapie en France (Le Coz 2004 ; supports de cours du DIU). Ce tableau n'a pour but d'être exhaustif mais vise à montrer la diversité des produits employés.

Principe Actif	Nom commercial	Classement pharmaco-thérapeutique VIDAL (http://www.vidal.fr/fiches-medicaments)
Acide acétylsalicylique	Aspegic	Antalgique/antipyrétique
Acide edetique (EDTA)	Chelatron	Antidote : intoxication aiguë par les digitaliques
Amitriptyline, Clomipramine chlorhydrate	Laroxyl, Anafranil	Algies neuropathiques / Antidépresseurs imipraminiques
Arnica montana	Arnica montana 4DH	Homéopathie
Buflomédil, Pentoxifylline, piriédil	Fonzylane, Torental, Trivastal	Vasodilatateur et anti-ischémique
Caféine Citrate	Citrate de Caféine	Analeptique respiratoire
Calcitonine synthétique de saumon, calcitonine humaine de synthèse	Cadens, Miacalcic Cibacalcine	Ostéoporose / Traitement de la maladie de Paget
Chlorpromazine	Largactil	Neuroleptique / Prémédication anesthésique
Clonazépam	Rivotril	Antiépileptique : benzodiazépine /Neurologie
Dexchlorpheniramine	Polaramine	Antihistaminique anticholinergique
Diazépam, Midazolam	Valium, Hypnovel	Antiépileptique / Anxiolytique / Prémédication anesthésique
Dihydroergocristine mésilate + raubasine	Iskedyl	Vasodilatateur périphérique
Dihydroergotamine	Dihydroergotamine	Antimigraineux : traitement de la crise
Etamsylate	Dicynone	Hémostatique
Hydroxyzine dichlorhydrate	Atarax	Anxiolytique
Lidocaïne, Procaïne	Mesocaïne, Procaïne chlorhydrate lavoisier	Anesthésie loco-régionale
Phloroglucinol hydrate	Spasfon	Antispasmodique

Pidolate de Magnésium	Mag 2	Solution pour perfusion : éléments minéraux : magnésium
Piracétam	Nootroptyl – Gabacet	Myoclonie : antispastiques
Piroxicam, Ketoprofène, Diclophenac, Tenoxicam	Feldène, Profénid, Voltarène, Tilcotil	Anti-inflammatoire non stéroïdien / Rhumatologie / Antalgique
Propranolol	Avlocardyl	Antiarythmique : groupe II : bêtabloquant
Prostigmine	Néostigmine méthylsulfate	Antimyasthénique : anticholinestérasique
Thiocolchicoside	Miorel	Myorelaxant
Vitamines (Poly)	Becozyme	Association de vitamines B
Vitamines B1	Bevitine	Vitamine B1 ou thiamine
Vitamines H, Dexpanthénol	Biotine, Bepanthène	Trophique : cheveux, ongles

Tableau 3 : Exemples de Formulations (Bonnet, Laurens et al. 2008)

Pathologie	Formulation	Rythme des séances
Acné	Lidocaïne, pidolate de magnésium, Vitamine C, Soluvit ® +- en mésovaccination vaccin antigrippal	J1, J7, J15 puis tous les 15 jours
Acouphène	Si tension musculaire lidocaïne, thiocolchicoside, piroxicam. Si trouble circulatoire : lidocaïne, pentoxifylline, vitamine C, vitamine E	J1, J7, J14, renouvelable si besoin.
Alopécie	Lidocaïne, pentoxifylline, vitamine B5, vitamine H	1 séance par semaine pendant 5 semaines, puis une séance tous les 15 jours 5 séances
Artérite des membres inférieurs	Lidocaïne, pentoxifylline	J1, J7, J14, J30 ou J45 puis une fois par mois.
Asthme	Mélange « Mesovaccination » : Lidocaïne, pidolate de magnésium, Vitamine C, vaccin antigrippal et en mélange « mésostress » : Lidocaïne, pidolate de magnésium, amitriptyline	-
Colopathie fonctionnelle	Mélange principal : Lidocaïne, pidolate de magnésium, phloroglucinol et en mélange complémentaire sur terrain stressé : Lidocaïne, pidolate de magnésium, amitriptyline	J1, J7, J14, J28 et à la demande
Immunité faible-mésos vaccination	Lidocaïne, pidolate de magnésium, vitamine C, vaccin antigrippal (0,3 cc)	Avant l'hiver, deux séances à 15 jours puis rappel au printemps.
Insomnie	Lidocaïne, pidolate de magnésium, amitriptyline	J1, J7, J14, J28 et à la demande
Lombalgie abarticulaire	Mélange principal : lidocaïne, piroxicam, calcitonine	J1, J8, J15 pour la

ou arthrosique, Lombosciatique	et en mélange complémentaire : lidocaïne + thiocolchicoside	lombalgie et J1, J5, J10 pour la lombosciatique.
Syndrome du canal carpien	Mélange principal : Pentoxifylline, complexe vitaminique, calcitonine et en mélange complémentaire : lidocaïne + thiocolchicoside	J1, J8, J15, J30, J45, J60
Tendinopathies (exemple du supraspinatus)	Mélange principal : lidocaïne, piroxicam, calcitonine et en mélange complémentaire : lidocaïne + thiocolchicoside	J1, J8, J15
zona	Mélange « immunisant » : Lidocaïne, pidolate de magnésium, Vitamine C, vaccin antigrippal Mélange « antalgique » : Lidocaïne, calcitonine, Vitamine C	J1, J3, J7

La peau est constituée de l'épiderme (de la surface à 1 mm de profondeur), du derme superficiel (de 1 à 2 mm), du derme profond (de 2 à 4 mm) et de l'hypoderme (de 4 à 10 mm et plus). Chaque couche de la peau peut être utilisée en mésothérapie, selon différentes techniques et différents auteurs (Figure 2). Perrin (Perrin 2008) expose dans son enseignement au DIU de la faculté de médecine de la Salpêtrière, six techniques majeures (Tableau 4). La profondeur ciblée varie de 0,5 à 13 mm en fonction de la technique employée. Souvent les techniques superficielles (épidermique ou nappage IDS) sont associées à des techniques plus profondes (IDP et DHD). Ainsi, selon l'indication, la séance de mésothérapie peut impliquer jusqu'à plusieurs centaines d'injections administrées de l'épiderme à l'hypoderme. De même le nombre de séances de mésothérapie est très variable. Pour les maladies aiguës, telles que les blessures sportives, trois à quatre séances semblent généralement réalisées. Pour les conditions chroniques tel que l'artérite des membres inférieurs, il est recommandé des injections de maintien effectuées tous les mois.

Figure 2 : Coupe schématique de la peau (Perrin 2008)

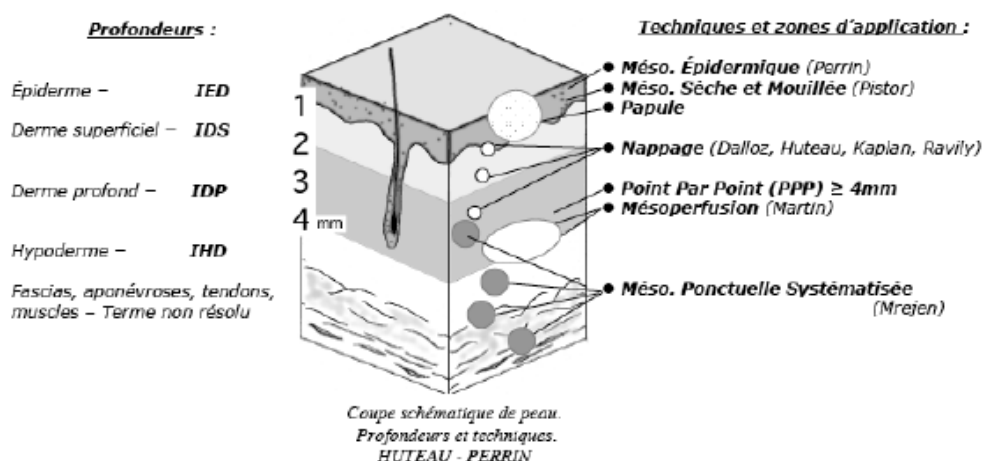


Tableau 4 : Les différentes techniques d'injections en mésothérapie (Le Coz 2004; Perrin 2008)

Technique	Injection	Technique
Mésothérapie Epidermique (Perrin)	Intra Epi Dermique (IED)	L'aiguille (de 13 mm) est posée sur la peau avec un angle de 15°, biseau dirigé vers le haut. On réalise sur la peau des lignes plus ou moins serrées en poussant régulièrement sur le piston pour libérer un peu de mélange.
Mésothérapie sèche ou mouillée (Pistor)	Intra Dermique Superficielle (IDS)	Multiponctures superficielles sans injection. Le praticien pique la peau à raison d'une dizaine de ponctures par seconde espacées de 2 à 4 mm et ne laissant pas traîner la peau entre ponctures. - Sèche : effectuées sans la présence du médicament - Mouillée : eu travers du médicament préalablement disposé sur la peau
Papule (Pistor)	IDS	Injection de produit au niveau de la basale qui provoque un décollement dit "gaufrage" entre l'épiderme et le derme superficiel. En une ou plusieurs fois sur des sites anatomiques précis.
Nappage intradermique ou "gouttelette à gouttelette"	IDS et Intra Dermique Profond (IDP)	- Selon Ravily : réalisation de 2 à 4 injections par seconde, manuellement, espacées de 2 à 4 mm, en faisant pénétrer l'aiguille de 2 à 4 mm. - Selon Dalloz-Bourguignon : L'aiguille est promenée très rapidement sur la peau en provoquant à chaque picotage une minime pénétration dans l'épiderme entre 0,5 et 3mm. A chaque impact une gouttelette de produit est déposé sur la peau. La distance entre chaque impact est de 1 à 1,5 mm. De 150 à 1000 ponctures peuvent être réalisées.
Mésoperfusion (Martin)	Intra Hypo Dermique (IHD)	Injection entre 2 et 13 mm de profondeur, caractérisée par un temps d'injection court, de 1 à 5 secondes, suivi d'une pause plus longue de 10 à 50 secondes qui constitue la séquence d'injection.
Mésothérapie ponctuelle systématisée (Mrejen)	Dermo Hypo Dermique (DHD)	Injections de substances allopathiques micro-dosées (1/10 de la dose de la voie générale) en des points fixes, "constants et reproductibles". "On pique, on injecte, on retire l'aiguille". L'injection se fait en projection orthogonale des zones douloureuses retrouvées à l'examen clinique.

MESOTHERAPIE EN FRANCE, ET DANS LE MONDE

En France, seuls des médecins peuvent légalement pratiquer la mésothérapie. Celle-ci fait maintenant partie de la classification commune des actes médicaux (Code ANLB003, libellé Séance de mésothérapie à visée antalgique) mais elle n'est pas encore tarifée. En revanche, si un acte de mésothérapie a lieu au décours d'une consultation conforme dans sa réalisation à l'article 15 des

dispositions générales de la NGAP, la facturation de cette consultation est légitime. Par ailleurs, le Conseil National de l'Ordre des Médecins a validé le diplôme inter universitaire de mésothérapie, permettant ainsi aux seuls titulaires du DIU de faire état de leur diplôme sur leurs plaques et ordonnances.

En 2008 La Société Française de Mésothérapie regroupait 880 médecins (1570 adhérents en 1990). En 2010-2011, le diplôme Inter Universitaire de mésothérapie sera enseigné dans les universités de Bordeaux II, Clermont-Ferrand, Dijon, Marseille, Paris VI, Rennes et Lyon 1. Le perfectionnement et l'enseignement hors DIU sont assurés par les 13 CERMs (Cercles d'Etudes et de Recherche en Mésothérapie). Emanations régionales de la SFM, ils assurent depuis 2008 l'Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) et la Formation Médicale Continue (FMC) en mésothérapie.

Il est difficile d'estimer le nombre de médecins pratiquant la mésothérapie. Selon le Baromètre santé médecins/pharmaciens 2003 INPES, issu d'une enquête réalisée auprès de 2 057 médecins généralistes exerçant en mode libéral, la mésothérapie concerne plus d'un tiers des praticiens. Par ailleurs, le chiffre de 15 000 à 20 000 médecins pratiquant la mésothérapie est souvent annoncé (http://www.quid.fr/2007/Medecine/Therapeutiques_Diverses/2., (Rotunda and Kolodney 2006)) Ce chiffre impliquerait que la majorité des médecins pratiquant la mésothérapie n'ont pas suivi le DIU.

La Société Internationale de Mésothérapie (<http://www.simeso.org/>) compte en 2009, une vingtaine de sociétés nationales principalement Européennes (Allemagne, Autriche, Belgique, Espagne, France, Portugal, Suisse, Angleterre, Grèce, Italie, Turquie et Russie) mais aussi Algérienne, Tunisienne, Israélienne, Libanaise, Argentine, Brésilienne, Colombienne, Mexicaine et Vénézuélienne. L'introduction de la mésothérapie aux Etats Unis semble récente (Rotunda and Kolodney 2006). Elle est créditée au Dr. Lionel Bisson qui a diffusé la mésothérapie aux USA en 2002 après avoir étudié en France avec le Dr. Le Coz. En 2004 plus de 200 médecins américains seraient venus en France pour apprendre cette technique. Cependant, l'exploitation de la mésothérapie aux Etats Unis et en Amérique du Sud semble être uniquement focalisée sur ses applications esthétiques qui deviennent de plus en plus populaires. De nombreux «centres de remise en forme et les «spas médicaux» ont adopté la mésothérapie comme nouveau traitement contre la cellulite, le surpoids et le photo-vieillessement. Au niveau mondial, la mésothérapie semble désormais plus couramment employée pour ses applications esthétiques que pour ses applications traditionnelles.

THEORIES SUR LES MODES D' ACTIONS PRESUMES

Les mécanismes présumés de la mésothérapie relèvent de nombreuses hypothèses et théories qui ont évolué depuis le début de son utilisation. Nous présentons dans ce chapitre quelques unes de ces théories retrouvées dans des documents récents (livres et documents d'enseignements) écrits par des

mésothérapeutes français à destination des professionnels. Ces théories parfois contradictoires sont présentées du point de vue de leur auteur.

La mésothérapie aurait un double effet : un effet réflexe du à la griffure ou à la poncture et un effet pharmacologique du à l'action des médicaments.

- Action de l'aiguille : (piqûre ou griffure selon la technique)

Dans son livre « traité de mésothérapie » (Le Coz 2004), Le Coz envisage un mode d'action local, régional et central : 1) La pénétration de l'aiguille favorise une vasodilatation locale, une action réflexe qui diminuerait la production des prostaglandines. 2) La piqûre de l'aiguille met en action des mécanismes de « gate control ». Les influx nociceptifs, normalement conduits par des fibres de petit calibre A delta et C, pourraient être neutralisés au niveau de l'inter neurone médullaire par une stimulation des fibres A-beta, entraînés par la piqûre 3) L'aiguille aurait aussi une action centrale grâce à une réaction bénéfique et de courte durée qui mettrait en jeu le circuit médullaire, sans libération démontrée de neuromédiateurs.

L'auteur conclut cependant que certains de ces mécanismes correspondent davantage à un mode d'action acuponctural et « qu'en mésothérapie, le produit est primordial ».

- Action du produit :

Sur une pathologie superficielle : Le médicament est disposé au plus près de l'organe cible. C'est l'idée maîtresse de l'invention de la mésothérapie et cela reste l'idée fondamentale des mésothérapeutes. Le Coz propose une action locale et locorégionale : « Sur une lésion superficielle, il paraît logique de penser que le produit injecté (un A.I.N.S. ou un vasodilatateur par exemple) puisse avoir une action directe ». Le produit injecté pourrait aussi descendre plus en profondeur (sous la peau, dans les tissus sous-cutanés et musculaires, ostéo-articulaires proches de la superficie) par voie vasculaire ou/et par diffusion dans le liquide interstitiel et avoir alors une action pharmacologique au niveau de l'organe ciblé. La voie interstitielle, nommée troisième circulation par rapport à la voie sanguine ou lymphatique serait selon cet auteur la voie spécifique de la mésothérapie.

Sur des structures plus profondes : Pour expliquer que la technique mésothérapique puisse améliorer des pathologies dont l'organe cible se situe en profondeur, Pistor proposait : « tout se passe comme s'il existait une projection des différentes localisations internes ainsi que des différents organes sur la peau, dessinant sur elle une véritable carte anatomique du corps ; on peut considérer la peau comme étant une véritable structure plane de nos organes profonds ». Lorsqu'il y a souffrance, à la fois l'organe profond et la peau se modifient. Les modifications cutanées sont appelées cellulopathies (Perrin 2008). Cliniquement cette cellulopathie se définit par une souffrance du tissu cutané, voire sous-cutané, caractérisée par des modifications cliniques : épaissement ou aspect en creux, manque de souplesse,

aspect d'adhésion au plan profond, épiderme sèche, sec ou transpiration excessive, infiltration oedémateuse [...]. Les informations circulent dans le sens profondeur-peau et dans le sens peau-profondeur. Par exemple un organe profond spasmé (le rein au cours d'une colique néphrétique) exprime sa souffrance par une cellulopathie de la fosse rénale, du flanc et de la fosse iliaque et une douleur rénale. Si le spasme viscéral est levé chimiquement par un anti-inflammatoire administré per os ou en perfusion, la cellulopathie disparaît. De même, l'injection par voie mésothérapique de l'anti-inflammatoire lève le spasme viscéral et fait disparaître la cellulopathie.

Par action générale : Les injections intradermiques vont diffuser par voie sanguine mais avec une pharmacocinétique tout à fait différente (effet réservoir du derme) (Le Coz 2004). L'effet pharmacologique étant plus lent pour les techniques de surface (Bonnet, Laurens et al. 2008) et plus rapide pour les techniques plus profondes.

Différentes interprétations du mode d'action déterminent les applications thérapeutiques.

- La théorie des axes vasculaires (Le Coz 2004) : La mésothérapie agit de façon préférentielle en stimulant la microcirculation. Il s'ensuit que dans la majeure partie des cas, une pathologie d'un membre peut être traitée en injectant des produits vasodilatateurs le long de l'axe artériel.
- La théorie des 4 unités de compétence (Perrin 2008) : La mésothérapie prendrait en compte les divers éléments anatomo-physiologiques du tissu cutané très riche en terminaisons nerveuses (Unité de compétence nerveuse), en vaisseaux capillaires, artériels et veineux (Unité de compétence vasculaire), en médiateurs immunitaires (Unité de compétence immunitaire), le tout étant « baigné » par le liquide interstitiel (Unité de compétence fondamentale). Dalloz Bourguignon a proposé une codification de la mésothérapie selon cette théorie. Toute pathologie a été analysée sous l'angle de la perturbation des unités et une médication vient corriger chacune d'elle. Cette règle détermine aussi la profondeur d'injection.
- Une troisième hypothèse fondée sur une théorie énergétique est proposée par Ballesteros (vu dans Lecoq 2004) où la mésothérapie vise le rééquilibrage nerveux et électromagnétique.
- La mésothérapie ponctuelle systématisée (Mrejen, vu dans Lecoq 2004). Tout acte thérapeutique doit être précédé d'une exploration cutanée spécifique à la recherche d'une sémiologie cutanée objective et systématisée en rapport avec des souffrances de structure profonde. Une souffrance somatique étant représentée au niveau de la peau par une zone palpable douloureuse reproductible, ces zones sont celles qu'il faut choisir pour appliquer une technique mésothérapique ponctuelle. Il propose une cartographie cutanée des souffrances rachidiennes et viscérales.

METHODOLOGIE

Nous avons interrogé la base de données MEDLINE, via le moteur de recherche PUBMED jusqu'au 1er avril 2009. Cette base de données est la base de référence pour les travaux de recherche d'audience internationale dans le domaine biomédical. L'interrogation se compose de la requête : mesotherapy [All Fields]. La liste a été ensuite complétée par une interrogation du registre central Cochrane des essais contrôlés (The Cochrane Central Register of Controlled Trials database). Les articles pertinents ont été récupérés du fonds documentaire de l'INIST/CNRS.

Les études cliniques contenues dans les articles sélectionnées, ont toutes été rapportées dans la suite du chapitre, quelque soit la qualité de l'étude en question (contrôlées ou non, en aveugle ou en ouvert...), sans restriction de langue à la condition qu'un résumé en Anglais ou en Français soit disponible via pubmed et/ou l'INIST. Dans un deuxième temps, les conclusions de ces articles ont été critiquées en fonction des forces/biais méthodologiques des études.

Par souci d'exhaustivité, et compte tenu du fait que la littérature médicale scientifique internationale impose des critères d'excellence décourageant nombre de cliniciens pourtant soucieux d'évaluer leurs pratiques, nous avons étendu notre sélection à la littérature publiée dans les réseaux spécialisés. Pour cela nous avons ajouté à notre recherche les livres récents (moins de 5 ans) à destination des professionnels. Le Docteur Laurens, président de la Société Française de Mésothérapie et de la Société Internationale de Mésothérapie a été interviewé et nous a transmis les documents de son choix. Ces documents se composent d'articles publiés dans la revue de la société Française de Mésothérapie, de conférences présentées lors de congrès de mésothérapie, de supports de cours du DIU et d'articles en en préparation. Les données issues de ces documents sont présentées chapitre 4.

DESCRIPTION DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE IDENTIFIEE

La recherche sur Medline a identifié 77 articles sur la mésothérapie. Les dates de publication s'étalent entre 1976 et 2009 mais 60 % des articles datent de moins de 5 ans (voir listes données en Annexe).

La majorité des articles sont d'origine Européenne. 21 articles ont été écrits en France (la quasi totalité dans la presse nationale), et seulement trois ont moins de 10 ans. 10 articles ont été écrits en

Italie, cinq en Belgique, trois en Espagne, deux en Turquie, un au Portugal et un en Suisse. 19 articles ont été écrits aux Etats-Unis, tous publiés entre 2004 et 2009 de même que les sept écrits en Amérique du Sud (Brésil, Colombie, Pérou, Venezuela, Argentine). Parmi les articles dont au moins un résumé est accessible en Anglais ou en Français, 38 articles rapportent des effets indésirables de la mésothérapie ; 16 articles ou revues sont focalisés sur la mésothérapie à visée Esthétique (dont tous les articles écrits aux Etats Unis ou en Amérique du Sud) et seulement six contiennent des données d'efficacité sur la mésothérapie à visée thérapeutique.

La recherche sur Cochrane révèle huit études cliniques : deux sur la mésothérapie à visée esthétique et six sur la mésothérapie à visée thérapeutique. Parmi ces dernières, deux avaient déjà été obtenus sur pubmed, (Menkes, Laoussadi et al. 1990; Monticone, Barbarino et al. 2004), une étude datant de 1987 et a été publiée uniquement en italien sans résumé accessible (Zamboni AM 1987), trois fournissent des données supplémentaires d'efficacité (Florio, R. et al. 1999; Parrini, Bergamaschi et al. 2002; Moretti, Lanzisera et al. 2005)..

Au final, on obtient donc 9 articles contenant des données d'efficacité sur la mésothérapie à visée thérapeutique :

- six essais cliniques contrôlés (études en ouvert, simple ou double aveugle) (Menkes, Laoussadi et al. 1990; Florio, R. et al. 1999; Parrini, Bergamaschi et al. 2002; Monticone, Barbarino et al. 2004; Moretti, Lanzisera et al. 2005; Cacchio, De Blasis et al. 2009).
- trois études non contrôlées et études de cas (Einholtz, Maudet et al. 1990; Soncini and Costantino 1998; Hsu, Hsu et al. 2008).

Ces articles décrivent l'efficacité de la mésothérapie dans le traitement des tendinites (Menkes, Laoussadi et al. 1990; Soncini and Costantino 1998; Moretti, Lanzisera et al. 2005; Cacchio, De Blasis et al. 2009), des lombalgies (Monticone, Barbarino et al. 2004), des lombosciatiques (Parrini, Bergamaschi et al. 2002), des séquelles de traumatismes cervicaux (Florio, R. et al. 1999), en stomatologie (Einholtz, Maudet et al. 1990) et en médecine reproductive (Hsu, Hsu et al. 2008).

DESCRIPTION ET RESULTATS DES ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS

Les six essais cliniques contrôlés sont détaillés tableau 4. Un article est publié en Français (Menkes, Laoussadi et al. 1990), un en italien (Parrini, Bergamaschi et al. 2002), quatre en anglais (Florio, R. et al. 1999; Monticone, Barbarino et al. 2004; Moretti, Lanzisera et al. 2005; Cacchio, De Blasis et al. 2009). Ces essais ont des méthodologies très disparates. Le nombre de sujets inclus est en général faible mais varie de 22 à 123.

Trois études comparent en double aveugle la mésothérapie à un placebo (Menkes, Laoussadi et al. 1990; Parrini, Bergamaschi et al. 2002; Cacchio, De Blasis et al. 2009). Les méthodes de placebo incluent l'injection de sérum physiologique à la place du produit actif ou la simple piqûre sans injection de produit. Dans une de ces études (Parrini, Bergamaschi et al. 2002) les patients des deux bras de l'essai suivent en parallèle une thérapie standard (non spécifiée). Dans l'essai de Cacchio et al, l'administration du produit actif ne se fait pas uniquement pas mésothérapie.

Les trois autres études sont en ouvert et comparent deux traitements actifs. Parmi celles-ci une étude compare la mésothérapie à un traitement par kinésithérapie (Florio, R. et al. 1999). Une autre étude (Moretti, Lanzisera et al. 2005) vise à évaluer l'efficacité de l'ozonothérapie, la mésothérapie servant de groupe contrôle. La dernière étude (Monticone, Barbarino et al. 2004) compare un traitement complexe, dont la mésothérapie n'est que la toute première étape, versus une thérapie au laser Hélium-Néon.

La comparaison des résultats de ces essais s'avère délicate. Outre la méthodologie, ces études divergent par de nombreux points pouvant influencer sur l'efficacité de la mésothérapie :

- Pathologies traitées : différentes tendinites, lombalgies, lombosciatiques....
- Critères d'évaluations : mesures fonctionnelles, appréciation du traitement par le patient ou le médecin, bilan postural, mesures radiographiques... Cependant, elles contiennent toutes (à l'exception de (Florio, R. et al. 1999)) un critère évaluant l'efficacité de la mésothérapie comme traitement de la douleur via une autoévaluation sur une échelle visuelle analogique.
- Cocktails injectés : majoritairement à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (diclofénac (Menkes, Laoussadi et al. 1990), ketorolac, kétoprofène, acide acétylsalicylique (Parrini, Bergamaschi et al. 2002), non spécifié). L'étude la plus récente (Cacchio, De Blasis et al. 2009) injecte du disodium EDTA.
- Durée de traitement : administration sur deux à quatre semaines, à raison d'une à cinq séances par semaine, pour un total de trois à huit séances. Les techniques d'injection sont rarement détaillées.
- Temps d'évaluation des critères : immédiatement après la séance de mésothérapie à 1 an après.

Tableau 4 : Méthodologie des essais comparés :

	Menkès 1990
Méthodes	Randomisé Double aveugle : Patients et médecins évaluateurs en aveugle. Médecin effectuant la mésothérapie informé. Design : 3 bras (comparaison à un placebo) Article en Français référencé dans Pubmed

Participants	<p>3 x 20 sujets</p> <p>Diagnostic : tendinite des membres supérieurs ou inférieurs (épaule, coude, main, moyen fessier, genou, pied)</p> <p>Suivi : 21 jours</p> <p>7 patients ont interrompu l'essai (3 dans le bras diclofénac, 1 dans le bras placebo, 3 dans le bras mésothérapie sèche).</p>
Interventions	<p>1) mésothérapie : avec du diclofénac 1ml + sérum physiologique 1 ml</p> <p>2) mésothérapie : avec du sérum physiologique</p> <p>3) mésothérapie : simple piqûre (mésothérapie sèche)</p> <p>Dans chaque bras : 3 séances à une semaine d'intervalle</p>
Critères	<p>Appréciation globale du traitement par le malade à la fin du traitement sur une échelle à 4 niveaux</p> <p>Appréciation de l'effet global du traitement par le médecin</p> <p>A J0, J7, J14, J21 : Auto-évaluation de la douleur à l'aide d'une EVA et Cotation à l'aide d'une échelle verbale à 4 niveaux de la douleur au repos, en mouvement, nocturne, des points de pression douloureuse et de la gêne fonctionnelle</p> <p>Tolérance</p>
Mésothérapie	<p>Injection locale (épaule coude ou moyen fessier) au pistolet de diclofénac dilué dans du sérum physiologique.</p>

Parrini 2002

Méthodes	<p>Randomisé</p> <p>En aveugle (Simple ou double ?)</p> <p>Design : 2 bras (comparaison à un placebo)</p> <p>Article en Italien non référencé dans Pubmed</p>
Participants	<p>2 x 22 sujets</p> <p>Diagnostic : patients hospitalisés à a polyclinique San Donato (Milan) pour une lombo- sciatique aiguë non compressive</p> <p>Suivi et perdus de vue : ?</p>
Interventions	<p>En plus du traitement classique, les patients ont reçu un cycle de mésothérapie administrant :</p> <p>1) de l'acide acétylsalicylique</p> <p>2) du sérum physiologique</p>
Critères	<p>Auto-évaluation de la douleur sur une EVA.</p> <p>Mesuré avant traitement et 4 heures après.</p> <p>Le traitement est considéré comme « en réussite » lorsque la douleur post traitement est ressentie à moins de 3/5 de celle mesurée avant la thérapie. Tous les autres cas sont considérés en échec.</p>
Mésothérapie	<p>Technique non détaillée.</p>

Cacchio 2009

Méthodes	<p>Randomisé</p> <p>Double aveugle : Patients et médecins évaluateurs en aveugle. Manipulateur informé.</p>
----------	---

	<p>Design : 2 bras (comparaison à un placebo) Lieu : Italie, article en Anglais référencé dans Pubmed</p>
Participants	<p>2 x 40 sujets Diagnostic : tendinite calcifiée de l'épaule (calcifications homogènes avec ou sans des bordures bien définies ou calcifications de structure hétérogènes avec un contour net), détectée sur une radiographie standardisée. Patients avec une douleur évaluée sur une échelle visuelle analogique au moins égale à 4 au moment de l'évaluation, des symptômes persistant depuis plus de 6 mois, et en échec à des traitements conservatifs (anti-inflammatoires, ultrasons et exercices, thérapie laser et exercices, acupuncture et injection de stéroïdes). Suivi : 1 an 7 non évalués à 1 an dans le bras contrôle</p>
Interventions	<p>Trois semaines de traitement : 1) Disodium EDTA administré par mésothérapie (une séance par semaine) et phonophorèse (5 fois par semaine) 2) Procédure identique mais ni la solution injectée, ni le gel "aquasonic" ne contiennent d'EDTA. Le générateur est éteint.</p>
Critères	<p>Amélioration du bilan fonctionnel (Augmentation de 30 points dans le score de Constant et Murley) et une diminution de la douleur (de 3 points sur une échelle Visuelle Analogique). Mesures à l'inclusion, une semaine après le traitement et à la fin de l'année de suivi. Disparition des calcifications mesurées radiographiquement une semaine après la fin du traitement. Tolérance (examen clinique, analyse de sang hématologie/chimie, analyse d'urine)</p>
Mésothérapie	<p>Injection locale d'1ml de disodium EDTA, 1 ml de procaine 1%, 1 ml d'eau injectable.</p>

Moretti 2005

Méthodes	<p>Randomisé En ouvert Design : 2 bras (la mésothérapie sert ici de traitement de référence) Article publié dans une revue Italienne non référencée dans Pubmed (accessible en Anglais)</p>
Participants	<p>83 sujets (ozonothérapie) + 40 sujets (mésothérapie) Diagnostic : tendinopathies du sus-épineux ou du long biceps avec une douleur mesurée sur une échelle Visuelle Analogique ≥ 7 Suivi et perdus de vue : ?</p>
Interventions	<p>1) Injection d'O2-O3 deux fois par semaine dans la région péri-articulaire au point de douleur maximum pour un total de 6 infiltrations. 2) Mésothérapie anti-inflammatoire deux fois par semaine au site douloureux pour un total de 10 séances</p>
Critères	<p>La diminution de la douleur estimée sur une EVA mesurée en début et à la fin du traitement.</p>

Effets indésirables

Mésothérapie Injections d'un cocktail kétoprofène (1 ml), bétaméthasone (1 ml) et lidocaïne (1 ml) dilué dans une solution saline, avec une aiguille de 30G.

Monticone 2004

Méthodes	Randomisé En ouvert Design : 2 bras (comparaison à un traitement de référence) Lieu : Italie
Participants	2 x 11 sujets Diagnostic : lombalgies aiguës ou subaiguës avec des signes de syndrome de l'articulation sacro-iliaque Suivi : 1 an Aucun perdu de vue
Interventions	1) thérapie de stabilisation (mésothérapie et port d'une gaine sacro-iliaque puis exercices de stabilisation) ciblant directement la dysfonction sacro-iliaque 2) "soin traditionnel symptomatique" par 10 séances de thérapie au laser Hélium-Néon. Séances de thérapie laser sur un total de 2 semaines versus 8 séances de mésothérapie sur 4 semaines suivis par 2 séances de rééducation. Il était de plus conseillé à ces patients de continuer ces exercices chaque jour durant l'année de suivi.
Critères	Mesure de la douleur via une Echelle Visuelle Analogique tests de dysfonction sacro-iliaque (tests de reproduction de la douleur et tests de mobilité sacro-iliaque). Mesures à l'inclusion, à la fin du traitement puis 12 mois après le traitement Effets indésirables non relevés
Mésothérapie	Injection locale de AINS (non spécifié) via des aiguilles de type Luer 27 G 0,4x4mm

Florio 1999

Méthodes	Randomisé En ouvert Design : 2 bras (comparaison à un traitement de référence) Lieu : Italie. Article non référencé dans Medline.
Participants	50 sujets Diagnostic : Vertiges et pertes d'équilibre subséquents à un traumatisme en flexion-extension Suivi et perdus de vue : ?
Interventions	Relaxant musculaire pendant 15 jours (mésilate de pridinol 8 mg par jour) pendant 15 jours. Avec en parallèle : 1) 12 séances de kinésithérapie passive (électrothérapie antalgique et thérmothérapie endogène) 2) 6 séances de mésothérapie (injection d'un cocktail ketorolac + Xylocaïne).

Critères Rétablissement, examen clinique postural, mesures stabilométriques
Mesuré à la fin du traitement.

Mésothérapie Injection d'un cocktail ketorolac 30 mg + Xylocaïne 2%

DESCRIPTION DES ESSAIS : MESOTHERAPIE VERSUS PLACEBO

« **Essai contrôlé du diclofénac injectable en mésothérapie dans le traitement des tendinites** » (Menkes, Laoussadi et al. 1990). Il s'agit d'une étude française randomisée et en double aveugle. L'article référencé dans Medline, est publié dans « Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires ». Trois groupes de 20 patients consultant pour une tendinite des membres supérieurs ou inférieurs ont été traités soit par mésothérapie avec du diclofénac injectable (Voltarène®), soit par mésothérapie avec du sérum physiologique, ou par la simple piqûre au pistolet. Les critères d'évaluation consistaient en l'appréciation globale du traitement par le malade à la fin des trois semaines de traitement (critère principal), par le médecin ainsi que des autoévaluations de la douleur et de la gêne fonctionnelle. Les résultats du traitement ont été jugés bons à excellents par les patients dans respectivement 47%, 42% et 47% des cas, sans différence significative entre les groupes. De même, aucune différence significative n'apparaît entre les traitements sur les critères secondaires. Le médecin a jugé l'efficacité bonne ou excellente pour 71% de patients du groupe traité par diclofénac, 53% dans le groupe sérum physiologique ou 42% du groupe mésothérapie sèche (pvalue =0,16). L'évaluation de la douleur et de la gêne fonctionnelle mesurées par le malade montrent une amélioration significative (test non donné) à la fin du traitement par rapport au bilan d'inclusion mais la différence d'un groupe à l'autre n'est toujours pas significative. Les auteurs en concluent que l'amélioration est uniquement corrélée avec le facteur temps dans les trois groupes de traitement et que leur étude ne permet pas de démontrer l'efficacité d'un anti-inflammatoire non stéroïdien par mésothérapie.

« **Controlled study of acetylsalicylic acid efficacy by mesotherapy in lumbo-sciatic pain** ». (Parrini, Bergamaschi et al. 2002). L'objectif de cette étude randomisée était d'estimer l'efficacité de la mésothérapie dans le traitement des syndromes douloureux lombo-sciatiques. L'article est en Italien et n'est pas référencé dans Medline, les informations recueillies ici sont basées sur le résumé en Anglais disponible dans la base de donnée Cochrane. 44 patients hospitalisés à la polyclinique San Donato (Milan) pour une lombo-sciatique aiguë non compressive ont été randomisés en 2 groupes. En plus de la thérapie standard, un groupe a reçu un cycle de mésothérapie avec administration d'acide acétylsalicylique, l'autre groupe un cycle de mésothérapie avec administration d'un placebo (sérum physiologique). Le critère de jugement reposait sur une autoévaluation de l'intensité de la douleur mesurée sur une échelle visuelle analogique (EVA) mesurée 4 heures après la fin de chaque cycle de mésothérapie. Le traitement est considéré « en réussite » lorsque la douleur post traitement est ressentie à moins de 3/5 de celle mesurée avant la thérapie, tous les autres cas sont considérés en échec. La

différence de résultat entre les deux groupes s'est avérée statistiquement significative uniquement après la première administration et ne l'est plus après les cycles de mésothérapie subséquents.

« **Effectiveness of treatment of calcific tendinitis of the shoulder by disodium EDTA** » (Cacchio, De Blasis et al. 2009). Cette étude très récente est publiée en Anglais dans une revue internationale à impact factor (7.677). Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle évaluant l'efficacité de l'administration d'EDTA dans le traitement des tendinites calcifiantes de l'épaule. Le disodium EDTA, un acide aminé synthétique, lie les ions métalliques ou minéraux divalents et trivalents. Il est utilisé dans la prise en charge des cas d'empoisonnements aigus par les métaux lourds par administration intraveineuse. Le rationnel de son utilisation dans le traitement des tendinites calcifiées s'appuie sur ses propriétés de chélation ; le disodium EDTA ayant une affinité plus faible pour le sodium que le calcium, il échangerait ses ions sodium pour un ion calcium. Les critères d'inclusion des patients consistaient en une tendinite calcifiée de l'épaule vérifiée radiographiquement, ayant des symptômes persistant depuis plus de 6 mois, et en échec à des traitements conservatifs (anti-inflammatoires, ultrasons et exercices, thérapie laser et exercices, acupuncture et injection de stéroïdes).

80 patients ont été randomisés vers un groupe traitement (40 patients) ou vers un groupe contrôle. Le disodium EDTA a été administré pendant 3 semaines par mésothérapie (une administration par semaine, d'une injection mésothérapique avec 1 ml de disodium EDTA 1 ml de procaïne 1% et 3 ml d'eau injectable) et phonophorèse (15 minutes d'ultrasons en mode pulsé de fréquence 1 MHz administrés en utilisant un gel à 15% d'EDTA 5 fois par semaine). Le groupe placebo recevait un traitement apparemment identique, mais ni le cocktail mésothérapique ni le gel de phonophorèse ne contenait d'EDTA et le générateur d'ultrasons n'était pas en marche. Le critère principal évaluait la douleur et le niveau fonctionnel avant et après traitement puis à la fin de l'année de suivi. Le niveau fonctionnel est estimé par le Score de Constant et Murley (CMS) qui correspond à une somme de deux composantes, l'une subjective (sur 35 points) et l'autre objective (sur 65 points dont 25 points pour la force musculaire de l'épaule, évaluée avec un dynamomètre électronique). La douleur est auto-évaluée sur une EVA horizontale de 10 cm (0 absence de douleur à 10 la pire douleur jamais eu). Le critère secondaire était la disparition complète des calcifications une semaine après la fin du traitement. La tolérance au traitement a été évaluée via un examen clinique et des analyses sanguines (hématologie/chimie) et analyses d'urine. L'essai est en double aveugle, patients, médecins et radiologues évaluateurs n'étaient pas informés du traitement reçu.

Le groupe traité a montré une amélioration statistiquement significative des scores SMC et EVA aussi bien une semaine après traitement qu'à la fin de l'année de suivi alors qu'aucune différence statistiquement significative n'est observée dans le groupe contrôle. L'analyse statistique montre un effet traitement et un effet temps – traitement significatifs sur les scores SMC. Les calcifications ont complètement disparu chez 62.5% des patients du groupe traité et partiellement chez 22.5%. Les calcifications ont disparu partiellement chez 15% des patients du groupe contrôle, et aucun patient ne montre de disparition totale. Aucun effet secondaire n'a été enregistré et les résultats des examens

cliniques et biologiques n'ont révélé aucun signe de toxicité systémique due à l'administration d'EDTA. Les auteurs concluent que l'utilisation de disodium EDTA pour le traitement des tendinites calcifiées de l'épaule est sans danger et efficace, amenant une réduction importante de la douleur, une amélioration du fonctionnement de l'épaule, et la disparition des calcifications après 4 semaines, sans effets secondaires.

ESSAI RANDOMISE EN OUVERT : MESOTHERAPIE VERSUS UN AUTRE TRAITEMENT

“O₂-O₃ therapy in tendinopathies and entrapment syndromes” (Moretti, Lanzisera et al. 2005). L'article est accessible en Anglais mais dans une revue non indexée dans Medline « Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia ». Cet essai clinique compare les résultats obtenus après administration d'Ozone-Oxygène (O₂-O₃) et ceux d'une mésothérapie anti-inflammatoire sur les douleurs de l'épaule. Les patients recrutés souffraient de tendinopathies du sus-épineux ou du long biceps avec une douleur mesurée sur une EVA ≥ 7 . Le traitement O₂-O₃ consistait en des infiltrations d'Ozone-Oxygène injectées une à deux fois par semaine au point de douleur maximum dans la région péri-articulaire ou intra-articulaire en cas d'arthropathie dégénérative. Le traitement mésothérapique en injections avec un cocktail kétoprofène, bétaméthasone et lidocaïne. Les critères de jugement étaient la diminution de la douleur à la fin du traitement estimée sur une EVA. Les patients ont été randomisés en 2 groupes, 83 traités par O₂-O₃ et 40 par mésothérapie. Les patients traités par O₂-O₃ montrent une amélioration statistiquement meilleure avec une réduction sur l'EVA d'une valeur initiale moyenne de 9,4 à une valeur finale de 2,9 alors que la douleur des patients du groupe mésothérapie décroît d'une valeur initiale moyenne de 9 à une valeur finale de 6. Les tests statistiques ne sont pas décrits. Les auteurs ont ensuite classifié les résultats en terme de réduction de la douleur en « excellent » (Réduction $> 90\%$), « bonne » (entre 70 et 90%), « satisfaisante » (entre 40 et 70%) et « mauvaise » ($< 40\%$). Parmi le groupe traité par ozonothérapie, la réduction de la douleur est jugée excellente chez 4,8% des patients, bonne chez 56,63% des patients et satisfaisante chez 30,1% des patients. Parmi le groupe mésothérapie, il n'y a aucune réduction de la douleur jugée excellente, mais seulement bonne (20%) et satisfaisante (50%). Des effets indésirables ne sont notifiés par les auteurs que chez les patients traités par mésothérapie (douleur au site d'injection, réactions allergiques et récurrence de la douleur quelques heures après le traitement).

“Symptomatic efficacy of stabilizing treatment versus laser therapy for sub-acute low back pain with positive tests for sacroiliac dysfunction: a randomised clinical controlled trial with 1 year follow-up”. (Monticone, Barbarino et al. 2004) L'article est publié en Anglais et indexé dans Medline.

L'objectif de cette étude Italienne est de vérifier chez des patients avec des lombalgies aiguës ou subaiguës et des signes de syndrome de l'articulation sacro-iliaque, l'efficacité d'une thérapie de stabilisation ciblant directement la dysfonction sacro-iliaque (mésothérapie puis port d'une gaine sacro-iliaque et exercices de stabilisation et de rééducation posturale) versus un soin traditionnel

symptomatique par 2 semaines de thérapie au laser Hélium-Néon. 22 patients ont été inclus et randomisés; 11 en thérapie de stabilisation avec mésothérapie, 11 en thérapie laser. Cependant, les patients sont randomisés « en suivant le principe « pair/impair », le groupe parait prévisible et cela autorise l'existence d'un biais de sélection.

Les critères de l'étude incluait une mesure de la douleur via une EVA et des tests de dysfonction sacro-iliaque (tests de reproduction de la douleur et les tests de mobilité sacro-iliaque). Les analyses statistiques sont peu détaillées. Les auteurs rapportent une diminution de la douleur statistiquement plus importante dans le groupe stabilisation que ce soit la douleur au repos, au mouvement ou à l'auscultation (à la pression). De plus, à la fin du traitement ainsi qu'à la fin de l'année de suivi, les tests de diagnostic de dysfonction sacro-iliaque ont été négatifs chez les 11 patients du groupe stabilisation et positifs chez les 11 patients du groupe laser.

“The sequelae of cervical Whiplash injury. Static posturography for evaluating disability and the efficacy of rehabilitation (mesotherapy versus physiotherapy)” (Florio, R. et al. 1999)

Cet article, non indexé dans Medline, décrit une petite étude italienne. 50 patients présentant des vertiges et pertes d'équilibre subséquents à un traumatisme cervical en flexion-extension, ont été traités avec un relaxant musculaire pendant 15 jours (mésilate de pridinol 8 mg par jour). Ils sont randomisés soit vers 12 séances de kinésithérapie passive (électrothérapie antalgique et thermothérapie endogène), soit vers 6 séances de mésothérapie (injection d'un cocktail ketorolac 30 mg + Xylocaïne 2%). Les critères d'évaluations étaient basés sur un examen clinique postural et des mesures stabilométriques. 52% des patients de chaque groupe, ont déclaré se sentir mieux à la fin du traitement. Par contre, la comparaison avant/après traitement des données de posturographie n'est pas statistiquement significative. Aucune différence n'a été détectée entre les 2 groupes. Les auteurs concluent « qu'aucune des deux thérapies n'induit d'amélioration objective significative bien que les deux thérapies ont un effet subjectif positif. »

EVALUATION DES INTERVENTIONS

L'étude de Monticone n'offre aucune donnée d'évaluation sur la mésothérapie, les interventions thérapeutiques des deux bras différant par beaucoup d'autres points. Les patients du groupe contrôle reçoivent en tout et pour tout 10 séances de thérapie au laser Hélium-Néon pendant 2 semaines. Les patients du groupe « thérapie de stabilisation » commencent par recevoir 8 séances de mésothérapie à raison de deux par semaine. Pendant ce premier mois de traitement, ils doivent porter une gaine sacro-iliaque quotidiennement. Ensuite, ils effectuent 2 séances de rééducation pour apprendre des spécifiques de stabilisation de la ceinture pelvienne et recevoir une éducation posturale. Enfin, il était conseillé à ces patients de continuer ces exercices chaque jour durant l'année de suivi.

Sur les cinq essais contrôlés restants, trois ne démontrent aucune différence significative entre les groupes que ce soit sur l'évaluation de la douleur, du traitement ou sur les examens cliniques, et ceci que le bras comparateur soit un placebo (Menkes, Laoussadi et al. 1990) (Parrini, Bergamaschi et al. 2002) ou une autre intervention (Florio, R. et al. 1999). Cependant, vu les effectifs de ces essais de 20 à 25 patients par groupe, il est tout à fait possible que ce soit explicable par un manque de puissance.

Selon Moretti et al. , le traitement « O₂-O₃ » a été significativement plus efficace dans le soulagement des douleurs sans les effets indésirables produits chez les patients traités par mésothérapie (douleur au site d'injection, réactions allergiques et récurrence de la douleur quelques heures après le traitement). Cependant, la méthodologie de cet essai est très imprécise. Rien n'est décrit, ni la procédure de randomisation, ni les tests statistiques utilisés, ni les p-values obtenues. De plus, l'étude est en ouvert et le seul critère d'évaluation de l'efficacité des interventions est basé sur un critère subjectif (autoévaluation de la douleur). Sachant de plus que la prise en charge du malade est supérieure en temps dans le bras ozonothérapie, il est tout à fait possible que ce résultat soit surestimé.

Un seul essai montre un résultat significativement supérieur de l'injection mésothérapique d'un produit actif comparé à une injection placebo ou à un autre traitement. Cet essai se distingue des autres par de nombreux points en particuliers par sa qualité méthodologique et par le produit injecté (EDTA versus anti-inflammatoires).

La méthodologie de cette étude est bien décrite, (diagramme de flux, procédure de randomisation, calcul préalable du nombre de sujets nécessaires, critères principaux et secondaires bien définis, gestion des données manquantes...). Les patients sont bien suivis, aucun n'est perdu de vue à la fin du traitement mais sept sont exclus ensuite dans le bras contrôle pour avoir reçu des injections de corticoïde ou eu une intervention chirurgicale avant la fin de l'année de suivi. Par contre le nombre de patients est relativement faible et le double aveugle n'est pas entièrement respecté, étant donné que les médecins effectuant les mésothérapies connaissent la nature du traitement. Il y a donc des biais de suivi potentiels et l'effet placebo pourrait être modulé par hétérosuggestion (notamment sur la douleur). Par contre, l'évolution des calcifications ne devrait pas être sensible à l'hétérosuggestion, de plus leur mesure – radiographique - est de nature objective et reproductible. Or, la différence de résultats entre les deux groupes obtenus sur la disparition de ces calcifications est vraiment importante.

Des essais ultérieurs sont cependant nécessaires pour comparer l'efficacité de l'EDTA administré par mésothérapie+phonophorèse aux traitements usuels. Enfin et surtout, il n'est pas possible de distinguer l'impact de l'administration d'EDTA par mésothérapie versus phonophorèse dans la délivrance de l'EDTA et l'efficacité du traitement. La phonophorèse (sonophorèse) est fondée sur l'utilisation des ultrasons pour augmenter le passage de molécules thérapeutiques administrés par voie topique. Le mécanisme d'action n'est pas connu, mais impliquerait une modification des propriétés mécaniques et biochimiques de la couche cornée de l'épiderme. Cette technique a déjà été utilisée pour administrer des anesthésiques locaux, antibiotiques et anti-inflammatoires. Toutefois, un essai antérieur

d'administration d'EDTA par mésothérapie exclusivement (cf. description des essais cliniques non contrôlés, (Soncini and Costantino 1998)) montrait déjà des résultats manifestes sur la disparition des calcifications chez des patients atteints de tendinite de calcifiante de l'épaule.

Avant d'aborder les essais cliniques non contrôlés, il est intéressant de relever que dans l'étude de Menkès (Menkes, Laoussadi et al. 1990), les auteurs observent une amélioration significative de la douleur à la fin du traitement dans le bras placebo. Ils concluent à « un effet pique très important de la mésothérapie qui peut s'expliquer tant par l'action placebo que par la prise en charge du patient ». L'amélioration des symptômes du à l'effet placebo dans les syndromes douloureux a été abondamment étudié (Diederich and Goetz 2008). Des études par imagerie cérébrale (IRM, tomographie à émission de positrons) comparant les effets d'une analgésie induite par placebo ou par des opioïdes indiquent que les deux analgésies sont semblablement associées avec une activité du cerveau dans les régions nociceptives en particuliers le cortex cingulaire antérieur rostral (CCAr). Par ailleurs, l'amélioration des symptômes du au placebo semble d'autant plus importante que le traitement est invasif. Ainsi, une méta analyse (de Craen, Tijssen et al. 2000) sur 22 essais conclut que dans le traitement aigu de la migraine, les placebos sous-cutanés sont plus efficaces que les placébos par voie orale.

DESCRIPTION DES ESSAIS CLINIQUES NON CONTROLES

« **Use of NHA1 via mesotherapy in oral surgery** » (Einholtz, Maudet et al. 1990). Cette étude Française a été publiée dans "Actualités odonto-stomatologiques" qui a été indexé dans Medline jusqu'en 1991. Les auteurs décrivent une petite étude de cas en milieu hospitalier (clinique de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale de la Salpêtrière) où la mésothérapie a été utilisée en prévention des phénomènes inflammatoires (œdèmes, douleur) consécutifs aux interventions stomatologiques courantes. Chez dix patients, ils ont remplacé le traitement classique post-opératoire (Voltarène per os pendant 5 à 6 jours globalement 500 à 500 mg) par une séance unique en fin d'intervention de multi-micro-injections (variant de 35 à 75 mg de Voltarène) en mésothérapie dans la muqueuse. L'intensité de l'œdème post-opératoire et de la douleur lors des 5 jours post-opératoires ont été évaluées rétrospectivement via un interrogatoire du patient lors de la visite de contrôle à J+8 jours après l'intervention. Les auteurs estiment que, pour 9 patients sur les 10, la mésothérapie a donné des résultats tout à fait comparables sur l'œdème post-opératoire et un meilleur résultat sur les phénomènes douloureux. Ils concluent que la méthode est intéressante parce qu'elle est efficace avec de plus faibles doses d'AINH (environ 10 fois moins).

The treatment of pathologic calcification of shoulder tendons with E.D.T.A. bisodium salt by mesotherapy (Soncini and Costantino 1998). C'est l'étude princeps de l'utilisation de l'EDTA par

mésothérapie. L'article est en italien mais référencé dans Medline. 31 patients atteints de tendinite calcifiée ont été traités par 5 séances d'injection mésothérapique d'un cocktail de 0.4 cc de disodium EDTA à 20% et 1.6 cc de Lidocaïne 2%. Les patients présentaient à l'inclusion douleur, gêne fonctionnelle et des dépôts de calcifications vérifiées radiographiquement. Les auteurs rapportent la résorption complète de la douleur chez 29 des 31 patients (93.5%), et la disparition des calcifications (observée par radiographie) chez 25 patients (80%).

« **Intermittent vaginal injections of gonadotrophins for ovarian stimulation in IVF treatment** » (Hsu, Hsu et al. 2008) Cet Essai clinique réalisé à Taiwan évalue l'efficacité de l'injection mésothérapique de gonadotrophines sur la stimulation ovarienne. L'article est publié en Anglais et référencé dans Medline. La procédure classique à Taiwan implique des injections intramusculaires à l'hôpital requérant des visites répétées très contraignantes pour les patientes. Selon l'auteur, l'auto-injection par les patientes à la maison est culturellement non acceptée d'où la nécessité de développer des modes d'administration demandant moins de jours d'injections.

Les Injections de rhFSH (Hormone folliculostimulante humaine recombinante) ont été effectuées tous les 3 jours dans la muqueuse vaginale de 66 participantes recevant un traitement pour une Fécondation In Vitro (FIV) entre novembre 2004 et Aout 2006. Toutes les patientes recrutées avaient eu un échec préalable de FIV. La rh-FSH a été injectée en sous-cutané dans la paroi vaginale, la profondeur d'injection était de 1-2 mm dans l'épithélium. En moyenne la rhFSH était injectée à 20-30 sites d'injections dans la paroi vaginale de façon à être uniformément absorbée à travers la muqueuse. Les critères principaux de l'étude étaient le nombre d'ovocytes matures, le nombre d'embryons de bonne qualité et de grossesses menées à terme (≥ 37 semaines de gestation).

21 grossesses ont été menées à terme. En moyenne, 2,94 jours d'injection et 16,35 ampoules de rhFSH ont été nécessaires pour mener à bien un développement folliculaire approprié. Bien que moins d'ovocytes matures aient été récupérés (5.27 +/- 3.69), le nombre d'embryons de bonne qualité (3.05 +/- 1.95), le nombre d'embryons transférés (2.66 +/- 1.70) et le taux de grossesses par cycle commencé (37.9%), le taux d'implantation (25.5%) et de grossesses menées à terme (31.8%) ont été comparables avec les traitements par FIV conventionnels de cette clinique.

Les résultats de cette étude suggèrent que l'injection par mésothérapie dans l'épithélium de la muqueuse vaginale représente une voie d'administration opérante. De plus, ce cycle de traitement a impliqué moins d'injections et une dose totale inférieure que les traitements conventionnels déjà effectués par ces couples. Toutefois, des études randomisées doivent être menées pour comparer réellement les bénéfices de l'administration par mésothérapie aux méthodes d'injection conventionnelles.

EVALUATION DES INTERVENTIONS

L'évaluation d'une thérapeutique doit systématiquement être réalisée par comparaison avec un groupe contrôle, fût-il historique. Ces études doivent être considérées comme des études exploratoires, génératrices d'hypothèses à tester ultérieurement.

LITTÉRATURE FOURNIE PAR LE PRESIDENT DE LA SFM

Ces publications se composent d'articles publiés dans la revue de la société Française de Mésothérapie, de conférences présentées lors de congrès de mésothérapie et d'articles en en préparation. Elles décrivent trois études comparatives ouvertes dont deux randomisées, cinq études de cas et d'un protocole. Ces articles décrivent l'efficacité de la mésothérapie dans le traitement de pathologies très variées : dorsalgies post-opératoires, Syndrome Dououreux Myofascial Cervical, lombalgies aiguës, tendinites de la coiffe des rotateurs, tendinopathies calcifiante du supra-spinatus, douleurs post chirurgicale du cancer du sein, maladie pubienne, crampes. Le nombre de sujets inclus est en général faible mais varie de 12 à 104. Les mélanges injectés et les techniques d'injection sont bien détaillés.

ETUDES COMPARATIVES

ETUDE RANDOMISEE, OUVERTE, VERSUS « PAS DE TRAITEMENT »

Conférence présentée au 3^{ème} congrès de la Société Française de mésothérapie sur une étude effectuée à l'institut du cœur à la Pitié Salpêtrière. « **Enquête épidémiologique descriptive à propos des dorsalgies communes postopératoires en chirurgie cardiaque traitées par mésothérapie** » (Ghazouani, Makri et al. 2005). Des dorsalgies communes, centrées le plus souvent sur D6 - D7 peuvent être observées dans les suites opératoires de chirurgie cardiaque avec sternotomie. Cette étude randomisée, ouverte, a pour but d'évaluer l'efficacité de la mésothérapie en complément de protocoles d'analgésie conventionnelle, sur la douleur afin d'améliorer la qualité analgésique et de réduire la consommation de médicaments par voie générale tels que la morphine et le tramadol à l'origine d'effets indésirables.

Les patients sont recrutés au lendemain d'une chirurgie cardiaque avec sternotomie, avec ou sans circulation extracorporelle, à la condition qu'ils aient été extubés précocement. Ils reçoivent tous un traitement antalgique de référence (à J0 et J1 : Perfalgan intraveineux + si nécessaire morphine en sous cutanée et Acupan intraveineux ; puis Perfalgan et Tramadol per os) et une Kinésithérapie. 52 patients souffrant de dorsalgies ont été randomisés soit vers le groupe mésothérapie (27 patients) soit vers un

groupe contrôle ne recevant aucun traitement complémentaire (25 patients). La procédure de randomisation n'est pas décrite.

Le protocole de mésothérapie associe une injection hypodermique (MPS de Mrejen) et épidermique (IED de Perrin) et injecte en regard du segment rachidien en souffrance un mélange de Lidocaïne, Piroxicam et calcitonine de saumon. Les injections ont été effectuées le lendemain de l'opération, c'est à dire le jour d'apparition de la douleur dans cette étude. Les critères de jugement reposaient sur des évaluations de la douleur, de la mobilité du rachis dorsal, sur la consommation d'analgésiques et la tolérance.

La douleur initiale moyenne auto-évaluée sur une EVA est de 7/10 dans les deux groupes. Les réductions relatives du score à l'EVA sont respectivement à J1 et J3 post mésothérapie de 64% puis 82% versus 28% puis 53% dans le groupe contrôle. L'amélioration de la souffrance segmentaire du rachis à l'examen (pression digitale) est estimée bonne à J1 et J3 chez 67% des patients dans le groupe mésothérapie versus 12% puis 36% dans le groupe contrôle. Le pourcentage de patients avec une mobilité du rachidienne dorsale jugée bonne est de 70% puis 89% dans le groupe Mésothérapie versus 44% puis 48% dans le groupe contrôle. A J2 post mésothérapie, la consommation moyenne de morphine est de 1,3 g dans le groupe mésothérapie versus 13 g dans le groupe contrôle. Par ailleurs, le recours au topalgic a été nécessaire dans 3 cas dans le groupe mésothérapie versus 15 cas dans le groupe contrôle. 2 cas de vomissement ont été recensés dans le groupe mésothérapie versus 5 cas de vomissement et un cas de rétention urinaire dans le groupe contrôle. Enfin, 85% des patients se sont estimés satisfaits au terme de la prise en charge dans le groupe Mésothérapie versus 44% dans le groupe contrôle.

Aucun test statistique n'est donné. De plus, l'absence de placebo et d'aveugle n'octroient à cette étude qu'une valeur descriptive sans inférence possible.

ETUDE, RANDOMISEE, OUVERTE, VERSUS « UN TRAITEMENT ACTIF »

Article publié dans la revue de mésothérapie : « **Etude pluricentrique randomisée comparative du traitement de Travell intramusculaire versus la mésothérapie dans le syndrome douloureux myofascial cervical** » (Bram, Aurillac-Lavignolle et al. 2007). Le Syndrome Douloureux Myofascial Cervical (SDMC) est une affection douloureuse chronique attribuée à un dysfonctionnement neuromusculaire en rapport avec le raccourcissement permanent de fibres musculaires. Il se caractérise notamment par l'existence de « points-détente » au sein d'un cordon musculaire tendu, hypersensibles à la pression, déclenchant irradiation douloureuse et réaction de sursaut. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'intérêt de la mésothérapie comme traitement du SDMC sur le plan de la douleur et de ses répercussions sur la qualité de vie (auto-évaluée sur l'Indice de Douleur et d'Incapacité Cervicale). Les autres critères d'évaluations sont la douleur à la palpation et la douleur à l'étirement musculaire lors de la mobilisation du cou, la tolérance et la prise médicamenteuse. Cette étude randomisée, ouverte, compare la mésothérapie à un traitement par injections Intramusculaires sur 104 patients issus d'une population

de médecine générale. Mais le type d'étude n'est pas clairement précisée (non-infériorité, d'équivalence ou de supériorité).

Les critères d'inclusion reposent sur une douleur cervicale postérieure, évoluant depuis 1 à 3 mois ou récidivante, répondant aux critères diagnostiques du SDM pour les muscles postérieurs du cou, le trapèze, l'élévateur de la scapula, les scalènes et le splénius du cou. L'étude s'est déroulée chez 27 médecins investigateurs. Deux séances de traitement étaient effectuées à J1 et J7. Le groupe « Injection IM » recevait des injections intramusculaires de 0,5 ml de lidocaïne 1% aux points détente avec un maximum de 6 infiltrations par séance. Le traitement « mésothérapie » associait :

- des injections intradermiques profonds par la technique du point par point dans les points détente, de 0,1 ml d'un mélange lidocaïne 1% (Mesocaïne® 50 mg/ml : 2 ml), piroxicam (Zofora ® 20 mg/ml : 2 ml),
- des injections intradermiques superficielles en nappage d'un mélange lidocaïne 1% (Mesocaïne® 50 mg/ml : 2 ml), buflomédil (Fonzylane ® 50 mg/ml : 2 ml),

La randomisation n'est pas centralisée, elle est effectuée chez chaque investigateur qui pour chaque patient inclus « tire au sort » entre deux enveloppes qu'il a préparées. 64 patients sont ainsi attribués au groupe mésothérapie et 40 au groupe « Injection IM ». Les scores à l'inclusion de chaque groupe ne sont pas fournis.

L'Indice de Douleur et d'Incapacité Cervicale (INDIC) explore l'intensité de la douleur et ses interactions avec différents aspects de la vie du patient. Les auteurs observent une amélioration significative de J1 à J7 et de J7 à J15 dans le groupe mésothérapie (-29,1 points à J15) et dans le groupe Travell (-25,3 points à J15). Par contre, cette amélioration n'est pas significativement différente entre les deux groupes. De même, l'amélioration des douleurs à la palpation et à la mobilisation cervicale n'est pas significativement différente entre les deux groupes. Le nombre moyen de comprimés de paracétamol pris sur 15 jours est significativement supérieur dans le groupe « Injection IM ». Les complications ont été mineures, sans différence significative entre les groupes. Les auteurs concluent que la mésothérapie est aussi efficace que le traitement de référence de Travell et qu'il n'est donc pas utile de piquer profondément. Cependant, cette conclusion de non infériorité n'est pas étayée par une méthodologie statistique adaptée. De plus, la procédure équivoque de randomisation et l'absence d'aveugle ouvrent un potentiel important de biais.

ETUDE NON RANDOMISEE

Article publié dans la revue de mésothérapie : « **Analyse comparative du traitement du syndrome de la jonction thoraco-lombaire par mésothérapie versus traitement manuel** » (Percebois and Delmer 2008). Cette étude multicentrique compare l'efficacité de la mésothérapie et de l'ostéopathie sur la douleur (auto évaluée sur une EVA) et son retentissement sur la qualité de vie (échelle de QUEBEC). L'auto-questionnaire de Quebec est spécifique de la lombalgie et évalue les limitations fonctionnelles liées à la douleur sur différents domaines d'activité physiques du quotidien.

L'essai inclut 24 patients consultant pour une lombalgie aiguë sur 3 centres hospitaliers. Ils présentaient un syndrome de la charnière thoraco-lombaire typique, un examen clinique complet et des clichés de la charnière thoraco-lombaire ayant permis d'éliminer toute autre étiologie. Ces patients avaient suivi au préalable un traitement médical per os, associant antalgiques et anti-inflammatoires et/ou myorelaxants, sans efficacité. Chaque patient a bénéficié d'une prise en charge ostéopathique ou mésothérapique à raison d'une séance par semaine pendant 3 semaines. Les manipulations vertébrales utilisés dans le groupe ostéopathie étaient « la rotation à cheval, la manœuvre en contre-appui épigastrique, le déroulé dorsal ou encore en décubitus dorsal en cyphose ou lordose ». Le protocole de mésothérapie utilisé associait une technique en dermo-hypodermique avec de la xylocaïne 1% (2 cc), du thiocolchicoside (Miorel® 2 cc) et du kétoprofène (Profenid® 0,5 cc) et une technique épidermique sur les zones cellulalgiques avec un mélange de Pidolate de Magnésium (MAG 2®) et de Miorel®. 12 patients ont été traités par mésothérapie et 12 par ostéopathie, mais la constitution des groupes n'était pas randomisée « du fait de la contre-indication de certains patients à tel ou tel traitement ». Les auteurs considèrent que ce biais révèle une situation clinique non exceptionnelle ou l'ostéopathie est contraindiquée ou difficile à réaliser ce qui est rarement le cas avec la mésothérapie.

Ainsi, les patients recrutés dans le groupe mésothérapie sont plus algiques, leur scores moyens avant traitement à l'EVA et à l'échelle de Québec sont de 7,5/10 et 41/100 versus 4,9/10 et 26,5/100 dans le groupe ostéopathie. Les auteurs observent une diminution statistiquement significative de la douleur et de l'incapacité fonctionnelle à l'issue de chaque traitement. L'EVA moyenne finale n'est plus significativement différente entre les deux groupes (0,92 vs 1 dans le groupe mésothérapie versus 1 dans le groupe ostéopathie) alors que l'incapacité reste plus importante dans le groupe mésothérapie (12,2 vs 3,8). La comparaison statistique des variations avant-après dans les deux groupes n'est pas donnée.

Les auteurs concluent que les deux traitements sont efficaces dans le traitement court terme des douleurs rachidiennes liées à un syndrome de la jonction thoraco-lombaire ainsi que sur les incapacités en résultant. Ils notent que la diminution de la douleur est plus importante dans le groupe mésothérapie. Cependant, ce résultat peut s'interpréter du fait que c'est le groupe où la douleur est la plus prononcée à l'inclusion. L'effectif réduit et l'absence de randomisation et d'aveugle n'octroient à cette étude qu'une valeur descriptive.

EVALUATION DES INTERVENTIONS

Les limites méthodologiques de ces études (randomisation incertaine et design en ouvert) doivent inciter à la prudence en ce qui concerne la portée de leurs conclusions. Ces études doivent avant tout être considérées comme observationnelles et exploratoires. L'absence de recours au double aveugle est d'autant plus critique que les critères de jugement sont de nature subjective et que des effets d'auto- et d'hétéro-suggestion ne peuvent être exclus.

ETUDES OBSERVATIONELLES ET ETUDES DE CAS

Résumé d'une conférence présentée lors du 4^{ème} Congrès Sud Américain de la chirurgie de l'épaule et du coude « **Mesotherapy for treatment of rotator cuff tendinitis** » (Metsavaht, Metsavaht et al. 1998). Il s'agit d'une étude de cas effectuée à l'hôpital universitaire de Rio de Janeiro.

Sur les 4 années précédentes, les auteurs avaient examiné 42 patients présentant une tendinite de la coiffe des rotateurs dans le département de chirurgie orthopédique. 36 cas diagnostiqués au stade I et II de Neer ont été traités par mésothérapie et rééducation. Le temps de traitement moyen a été de 2 semaines et demie. Les résultats ont été considérés excellents chez 26 patients, bons chez 4, et mauvais pour 6. Les 6 cas diagnostiqués comme stade III ont été opérés. Selon Metsavaht, le traitement par mésothérapie a permis une amélioration clinique au moins équivalente à celle des traitements systémiques, mais avec moins d'effets secondaires ; sans utilisation de corticoïdes locaux et sans contre-indications pour les patients hypertendus, diabétiques ou avec des maladies gastro-duodénales... Les auteurs concluent que la mésothérapie alliée à une rééducation de l'épaule peut améliorer le temps et les résultats du traitement des tendinites de la coiffe des rotateurs. Dans ce résumé, aucune autre précision n'est communiquée que ce soit la technique, le cocktail injecté ou la technique utilisée pour évaluer le traitement.

Conférence présentée lors du 3^{ème} congrès de la SFM : « **Mésothérapie et douleur post chirurgicale du cancer du sein** » (Leloup-Morit and Morel 2005). Cette petite étude a pour objectif « d'identifier les différents types de douleur et de voir si la mésothérapie peut être un traitement efficace ». 12 patientes souffrant de douleur locale secondaire à une chirurgie du cancer du sein, ont été recrutées en cabinet médical de ville et dans une consultation de surveillance au Centre Régionale de Lutte Contre le Cancer de Caen. Les patientes présentent des douleurs du bras, du creux axillaire et du sein présentes en moyenne depuis 21 mois lors de la première consultation. La douleur de fond est autoévaluée en moyenne à 4,5/10 sur une EVA. 7 patientes sur 12 prennent des antalgiques de palier I ou II et des co-analgésiques qu'elles estiment que peu efficaces. « La majorité des femmes souffrent de douleurs multifactorielles complexes neuropathiques, nociceptives voir psychogène intriquées ».

Les séances sont effectuées à J1, J8, J15, J30, J45 si nécessaires et consultation d'évaluation finale à la disparition des douleurs ou à J60. La technique mixte a été choisie (IntraEpiDermique, IntraDermique Profonde) mais seule l'IED est utilisée sur le membre supérieure ayant eu un curage ganglionnaire. Les produits utilisés sont la Lidocaïne, le priroxicam, la calcitonine synthétique de saumon, le Thiocolchicoside, Pidolate de Magnésium, Etamsylate, Pentoxifylline, Clonidine, Amitriptyline, Clomipramine, Clonazépam, Tiapride.

Au terme du traitement, 7 patientes sont soulagées avec disparition de la douleur de fond (7 cas) et des pics douloureux (6 cas) ; 2 patientes ne sont quasiment pas soulagées (uniquement quelques épisodes de douleurs moins intenses) et 3 sont sorties d'étude. Le recrutement de cette étude a ensuite été augmenté à 30 patientes ; les auteurs notent 14 résultats positifs, 8 médiocres et 8 sorties d'études.

Cependant les résultats ne sont pas détaillés sur ces patientes. Les auteurs concluent que la mésothérapie pourrait « être un moyen de traitement des douleurs post chirurgicale du cancer du sein pour lesquelles il n'existe à l'heure actuelle aucune thérapie véritablement efficace et prouvée » mais que « des études « bien menées avec un recrutement plus important seront indispensables ».

Manuscrit : « **Traitement de la maladie pubienne par mésothérapie. Enquete épidémiologique descriptive. A propos de 51 cas.** » (Laurens, Demarais et al.) Il s'agit d'une étude observationnelle auprès des mésothérapeutes dont l'objectif est « d'identifier les formes anatomocliniques de la maladie pubienne ainsi que les différents traitements utilisés en mésothérapie, et les autres options stratégiques éventuellement mises en place en parallèle. » Ce travail a été initié par le département médical de l'Institut national des sports et de l'éducation physique (INSEP)

L'étude est effectuée chez des médecins mésothérapeutes de clubs ou de fédérations sportives. Le choix du traitement est fait par le médecin selon le procédé thérapeutique de son choix (techniques et produits) de même que les autres thérapeutiques administrées éventuellement. L'étude s'est déroulée de mars 2002 à avril 2003 sur 51 patients (49 hommes) souffrant d'une « maladie pubienne » du à la pratique d'un sport (rugby, football, course à pied karaté ou ski alpin). Les patients inclus présentent des tendinomyalgies publiennes et ténopériostites d'insertion concernant les adducteurs (atteinte isolée pour 37% des cas), ou concernant aussi les grands droits, les obliques et/ou les transverses. L'évaluation est effectuée à J45.

- Techniques utilisées : points locaux en Intra Dermique Profond de 4 à 6 mm (3 cas), Injections Dermo Hypodermiques de 8 et 10 mm (16 cas), Mixtes (32 cas) pendant 2 à 8 séances avec une moyenne de 4,5.

- Mélanges les plus utilisés

- En phase aiguë :

- Sur les insertions tendineuses : Lidocaïne ou etamsylate + AINS (piroxicam ou kétoprofène) + calcitonine
- Sur les corps musculaires : Lidocaïne + Thiocolchicoside.

- En phase chronique

- Sur les insertions tendineuses : Pentoxiphylline + Hydrosol polyvitaminé + calcitonine
- Sur les corps musculaires : Procaïne + Thiocolchicoside + Pentoxifylline

- Autres médicaments utilisés : Buflomédil, Diazépam.

- Traitements associés : Kinésithérapie (31 cas), AINS per os (10 cas), Antalgiques per os (3 cas), manipulations vertébrales (3 cas).

Le traitement est évalué 45 jours après l'inclusion. La douleur à l'effort auto-évaluée sur une EVA diminue de 7,25/10 en moyenne avant traitement à 1,87/10. La satisfaction globale du médecin est pour 75% des cas bonne, 14% moyenne, 11% minime ou nulle. Les auteurs discutent ensuite de l'efficacité des traitements en fonction des localisations de la maladie pubienne, des souffrances associées des charnières dorsolombaires et des traitements associés.

Article publié dans la revue de mésothérapie : « **Apport de la mésothérapie dans le traitement des crampes résiduelles après lombo-radiculalgies** » (Ramaré 2009) Il s'agit d'une étude de cas effectuée dans le service de chirurgie orthopédique de l'hôpital de Rambouillet. Les auteurs ont évalué un traitement mésothérapique sur 62 patients présentant des crampes résiduelles après traitement (45 par infiltration périmébrale et 17 par chirurgie) de leurs radiculalgies.

Le traitement mésothérapique est initié 15 jours après la prise en charge initiale (chirurgie ou infiltration) et comporte 3 séances à une semaine d'intervalle. Les injections ont été effectuées en IntraEpiDermique sur la zone des crampes avec un mélange de 1cc de Thiocolchicoside + 1cc de Pentoxiphylline + 1 cc de Carbonate de Calcium. En fonction de l'examen clinique, la zone lombaire était éventuellement traitée par technique mésothérapique mixte sur les points rachidiens douloureux avec un cocktail Mésocaïne + Zophora +/- Calcitonine ou Pentoxiphylline ainsi que sur les zones de dermoneurodystrophies lombaires avec un cocktail Mésocaïne + Thiocolchicoside + Pentoxiphylline. La fréquence des crampes et la douleur ressentie au moment de la contraction involontaire du muscle (coté sur une EVA) ont été évaluées initialement puis chaque semaine.

Une amélioration est observée dès la première semaine avec une diminution de la fréquence (de 14,8 crampes par semaines à 4,3) et de leur intensité douloureuse (douleur à l'EVA de 80mm à 50 mm). Cette amélioration se poursuit jusqu'à disparition quasi-totale des crampes à 1 mois (avec en moyenne moins d'une crampe par semaine). Ces résultats sont comparés à l'évolution des crampes chez 7 patients traités pour radiculalgie (0 par infiltration périmébrale et 7 par chirurgie) l'année précédente. Ni la fréquence initiale des crampes, ni l'évaluation de la douleur associée ne sont précisées. Ces patients avaient été traités avec des antalgiques de niveau 2 associés à du Laroxyl ou Rivotril (posologie et durée non précisées). Chez ces patients la fréquence des crampes décroît lentement : 9,1 par semaines en moyenne à 3 mois, 5,4 par semaine à 6 mois et 0,7 par semaine à 12 mois.

Manuscrit : « **La tendinopathie calcifiante du supra-spinatus, traitement mésothérapique par chelateur calcique (acide édétique sel de Na). Etude prospective à propos de 35 cas** » (Laurens, Dravigny et al.) Cette enquête descriptive a porté sur 35 patients souffrant de calcifications du supraspinatus de stade A ou B confirmées par radiologie à l'exclusion des ruptures tendineuses ou autres affections telles que les ténosynovites ou ostéites. Les patients souffraient en moyenne depuis 8,5 mois avec une douleur cotée sur une EVA à 7,5.

Protocole : 5 points d'injections sont préalablement anesthésiés avec de la Lidocaïne 2%. Les injections d'EDTA disodique sont effectuées pures (0,1 ml par point de CHELATRAN 1000mg/10ml sol inj IV) à 4 mm de profondeur en IDP sur 5 points préalablement anesthésiés avec de Lidocaïne 2% (0,2 ml par point). 9 patients ont bénéficié d'un deuxième mélange en IED avec un cocktail Thiocolchicoside+Pentoxiphylline ou Calcitonine + Piroxicam ou Lidocaïne 2%. Les séances sont effectuées à J1, J8, J15, J29, J43. En parallèle, 15 patients ont bénéficiés de rééducation avec une

moyenne de 20 séances, 8 ont eu un traitement par voie orale soit par du paracétamol soit par un AINS. L'évaluation est effectuée lors de la dernière séance de mésothérapie.

Un patient est sorti d'étude dès la première séance pour syndrome douloureux important. Après traitement, l'évaluation de la douleur est cotée en moyenne à 2,4. La douleur à la palpation est améliorée dans 69% des cas. Seuls 22 contrôles radiologiques ont été effectués. Les calcifications ont disparu complètement chez 15 patients et partiellement chez 5 patients.

EVALUATION DES INTERVENTIONS

La majorité de ces publications décrivent des séries de cas. Ces séries invitent à penser que des multi-injections intradermiques pourraient participer au soulagement de certains patients. Mais de tels essais non comparatifs ne permettent pas de faire la part de ce qui relève de l'évolution naturelle de l'affection traitée, de l'effet placebo des injections et de l'effet thérapeutique spécifique des médicaments injectés. Ces études ont essentiellement une valeur descriptive et n'ont que peu ou pas de valeur inférentielle. Elles devront être répliquées dans des essais randomisés et en double aveugle avant que leurs résultats puissent prétendre à un quelconque niveau de preuve.

PROTOCOLES

Le Dr Laurens nous a transmis le protocole de recherche d'une étude en cours intitulé « Essai multicentrique de phase III randomisé et en double insu en 2 bras comparant un traitement médical par mésothérapie classique versus mésothérapie placebo à l'occasion d'un épisode de lombalgie aiguë dans une population interrégionale (hommes ou femmes de 18 à 65 ans).

Le promoteur de cet essai est la société Française de mésothérapie et l'investigateur B. Fongauier avec le soutien méthodologique du Pr Moore (Inserm U657). L'essai a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes de Bordeaux le 23/08/2006. Le protocole décrit une étude randomisée en double aveugle. Le critère principal de l'étude est la douleur lombaire aiguë à J5 mesurée par le patient sur une EVA lors de la consultation. Les critères secondaires évaluent la douleur à J12 et J25 (EVA lors de la consultation), la consommation quotidienne d'antalgique (seul le paracétamol est autorisé) jugée nécessaire par le patient, l'impotence fonctionnelle (questionnaire d'auto évaluation EIFFEL) désignée par le patient et les effets indésirables. Par cet essai d'efficacité, les auteurs souhaitent montrer que la mésothérapie active (technique + produits) est supérieure à la mésothérapie placebo (technique + placebo) et montrer ainsi l'effet médicamenteux de la mésothérapie.

Le nombre de sujets prévus est de 200. Les critères d'inclusion sont ceux d'une lombalgie aiguë commune (avec une douleur mesurée à l'EVA de ≥ 40 mm évoluant depuis moins de 5 jours). Les patients sont suivis de 3 à 4 semaines. Les injections dans le bras traitement contiennent un cocktail de Lidocaïne 1%, piroxicam (20 mg, 1 ml prélevé sur une ampoule de 2 ml) et thiocolchicoside (4 mg,

ampoule de 2ml), versus du sérum physiologique dans le bras contrôle. Les produits sont injectés en 29 points précis à raison de 0,2 ml délivré à chaque point. L'essai doit s'effectuer chez 40 médecins (ayant obtenu un DIU de mésothérapie) en Gironde, Charente Poitou, Dordogne et Lot-et-Garonne à raison de 5 patients par centre. Le traitement mésothérapie est appliqué à la première consultation (à l'inclusion). Un deuxième traitement pourra être administré à $J5 \pm 1$ en cas de douleur (EVA ≥ 30 mm). A $J12 \pm 2$, le médecin décide de poursuivre ou de modifier le traitement sur analyse du carnet de suivi.

La méthodologie décrite dans le protocole semblait rigoureuse, randomisation centralisée détenue uniquement par le médecin coordinateur, levée de l'aveugle après la détermination des violations de protocole... Chaque investigateur devait recevoir au début de l'étude 5 coffrets contenant des produits non repérables correspondants au matériel nécessaire pour 5 inclusions.

Mais pour des raisons « techniques liées à la fabrication du placebo et à la fermeture de l'UFCH (l'Unité de fabrication et de contrôle hospitaliers) de Libourne », cette étude n'a pu se réaliser comme prévu. Une étude en simple insu suivant « le même protocole » est en cours de réalisation. Nous n'avons pas le protocole modifié qui devra gérer de nouvelles difficultés : biais de randomisation chez chaque médecin, biais de recueil de l'EVA lors de la consultation, biais de suivi alors que le médecin doit déterminer à J5 et J12 la poursuite du traitement en sachant qu'il injecte un produit actif ou un placebo...

AUTRES DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION INTRA OU TRANS DERMIQUE

Depuis quelques années, de nouvelles technologies d'administration cutanée se développent en dehors des réseaux de la mésothérapie. Nous citerons en exemple deux études publiées en 2007/2008 évaluant ces « nouvelles » technologies : l'étude « proof-of-concept » d'utilisation des patches à micro-aiguilles chez l'homme et les essais randomisés ayant conduit à une autorisation de mise sur le marché du système de micro-injection intradermique antigrippale. Ces études ne font aucunement référence à la mésothérapie mais illustrent la diffusion systémique des produits administrés en intradermique.

PATCHS A MICROAIGUILLES

Des micro-aiguilles de quelques dizaines à quelques centaines de microns, sont utilisées pour réaliser de nombreux pores à travers la barrière épidermique, qui serviront de passage pour des substances hydrophiles délivrées progressivement par un patch. Elles sont généralement fixées sur une plaque. Ces aiguilles peuvent être enduites avec le produit puis insérées dans la peau ; elles peuvent aussi être insérées dans la peau en pré-traitement pour augmenter la perméabilité avant l'application du patch. Daniel Wermeling et coll. (Wermeling, Banks et al. 2008) viennent de réaliser une étude *preuve de concept* montrant pour la première fois la faisabilité du principe *in vivo* chez l'homme. Ils ont utilisé la naltrexone, un antagoniste des récepteurs opioïdes mu utilisé pour traiter les dépendances aux opiacés et à l'alcool.

Cette molécule est hydrophile et la peau lui est imperméable. L'essai a inclut six sujets traités et six témoins. Lorsque la naltrexone a été administrée via un patch transdermique classique pendant 72 heures, le taux plasmatique est resté indétectable. Avec un prétraitement par un système de micro-aiguilles avant l'application du patch, ils obtiennent alors une concentration plasmatique significative en deux heures, avec le maintien d'un taux constant pendant 48 heures.

Certains mésothérapeutes (Martin 2008) considèrent que cette dernière technique est l'équivalent de la mésothérapie mouillée et la définissent comme de « la mésothérapie déguisée ».

LA VACCINATION PAR VOIE INTRADERMIQUE

La vaccination ID est maintenue reconnue comme permettant un accès performant au système immunitaire du fait de la concentration, dans cette couche de la peau, de cellules immunitaires spécialisées capables de stimuler de façon efficace la réponse immunitaire. Le 26 février 2009 - Sanofi Pasteur, la division vaccins du Groupe sanofi-aventis annonçait l'autorisation, par la Commission européenne, de la mise sur le marché du « premier vaccin antigrippal administré au moyen d'un nouveau système de micro-injection intradermique » (http://www.sanofi-aventis.com/binaries/20090226_amm_intanza_idflu_fr_tcm29-24213.pdf). Ce nouveau vaccin (commercialisé sous les noms d'Intanza® / IDflu®) est désormais autorisé à la vente sur le territoire européen pour la prévention de la grippe saisonnière chez les adultes et chez les seniors. L'autorisation de mise sur le marché du vaccin Intanza® / IDflu® fait suite à l'avis favorable émis par l'Agence européenne du médicament (EMA) en décembre 2008, après examen du dossier présentant les résultats d'études cliniques ayant porté sur plus de 7 000 participants adultes (18 ans et plus) et seniors (60 ans et plus) (Laurent, Bonnet et al. 2007; Holland, Booy et al. 2008; Leroux-Roels, Vets et al. 2008).

Ce vaccin utilise un système de micro-injection ID pré-rempli développé en collaboration avec BD (Becton, Dickinson and Company) dont l'aiguille a une longueur de 1,5 mm. Dans le communiqué de presse, Sanofi déclare que ce système « permet une vaccination peu invasive tout en assurant que l'antigène est administré de façon sélective et systématique au niveau de la couche dermique ». Ils concluent que les avantages de ce vaccin, en particulier sa commodité et sa facilité d'administration, devraient permettre d'améliorer le taux de couverture vaccinale en Europe. Wayne Pisano, PDG de sanofi pasteur déclare « Cette première et importante autorisation de mise sur le marché d'Intanza® / IDflu® représente une étape majeure vers la reconnaissance de la voie intradermique (ID) comme alternative prometteuse pour l'administration des vaccins ».

La mésovaccination (Pistor 1998) a fait partie des indications revendiquées dès le début de la mésothérapie. En ce qui concerne le vaccin antigrippale, les mésothérapeutes, (Le Coz 2004) l'administrent depuis plus de 20 ans par mésothérapie. Jean-Pierre Multedo, (interview Décembre 2008 dans Nice matin médecin généraliste) ancien président du Centre d'Etudes et de recherches pour la mésothérapie déclare « s'agissant du vaccin antigrippal, nous utilisons le même produit que pour une vaccination classique, mais dilué au 10^{ème} voire au 100^{ème}. » A noter que, ce n'est pas le cas du vaccin de

Sanofi Pasteur qui contient plus de la moitié de la dose utilisée pour la vaccination intramusculaire (Leroux-Roels, Vets et al. 2008).

Par ailleurs, le seul essai clinique enregistré dans la base de données d'enregistrement des essais cliniques (clinicaltrials.gov NCT00758212), contenant le mot « mesotherapy » vise à évaluer l'efficacité de la mésothérapie comme mode d'administration du vaccin antigrippale chez des patients HIV/AIDS. L'essai contrôlé, randomisé, en ouvert a débuté en Novembre 2008 et devrait enrôler 100 patients. Il compare l'injection d'une dose réduite (1/10^{ème}) du vaccin trivalent contre la grippe saisonnière (VAXIGRIP) par voie mésothérapique (multi injections, en une fois dans le torse le dos et les aisselles) à une injection classique du même vaccin.

EFFETS INDESIRABLES

Quels sont les effets secondaires de cette technique, utilisée semble-t-il par plus de 10000 médecins en France ? Selon les mésothérapeutes, le principal avantage de la mésothérapie est l'utilisation de doses minimales, limitant ainsi ses effets secondaires. A contrario, comme avec toute technique conduisant à une effraction cutanée, il existe un risque non négligeable de surinfections bactériennes.

A notre connaissance, il n'y a pas de revue récente reprenant les observations signalées aux centres de pharmacovigilance. Deux enquêtes nationales ont été réalisées par les mésothérapeutes (Laurens D, Mrejen D. Les recommandations en mésothérapie, octobre 1995). L'Etude ENATOME1 portait sur 2839 observations. Les médicaments utilisés étaient Lidocaïne 0,5%, kétoprofène, piroxicam, Thiocolchicoside et calcitonine. Elle a révélé les effets indésirables suivants :

- Réactions neuro-végétatives : sueurs, pâleurs, petit malaise passager : 1,2% lors de la première séance. Aucun choc anaphylactique, ni choc vagal avec baisse de la TA.
- Flush 2,7%
- Réactions locales : Douleur 9,2%, Hématome 5,3%, Prurit 1,8%, Induration 0,7%, Erythème 0,3%. Aucune infection locale ni nécrose.

L'Etude ENATOME2 portant sur 280 observations réalisées chez des patients polymédicamentés (mésothérapie associée à d'autres thérapeutiques administrées par voie générale) signale des effets indésirables locaux un peu plus fréquents : douleur 14,3%, hématome 15%, érythème 2,1%.

Les banques de données bibliographiques contiennent essentiellement des descriptions de cas ponctuels publiés dans des revues médicales. Les complications de la mésothérapie reportées dans la littérature sont essentiellement des hématomes aux points d'injection, réactions allergiques, des réactions lichénoïde, des infections bactériennes à germes banals, des BécéGites et surtout des infections bactériennes dues à des mycobactéries atypiques de l'environnement. Il n'y a pas de cas documentés de transmissions du virus de l'hépatites B ou HIV. Nous listons ci-dessous les rapports de cas publiés ces vingt dernières années. Mais faute de données, il n'est pas possible de déterminer l'incidence de ces effets indésirables.

Les réactions allergiques vont de la réaction urticarienne locale ou généralisée à l'œdème de Quincke et au choc. Les cas publiés sont peu nombreux, mais certains sont graves (Doutre and Beylot 1997).

- Réaction urticarienne diffuse décrite en Italie chez une femme de 29 ans quatre heures après la 2^{ème} séance de mésothérapie avec de l'aminophylline 1% pour cellulite.
- Le cas d'une patiente de 59 ans présentant un asthme dans le cadre d'un syndrome de Widal, hospitalisé en urgence pour bronchospasme, urticaire généralisé et œdème de

Quinke apparus une heure après une séance de mésothérapie ayant comporté l'injection de kétoprofène (environ 30mg) dans les deux genoux pour traiter une gonarthrose douloureuse.

- Un choc anaphylactique mortel en Belgique après injection d'un mélange Procaine + Thiomucase pour traiter la cellulite.

Toxidermie lichénoïde

- Lésions cutanées lichéniennes se développent au site d'injection d'une mésothérapie effectuée pour des douleurs rachidiennes avec un cocktail Périidil-héparine+Feldène (Vaillant, De Muret et al. 1992). Un traitement par étrétinate a été nécessaire. Les lésions, d'emblée ulcérées ont laissé des cicatrices atrophiques résiduelles.
- Papules lichéniennes prurigineuses localisées au niveau lombaire, un mois après un traitement par mésothérapie pour une arthrose avec Procaine et Voltarène (Grojean and Vaillant 1995). Un traitement topique par dermocorticoïdes a été suffisant pour obtenir une guérison des lésions.

Dans les deux cas, l'éruption est apparue au site des injections, permettant de rattacher le lichen à la mésothérapie. La chronologie était identique avec apparition des lésions 1 mois après les injections ce qui est habituellement observé dans les éruptions lichénoïdes médicamenteuses. La disparition des lésions s'est effectuée en 6 mois.

Cas d'arthrite septique multiple observés après mésothérapie (Ehrmann, Loeuille et al. 2007; Michel-Batot, Dintinger et al. 2008).

- Femme de 50 ans sans antécédents particuliers. Dix jours après une séance de mésothérapie effectuée pour lumbago, apparaît une cervicalgie subfébrile. L'IRM cervicale et lombaire confirme le diagnostic de spondylodiscite cervicale C6-C7 associée à une arthrite zygapophysaire L3-L4 droite et une discrète épidualite. Un staphylocoque doré méti-sensible est isolé à partir des hémocultures. L'échographie cardiaque exclut une endocardite. L'évolution est favorable après biantibiothérapie IV puis orale, immobilisation cervicale et lombaire pendant trois mois au total.

- Femme de 56 ans aux antécédents de scoliose dorsolombaire. Vingt-quatre heures après une séance de mésothérapie (AINS) réalisée pour douleurs lombaires, apparaît une recrudescence douloureuse avec fièvre. Trois semaines plus tard, les examens complémentaires (scintigraphie osseuse, scanner dorsolombaire, sacroiliaques et IRM cervicodorsolombaire) permettent de porter le diagnostic d'arthrites zygapophysaires L3-L4 et L4-L5 droites, de sacroiliite droite, de spondylodiscites D3-D4 et D11-D12. Un Staphylocoque doré méti-résistant est identifié dans les hémocultures. L'évolution a été très lentement favorable après adaptation de l'antibiothérapie probabiliste initiale et immobilisation prolongée.

Les auteurs précisent que le seul autre cas d'infections ostéoarticulaires rachidiennes décrit est celui d'une patiente de 81 ans qui a présenté des spondylodiscites étagées de la charnière occipito-

atloïdienne, C1-C2 et C5-C6 à staphylocoque doré Méti-S suite une mésothérapie (AINS) pour arthrose cervicale.

Sporotrichose: Gamo et al. (Gamo, Aguilar et al. 2007) décrivent en Espagne 2 cas de lésions cutanées persistantes sur les deux genoux succédant à une mésothérapie pour arthrose. Ces deux femmes (76 ans et 62 ans) avaient été traitées par des séances de mésothérapie injectant un cocktail de triamcinolone acétonide + procaïne sur chaque genou. La biopsie a permis d'identifier une sporotrichose à *Sporothrix schenckii* uniquement dans le premier cas mais les deux patientes présentaient les mêmes caractéristiques cliniques et avaient reçu un traitement identique dans la même clinique durant la même période.

BéCéGite:

- En 1997, Paul et al. (Paul, Burguiere et al. 1997) rapportent le cas d'une femme de 80 ans ayant eu une infection à *Mycobacterium bovis* inoculée au cours de séances de mésothérapie. Cette patiente, se plaignant anosmie, avait été traitée avec une quinzaine d'injections effectuées sur le visage. Les lésions de plus de un centimètre de diamètre ont nécessité 6 mois de traitement antituberculeux et laissé des cicatrices fibreuses. L'analyse génomique a suggéré une contamination iatrogène à partir d'une souche vaccinale utilisée par le médecin pour vacciner un enfant deux heures avant la réalisation de la séance de mésothérapie. Le mode exact de contamination n'a pu être précisé. La contamination pouvait dans cette observation être liée à un défaut de désinfection et/ou une contamination à partir des mains de l'opérateur ou du plan de travail souillé, mais une erreur dans le choix des flacons utilisés pour la mésothérapie ne pouvait être exclue.

- Bonnet et al. (Marco-Bonnet, Beylot-Barry et al. 2002) rapportent deux autres cas : En 1998, chez une femme de 52 ans sont survenus des abcès cutanés à BCG vaccinal Mérieux au décours d'une mésothérapie pour lombalgie. Malgré un traitement antituberculeux prolongé, la stérilisation des lésions n'était pas obtenue et une exérèse chirurgicale large avait du être réalisée. En 1999, chez un homme de 49 ans survenait un abcès cutané à *Mycobacterium bovis* BCG de type Connaught après une séance de mésothérapie pour une entorse de la cheville. Une amélioration avait été obtenue avec une antibiothérapie antituberculeuse. Chez ces 2 malades, les lésions sont apparus en regard des points d'injection. L'origine iatrogène est certaine mais le mode de contamination n'a pu être élucidé. En effet, l'interrogatoire des 2 mésothérapeutes n'a pas permis de trouver la notion d'une utilisation BCG quelques heures avant la réalisation de la mésothérapie. Toutefois les mycobactéries survivent à l'air libre avec un délai persistance peu connu. Les deux mésothérapeutes utilisaient du matériel jetable.

Mycobactérioses non tuberculeuses

Dans l'étude nationale sur les mycobactérioses cutanées observées en France de 1986 à 1990 (Bonafe, Grigorieff-Larrue et al. 1992) 92 cas ont été recensés. La mésothérapie était à l'origine de 15%

de ces cas soit la seconde cause d'inoculation en France après les aquariums et les piscines. Les bactéries identifiées étaient *Mycobactérium Chelonae* (9 cas) *Mycobactérium fortuitum* (1 cas), *Mycobactérium Flavescens* (1 cas). De telles complications cutanées, documentées régulièrement dans la littérature (Cabon, Doutre et al. 1993; Roth, Prigent et al. 1994; Nagore, Ramos et al. 2001; Secchi and Giffard 2003), sont souvent dues à *M. chelonae* ou *fortuitum*. Ces cas font généralement partie de clusters d'infections répertoriées chez un praticien.

L'alerte la plus importante a concerné une épidémie de 16 cas d'infections sous-cutanées iatrogènes contractées dans le cadre de séances de mésothérapie à visée esthétique pour des traitements de cellulite (Régnier, Meningaud et al. 2008; Carbonne, Brossier et al. 2009). En janvier 2007, un médecin généraliste parisien signale à la DASS et au CCLIN un cluster d'infections sous-cutanées à *Mycobactéries* atypiques succédant à des actes de mésothérapie. Parmi les 105 patients ayant consulté ce médecin pour mésothérapie du 01/09/2006 au 15/01/2007, 16 cas ont été identifiés (taux d'attaque : 15,2 %), incluant 10 cas positifs à *Mycobacterium chelonae*, 1 cas positif à *M. fredericbergensen* et 1 cas aux deux. Les cas présentaient de 10 à 120 lésions de la peau, principalement sur la région des hanches de l'abdomen et le haut des jambes. Cf Figure extraite de (Carbonne, Brossier et al. 2009). La période d'incubation moyenne a été estimée à 9 jours (de 7 à 152 jours). Le traitement a consisté, en une mise à plat chirurgicale, pansements par alginates, associés à une bithérapie antibiotique ciprofloxacine et chlarythromycine chez 14 patients (Trithérapie initiale tigécycline-tobramycine-clarithromycine dans 6 cas). La durée moyenne de l'antibiothérapie était de 14 semaines (1 à 24 semaines). 15 mois après la contamination, 2 patientes avaient encore des lésions évolutives. Les interventions, toutes sous anesthésie générale, ont duré de 40 minutes à plus de 3 heures.

Figure : Photo de multiples abcès sous-cutanés *Mycobacterium chelonae* après injections mésothérapeutiques (Carbonne, Brossier et al. 2009)



Les produits injectés étaient stériles et le matériel était à usage unique. La recherche de mycobactéries dans le cabinet a montré la présence dans l'eau froide du lavabo d'une souche de

M.chelonae de même empreinte digitale génomique que les souches des cas. L'analyse des pratiques a permis d'identifier un nettoyage inapproprié de l'appareil d'injection multiple (pistolet injecteur) utilisant l'eau du robinet.

C'est la première fois qu'est observé en France un si grand nombre de cas d'infections sous-cutanées à mycobactéries atypiques en médecine générale. Suite à cette épidémie, un groupe de travail, composé d'hygiénistes, du CCLIN, de l'association française de mésothérapie, de l'AFSSAPS et de la DGS, a élaboré à une fiche de synthèse mises en ligne sur les sites du Ministère de la Santé et de l'AFSSAPS. Cette fiche aborde la prévention des infections liées aux injections réalisées avec un pistolet injecteur. Il est clairement indiqué que la fiche ne peut être considérée comme validant la pertinence scientifique de la mésothérapie (http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_Pistolets.pdf). En complément, une fiche rédigée par l'AFSSAPS, propose un certain nombre de rappels liés à la réglementation des dispositifs médicaux pour guider l'utilisateur dans le choix et l'utilisation d'un pistolet multi injecteur (http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/d97f1401a26c117f2af32dce7f535e1e.pdf).

La Société Française de Mésothérapie a demandé à ses adhérents en 1992 d'abandonner les multiinjecteurs, les anciens pistolets, les seringues en verre et les aiguilles à stériliser jugeant qu'ils ne donnaient plus de garanties suffisantes de sécurité d'emploi. Sur son site, elle publie la fiche sur la méthodologie à adopter pour réaliser des injections avec les pistolets injecteurs (<http://www.sfmestherapie.com/images/interface/hygieneinjecteursdgs.pdf>) ainsi qu'une charte de qualité de l'acte de mésothérapie listant des normes d'hygiène (<http://www.sfmestherapie.com/Quoi/default.asp?MenuActive=2&CatRef=103>). Cette charte commence de la façon suivante : « La pratique de la mésothérapie, comme tout acte de soin médical, implique une prise de risques infectieux, liée à la manipulation du matériel et à la réalisation des injections intra ou trans-cutanées. Dès lors qu'il existe une effraction cutanée, le risque d'infection ou de surinfection est présent. La prise de conscience de ces risques infectieux est un enjeu professionnel et un critère de qualité de la bonne pratique de la mésothérapie, et de la médecine en pratique libérale ».

BIBLIOGRAPHIE

- Baylon, H. (1987). "Mesotherapy." Bulletin De L Academie Nationale De Medecine **171**(7): 933-936.
- Bonafe, J. L., N. Grigorieff-Larrue, et al. (1992). "[Atypical cutaneous mycobacterium diseases. Results of a national survey]." Ann Dermatol Venereol **119**(6-7): 463-70.
- Bonnet, C., D. Laurens, et al. (2008). Guide pratique de la mésothérapie, Masson.
- Bram, E., V. Aurillac-Lavignolle, et al. (2007). "Etude pluricentrique randomisée comparative du traitement de Travell intramusculaire versus la mésothérapie dans le syndrome douloureux myofascial cervical. A propos de 104 cas." La Revue de Mésothérapie **128**: 4-10.
- Cabon, N., M. S. Doutre, et al. (1993). "Accidents cutanés de la mésothérapie. A propos de quatre cas." Les Nouvelles dermatologiques **12**(10): 686-689.
- Cacchio, A., E. De Blasis, et al. (2009). "Effectiveness of treatment of calcific tendinitis of the shoulder by disodium EDTA." Arthritis Rheum **61**(1): 84-91.
- Carbonne, A., F. Brossier, et al. (2009). "Outbreak of nontuberculous Mycobacteria subcutaneous infections related to multiple mesotherapy injections." J Clin Microbiol.
- de Craen, A. J., J. G. Tijssen, et al. (2000). "Placebo effect in the acute treatment of migraine: subcutaneous placebos are better than oral placebos." J Neurol **247**(3): 183-8.
- Diederich, N. J. and C. G. Goetz (2008). "The placebo treatments in neurosciences: New insights from clinical and neuroimaging studies." Neurology **71**(9): 677-84.
- Doutre, M. S. and C. Beylot (1997). "[Side effects of mesotherapy]." Therapie **52**(2): 93-6.
- Ehrmann, J., D. Loeuille, et al. (2007). "Les complications infectieuses ostéo-articulaires de la mésothérapie." Revue du Rhumatisme **74**(10-11): 1120-1121
- Einholtz, B., D. Maudet, et al. (1990). "[Use of NHA1 via mesotherapy in oral surgery]." Actual Odontostomatol (Paris) **44**(170): 285-98.
- Florio, A., C. R., et al. (1999). "The sequelae of cervical whiplash injury. Static posturography for evaluating disability and the efficacy of rehabilitation (mesotherapy versus physiotherapy)." Europa Medicophysica **35**(4): 171-176.
- Gamo, R., A. Aguilar, et al. (2007). "Sporotrichosis following mesotherapy for arthrosis." Acta Derm Venereol **87**(5): 430-1.
- Ghazouani, S., R. Makri, et al. (2005). Enquête épidémiologique descriptive à propos des dorsalgies communes postopératoires en chirurgie cardiaque traitées par mésothérapie. 3ème congrès national de la Société Française de Mésothérapie - Paris.
- Grojean, M. F. and L. Vaillant (1995). "[Lichenoid eruption caused by mesotherapy]." Ann Med Interne (Paris) **146**(5): 365-6.
- Holland, D., R. Booy, et al. (2008). "Intradermal influenza vaccine administered using a new microinjection system produces superior immunogenicity in elderly adults: a randomized controlled trial." J Infect Dis **198**(5): 650-8.
- Hsu, C. C., C. T. Hsu, et al. (2008). "Intermittent vaginal injections of gonadotrophins for ovarian stimulation in IVF treatment." Reprod Biomed Online **16**(5): 617-20.
- Laurens, D., Y. Demarais, et al. "Traitement de la maladie pubienne par mésothérapie. Enquete épidémiologique descriptive. A propos de 51 cas."
- Laurens, D., B. Dravigny, et al. "La tendinopathie calcifiante du supra-spinatus, traitement mésothérapeutique par chelateur calcique (acide édétique sel de Na). Etude prospective à propos de 35 cas "
- Laurent, P. E., S. Bonnet, et al. (2007). "Evaluation of the clinical performance of a new intradermal vaccine administration technique and associated delivery system." Vaccine **25**(52): 8833-42.
- Le Coz, J. (2004). Traité de mésothérapie, Masson.
- Leloup-Morit, V. and V. Morel (2005). Mésothérapie et douleur post chirurgicale du cancer du sein. 3ème congrès national de la Société Française de Mésothérapie
- Leroux-Roels, I., E. Vets, et al. (2008). "Seasonal influenza vaccine delivered by intradermal microinjection: A randomised controlled safety and immunogenicity trial in adults." Vaccine **26**(51): 6614-9.
- Marco-Bonnet, J., M. Beylot-Barry, et al. (2002). "[Mycobacterial bovis BCG cutaneous infections following mesotherapy: 2 cases]." Ann Dermatol Venereol **129**(5 Pt 1): 728-31.
- Martin, J. P. (2008). "Mésothérapie déguisée." la revue de mésothérapie **131**: 25-26.

- Menkes, C. J., S. Laoussadi, et al. (1990). "[Controlled trial of injectable diclofenac in mesotherapy for the treatment of tendinitis]." Rev Rhum Mal Osteoartic **57**(7-8): 589-91.
- Metsavaht, L., O. Metsavaht, et al. (1998). "Second Brazilian Congress of Shoulder and Elbow Surgery and Fourth South American Congress of Shoulder and Elbow Surgery: Curitiba, Brazil April 19–21, 1998 : Mesotherapy for treatment of rotator cuff tendinosis." Journal of Shoulder and Elbow Surgery **8**(2): 197.
- Michel-Batot, C., H. Dintinger, et al. (2008). "A particular form of septic arthritis: septic arthritis of facet joint." Joint Bone Spine **75**(1): 78-83.
- Monticone, M., A. Barbarino, et al. (2004). "Symptomatic efficacy of stabilizing treatment versus laser therapy for sub-acute low back pain with positive tests for sacroiliac dysfunction: a randomised clinical controlled trial with 1 year follow-up." Eura Medicophys **40**(4): 263-8.
- Moretti, B., R. Lanzisera, et al. (2005). "O2-O3 therapy in tendinopathies and entrapment syndromes." Rivista Italiana di Ossigeno-ozonoterapia **4**(1): 20-9.
- Nagore, E., P. Ramos, et al. (2001). "Cutaneous infection with Mycobacterium fortuitum after localized microinjections (mesotherapy) treated successfully with a triple drug regimen." Acta Dermato-Venereologica **81**(4): 291-293.
- Parrini, M., R. Bergamaschi, et al. (2002). "Controlled study of acetylsalicylic acid efficacy by mesotherapy in lumbo-sciatic pain." Minerva Ortopedica e Traumatologica **53**(3): 181-184.
- Paul, C., A. M. Burguiere, et al. (1997). "[BCG-induced mycobacterium infection induced by alternative medicine]." Ann Dermatol Venereol **124**(10): 710-2.
- Percebois, L. and F. Delmer (2008). "Analyse comparative du traitement du syndrome de la jonction thoraco-lombaire par mésothérapie versus traitement manuel." La Revue de Mésothérapie **130**: 6-10.
- Perrin, J. (2008). "Les différentes techniques d'injection en mésothérapie." Enseignement DIU, faculté de médecine de la Pitié Salpêtrière.
- Pistor, M. (1998). Mésothérapie pratique, Masson.
- Ramaré, S. (2009). "Apport de la mésothérapie dans le traitement des crampes résiduelles après lomboradiculalgies." La Revue de Mésothérapie **133**: 7-10.
- Régnier, A., J. Meningaud, et al. (2008). "T-01 Épidémie d'infections cutanées à mycobactéries après mésothérapie." Médecine et Maladies Infectieuses **Volume 38**(Supplement 2): S184
- Roth, M., F. Prigent, et al. (1994). "Complication cutanée de la mésothérapie: à propos de dix nouveaux cas." Les Nouvelles dermatologiques **13**(9): 694.
- Rotunda, A. M. and M. S. Kolodney (2006). "Mesotherapy and phosphatidylcholine injections: historical clarification and review." Dermatol Surg **32**(4): 465-80.
- Secchi, T. and P. Giffard (2003). "Mycobactériose cutanée et mésothérapie." Les Nouvelles dermatologiques **22**(3): 148-149.
- Soncini, G. and C. Costantino (1998). "[The treatment of pathologic calcification of shoulder tendons with E.D.T.A. bisodium salt by mesotherapy]." Acta Biomed Ateneo Parmense **69**(5-6): 133-8.
- Vaillant, L., A. De Muret, et al. (1992). "[Lichenoid drug eruption after mesotherapy]." Ann Dermatol Venereol **119**(11): 936-7.
- Wermeling, D. P., S. L. Banks, et al. (2008). "Microneedles permit transdermal delivery of a skin-impermeant medication to humans." Proc Natl Acad Sci U S A **105**(6): 2058-63.
- Zamboni AM, P. M. a. R. G. (1987). "Effectiveness of ketoprofen by mesotherapy in the treatment of gonarthrosis." Riabilitazione **20**(3): 199-205.

Fiche publiée sur le site du ministère de la santé sur la Prévention des infections liées aux injections réalisées avec un pistolet injecteur.

Injections réalisées avec un pistolet injecteur

> Prévention des infections

Cette fiche ne peut être considérée comme validant la pertinence scientifique de la mésothérapie

<p>Objectif Limiter le risque infectieux lors de l'utilisation d'un pistolet injecteur.</p>	<p>Mise en garde La pratique d'injections multiples comporte des risques infectieux non négligeables, en particulier liés au fait que plusieurs sites anatomiques peuvent être traités avec la même aiguille, ce qui expose à un risque accru d'infection.</p>
<p>Le pistolet injecteur Cet appareil permet de réaliser un grand nombre d'injections sous-cutanées et de choisir la profondeur d'injection et la quantité de produit injecté grâce à une automatisation du temps d'injection et du réglage de la pression d'injection.</p>	<p>L'information Le médecin a la responsabilité d'informer ses patients sur les risques.</p>

Le matériel

<p>Le pistolet injecteur</p> <ul style="list-style-type: none"> • C'est un dispositif médical de Classe IIa (sauf les pistolets ne nécessitant pas de source d'énergie qui sont alors de Classe I). • Le Marquage CE au titre de la directive 93/42/CE relative aux dispositifs médicaux est un pré requis. Le numéro de l'organisme notifié ayant délivré le certificat CE doit être présent pour les dispositifs de Classe IIa. • La notice doit être en français et comporter : <ul style="list-style-type: none"> • les modalités de traitement du pistolet injecteur clairement définies et conformes aux recommandations françaises de traitement des dispositifs médicaux (DM) entre 2 patients ; • la famille de produits recommandée pour le traitement, compatible chimiquement avec les matériaux constitutifs du pistolet. • Toute difficulté d'utilisation ou de désinfection doit être discutée avec le fabricant. • En cas d'incident ou de risque d'incident, un signalement de matériovigilance doit être adressé à l'AFS-SAPS. 	<p>Matériel d'injection à usage unique (UU) stérile</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les accessoires à UU stériles (cathéter, seringue et aiguille) doivent être compatibles avec le pistolet utilisé et compatibles entre eux. • Une mire à UU stérile compatible avec le pistolet doit être utilisée, c'est un élément clé pour la prévention du risque des contaminations croisées. • Les accessoires du pistolet sont des dispositifs médicaux ; ils doivent être marqués CE. • Des compresses stériles à UU non tissées doivent être utilisées. • Outre le matériel stérile, il est nécessaire d'utiliser des lingettes à usage unique pour le traitement des pistolets injecteurs. <p>Conteneur pour les déchets d'activités des soins à risques infectieux (DASRI)</p> <p>Il est indispensable qu'il soit adapté à l'élimination des matériels piquants-tranchants.</p>
---	---

Produits

<ul style="list-style-type: none"> • Hygiène des mains Produits hydro alcooliques (PHA), savon doux, présence d'un point d'eau nécessaire. • Antiseptiques cutanés Produits alcoolique (alcool à 70°, chlorexidine alcoolique, Polyvidone iodée...) ; se référer aux « Guide de prévention des infections liées aux soins en dehors des établissements de santé », de janvier 2006, réactualisé en mars 2007- Recommandations HAS 2007. 	<ul style="list-style-type: none"> • Détergent-désinfectant pour les Dispositifs médicaux—DM (marqués CE) <ul style="list-style-type: none"> • privilégier le prêt à l'emploi ; • des lingettes pré-imprégnées pour DM en conditionnement unitaire peuvent éventuellement être utilisées ; • le produit détergent-désinfectant doit être compatible avec les matériaux du pistolet (voir notice d'utilisation du fabricant).
---	--

Tableau 7 : Liste des articles obtenus sur Pubmed focalisant sur la mésothérapie à visée esthétique :

Auteurs	Titre	référence	Adresse
Atiyeh BS, Ibrahim AE, Dibo SA.	Cosmetic mesotherapy: between scientific evidence, science fiction, and lucrative business.	Aesthetic Plast Surg. 2008 Nov;32(6):842-9. Epub 2008 Jul 29.	Liban
Lacarrubba F, Tedeschi A, Nardone B, Micali G.	Mesotherapy for skin rejuvenation: assessment of the subepidermal low-echogenic band by ultrasound evaluation with cross-sectional B-mode scanning.	Dermatol Ther. 2008 Nov-Dec;21 Suppl 3:S1-5.	Italie
Mann MW, Palm MD, Sengelmann RD.	New advances in liposuction technology.	Semin Cutan Med Surg. 2008 Mar;27(1):72-82. Review.	Etats Unis
Park SH, Kim DW, Lee MA, Yoo SC, Rhee SC, Koo SH, Seol GH, Cho EY.	Effectiveness of mesotherapy on body contouring.	Plast Reconstr Surg. 2008 Apr;121(4):179e-85e.	République de Corée
Lorizzo M, De Padova MP, Tosti A.	Biorejuvenation: theory and practice.	Clin Dermatol. 2008 Mar-Apr;26(2):177-81.	Italie
Wanner M, Avram M.	An evidence-based assessment of treatments for cellulite.	J Drugs Dermatol. 2008 Apr;7(4):341-5. Review.	Etats Unis
Caruso MK, Roberts AT, Bissoon L, Self KS, Guillot TS, Greenway FL.	An evaluation of mesotherapy solutions for inducing lipolysis and treating cellulite.	J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2008 Nov;61(11):1321-4. Epub 2007 Oct 22.	Etats Unis
Vedamurthy M.	Mesotherapy.	Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2007 Jan-Feb;73(1):60-2.	Inde
Co AC, Abad-Casintahan MF, Espinoza-Thaebtharm A.	Submental fat reduction by mesotherapy using phosphatidylcholine alone vs. phosphatidylcholine and organic silicium: a pilot study.	J Cosmet Dermatol. 2007 Dec;6(4):250-7.	Philippines
Doerr TD.	Lipoplasty of the face and neck.	Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Aug;15(4):228-32. Review.	Etats Unis
Rotunda AM, Kolodney MS.	Mesotherapy and phosphatidylcholine injections: historical clarification and review.	Dermatol Surg. 2006 Apr;32(4):465-80	Etats Unis
Amin SP, Phelps RG, Goldberg DJ.	Mesotherapy for facial skin rejuvenation: a clinical, histologic, and electron microscopic evaluation.	Dermatol Surg. 2006 Dec;32(12):1467-72.	Etats Unis
Lim EC, Seet RC.	Botulinum toxin injections to reduce adiposity: Possibility, or fat chance?	Med Hypotheses. 2006;67(5):1086-9. Epub 2006 May 22.	République de Singapour
Rohrich RJ.	Mesotherapy: what is it? Does it work?	Plast Reconstr Surg. 2005 Apr 15;115(5):1425.	Etats Unis
Rotunda AM, Avram MM, Avram AS.	Cellulite: Is there a role for injectables?	J Cosmet Laser Ther. 2005 Dec;7(3-4):147-54. Review.	Etats Unis
Matarasso A, Pfeifer TM;	Mesotherapy for body contouring.	Plast Reconstr Surg. 2005 Apr 15;115(5):1420-4	Etats Unis

Tableau 8 : Liste des articles obtenus par Pubmed focalisant sur les effets indésirables :

Auteurs	Titre	référence	Adresse
Nabavi CB, Minckler DS, Tao JP.	Histologic features of mesotherapy-induced orbital fat inflammation.	Ophthal Plast Reconstr Surg. 2009 Jan-Feb;25(1):69-70.	Etats Unis
Del-Castillo M, Palmero D, Lopez B, Paul R, Ritacco V, Bonvehi P, Clara L, Ambroggi M, Barrera L, Vay C.	Mesotherapy-associated outbreak caused by Mycobacterium immunogenum.	Emerg Infect Dis. 2009 Feb;15(2):357-9.	Argentine
Gokdemir G, Küçükünal A, Sakiz D.	Cutaneous granulomatous reaction from mesotherapy.	Dermatol Surg. 2009 Feb;35(2):291-3. Click here to read	Turquie
Michel-Batôt C, Dintinger H, Blum A, Olivier P, Laborde F, Bettembourg-Brault I, Pourel J, Loeuille D, Chary-Valckenaere I.	A particular form of septic arthritis: septic arthritis of facet joint.	Joint Bone Spine. 2008 Jan;75(1):78-83. Epub 2007 Aug 29.	France
Davis MD, Wright TI, Shehan JM.	A complication of mesotherapy: noninfectious granulomatous panniculitis.	Arch Dermatol. 2008 Jun;144(6):808-9.	Etats Unis
Viana-Niero C, Lima KV, Lopes ML, Rabello MC, Marsola LR, Brilhante VC, Durham AM, Leão SC.	Molecular characterization of Mycobacterium massiliense and Mycobacterium bolletii in isolates collected from outbreaks of infections after laparoscopic surgeries and cosmetic procedures.	J Clin Microbiol. 2008 Mar;46(3):850-5. Epub 2008 Jan 3.	Brésil
Tor PC, Lee TS.	Delirium with psychotic features possibly associated with mesotherapy.	Psychosomatics. 2008 May-Jun;49(3):273-4.	Etats Unis
Al-Khenaizan S.	Facial cutaneous ulcers following mesotherapy.	Dermatol Surg. 2008 Jun;34(6):832-4; discussion 834-5. Epub 2008 Mar 31.	Arabie saoudite
Danilovic DL, Bloise W, Knobel M, Marui S.	Factitious thyrotoxicosis induced by mesotherapy: a case report.	Thyroid. 2008 Jun;18(6):655-7.	Brésil
Strahan JE, Cohen JL, Chorny JA.	Granuloma annulare as a complication of mesotherapy: a case report.	Dermatol Surg. 2008 Jun;34(6):836-8. Epub 2008 Mar 31.	Etats Unis
Kadry R, Hamadah I, Al-Issa A, Field L, Arabiah F.	Multifocal scalp abscess with subcutaneous fat necrosis and scarring alopecia as a complication of scalp mesotherapy.	J Drugs Dermatol. 2008 Jan;7(1):72-3.	Etats Unis
Garcia-Navarro X, Barnadas MA, Dalmau J, Coll P, Gurguí M, Alomar A.	Mycobacterium abscessus infection secondary to mesotherapy.	Clin Exp Dermatol. 2008 Aug;33(5):658-9. Epub 2008 Jul 8.	Espagne
Munayco CV, Grijalva CG, Culqui DR, Bolarte JL, Suárez-Ognio LA, Quispe N, Calderon R, Ascencios L, Del Solar M, Salomón M, Bravo F, Gotuzzo E.	Outbreak of persistent cutaneous abscesses due to Mycobacterium chelonae after mesotherapy sessions, Lima, Peru.	Rev Saude Publica. 2008 Feb;42(1):146-9.	Perou
no authors listed	Mésothérapie : mycobactérioses / Mesotherapy: mycobacteriosis. Complementary medicine can induce adverse effects.	La Revue prescrire. [Rev. Prescr..] 2007, vol. 27, no 285	France
Gamo R, Aguilar A, Cuétara M, Gonzalez-Valle O, Houmani M, Martín L, Gallego MA.	Sporotrichosis following mesotherapy for arthrosis.	Acta Derm Venereol. 2007;87(5):430-1.	Espagne
Demirkan F, Tutuncu N, Sari A, Arslan E.	Mesotherapy: can it be a cause of perforator flap failure?	Plast Reconstr Surg. 2007 Mar;119(3):1137-8.	Turquie

Sañudo A, Vallejo F, Sierra M, Hoyos JG, Yepes S, Wolff JC, Correa LA, Montealegre C, Navarro P, Bedoya E, Sanclemente G.	Nontuberculous mycobacteria infection after mesotherapy: preliminary report of 15 cases.	Int J Dermatol. 2007 Jun;46(6):649-53.	Colombie
Colón-Soto M, Peredo RA, Vilá LM.	Systemic lupus erythematosus after mesotherapy with acetyl-L-carnitine.	J Clin Rheumatol. 2006 Oct;12(5):261-2.	Puerto Rico
Tan J, Rao B.	Mesotherapy-induced panniculitis treated with dapsone: case report and review of reported adverse effects of mesotherapy.	J Cutan Med Surg. 2006 Mar-Apr;10(2):92-5. Review.	Etats Unis
Sampaio JL, Viana-Niero C, de Freitas D, Höfling-Lima AL, Leão SC.	Enterobacterial repetitive intergenic consensus PCR is a useful tool for typing Mycobacterium chelonae and Mycobacterium abscessus isolates.	Diagn Microbiol Infect Dis. 2006 Jun;55(2):107-18. Epub 2006 Mar 9.	Brésil
Rivera-Olivero IA, Guevara A, Escalona A, Oliver M, Pérez-Alfonzo R, Piquero J, Zerpa O, de Waard JH.	Soft-tissue infections due to nontuberculous mycobacteria following mesotherapy. What is the price of beauty ?	Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006 May;24(5):302-6	Venezuela
Henry F, Piéard-Franchimont C, Piéard GE.	Mycobacteries atypiques et mesotherapie	Rev Med Liege. 2005 Jan;60(1):7-10. French.	Belgique
Brandão C, Fernandes N, Mesquita N, Dinis-Ribeiro M, Silva R, Lomba Viana H, Moreira Dias L.	Abdominal haematoma--a mesotherapy complication.	Acta Derm Venereol. 2005;85(5):446.	Portugal
Centers for Disease Control and Prevention (CDC).	Outbreak of mesotherapy-associated skin reactions--District of Columbia area, January-February 2005.	MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005 Nov 11;54(44):1127-30.	Etats Unis
Lee DP, Chang SE.	Subcutaneous nodules showing fat necrosis owing to mesotherapy.	Dermatol Surg. 2005 Feb;31(2):250-1.	République de Corée
Rose PT, Morgan M.	Histological changes associated with mesotherapy for fat dissolution.	J Cosmet Laser Ther. 2005 Mar;7(1):17-9.	Etats Unis
Bessis D, Guilhou JJ, Guillot B.	Localized urticaria pigmentosa triggered by mesotherapy.	Dermatology. 2004;209(4):343-4.	Suisse
Cooksey RC, de Waard JH, Yakrus MA, Rivera I, Chopite M, Toney SR, Morlock GP, Butler WR.	Mycobacterium cosmeticum sp. nov., a novel rapidly growing species isolated from a cosmetic infection and from a nail salon.	Int J Syst Evol Microbiol. 2004 Nov;54(Pt 6):2385-91.	Etats Unis
Marco-Bonnet J, Beylot-Barry M, Texier-Maugein J, Barucq JP, Supply P, Doutre MS, Beylot C.	BCGite cutanée après mésothérapie : 2 cas	Ann Dermatol Venereol. 2002 May;129(5 Pt 1):728-31 French	France
Nagore E, Ramos P, Botella-Estrada R, Ramos-Níguez JA, Sanmartín O, Castejón P.	Cutaneous infection with Mycobacterium fortuitum after localized microinjections (mesotherapy) treated successfully with a triple drug regimen.	Acta Derm Venereol. 2001 Aug-Sep;81(4):291-3.	Espagne
Rosina P, Chieriegato C, Miccolis D, D'Onghia FS.	Psoriasis and side-effects of mesotherapy.	Int J Dermatol. 2001 Sep;40(9):581-3.	Italie
Doutre MS, Beylot C.	EFFETS SECONDAIRES DE LA MESOTHERAPIE	Therapie. 1997 Mar-Apr;52(2):93-6. Review French	France
Paul C, Burguiere AM, Vincent V, Susbielle P, Bonvalet D, Dubertret L.	Becegite du visage apres mesotherapie	Ann Dermatol Venereol. 1997;124(10):710-2. French.	France
Tennstedt D, Lachapelle JM.	EFFETS CUTANES INDESIRABLES DE LA MESOTHERAPIE	Ann Dermatol Venereol. 1997;124(2):192-6. French.	Belgique
Grojean MF, Vaillant L.	ERUPTION LICHENOIDE INDUITE PAR LA MESOTHERAPIE	Ann Med Interne (Paris). 1995;146(5):365-6. French.	France

Urbani CE.	Urticarial reaction to ethylenediamine in aminophylline following mesotherapy.	Contact Dermatitis. 1994 Sep;31(3):198-9.	Italie
Bonafé JL, Grigorieff-Larrue N, Bauriaud R.	LES MYCOBACTERIOSES CUTANÉES ATYPIQUES : RESULTATS D'UNE ENQUETE NATIONALE	Ann Dermatol Venereol. 1992;119(6-7):463-70. French.	France
Vaillant L, De Muret A, Muller C, Machet L, Lorette G.	TOXIDERMIE LICHENOIDE APRES MESOTHERAPIE	Ann Dermatol Venereol. 1992;119(11):936-7. French.	France

Tableau 9 : Liste des articles obtenus par Pubmed antérieurs à 1992 :

Auteurs	Titre	Année	référence	Adresse
Palermo S, Riello R, Cammardella MP, Carossino D, Orlandini G, Casigliani R, Launo C.	TENS + mesotherapy association in the therapy of cervico-brachialgia: preliminary data	1991	Minerva Anesthesiol. 1991 Oct;57(10):1084-5. Italian.	Italie
Deleixhe-Mauhin F, Nikkels A, Paquet P, Goffin F, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.	La mésothérapie, est-elle sans danger?	1991	Rev Med Liege. 1991 Apr;46(4):213-5. French.	Belgique
De Ridder A, Driessens M, De Bruyne J, Dijs H, Guastavino V, De Vroey T, Verheyen G.	Mesotherapy in abarticular rheumatism	1989	Acta Belg Med Phys. 1989 Jul-Sep;12(3):91-3. Dutch.	Belgique
Guazzetti R, Iotti E, Marinoni E.	Mesotherapy with naproxin sodium in musculoskeletal diseases	1988	Riv Eur Sci Med Farmacol. 1988 Dec;10(6):539-42. Italian.	Italie
Didier A, Carre P, Rostin M, Leophonte P.	Reaction d'intolerance apres mesotherapie.	1987	Therapie. 1987 Oct-Dec;42(6):563-4. French	France
Friedel J, Piémont Y, Truchetet F, Cattan E.	Mesotherapie et mycobacteriose cutanee a Mycobacterium fortuitum: une "medecine douce" a risque.	1987	Ann Dermatol Venereol. 1987;114(6-7):845-9. French.	France
Vaillant P.	Rémission des symptômes douloureux bucco-dentaires par traitement de mesotherapie.	1986	Chir Dent Fr. 1986 Jun 19;56(343):41-2. French.	France
Thierrée RA, Mrejen D.	Microcirculation, mésothérapie et thermographie.	1985	J Mal Vasc. 1985;10 Suppl A:207-8. French.	France
de Beir J, Bazon H.	Mise au point sur la mesotherapie.	1984	Chir Dent Fr. 1984 Jul 5;54(257):27-8.	France
Guillaume JC, Jouffroy L, Touraine R.	Complications cutanees de la mesotherapie (2 observations)	1984	Ann Dermatol Venereol. 1984;111(8):701-2.	France
Donini I, De Anna D, Carella G, Ricci D, Mazzoni M, Benea M, Pozza E	Mesotherapy in the treatment of lymphedema: histologic and ultrastructural observations	1982	Chir Patol Sper. 1982 Feb;30(1):25-34. Italian.	Italie
Daloz-Bourguignon A.	La mesotherapie	1980	Chir Dent Fr. 1980 Sep 4;50(76):43-5. French.	France
Gallo R.	La mesotherapie en phlebologie	1980	Phlebologie. 1980 Jan-Mar;33(1):153-6. French.	France
Médioni G.	Resultats de six annees de traitements des episodes douloureux desmodontaux par la mesotherapie.	1980	Chir Dent Fr. 1980 Sep 11;50(77):35-7. French.	France
Daloz-Bourguignon A.	Une methode therapeutique antalgique: la mesotherapie.	1979	J Belge Med Phys Rehabil. 1979;2(3):230-4. French.	Belgique
Médioni G.	Propos sur la mesotherapie bucco-dentaire	1976	Chir Dent Fr. 1976 May 12;46(304):97-102. French.	France
Pistor M.	Qu'est-ce que la mesotherapie?	1976	Chir Dent Fr. 1976 Jan 21;46(288):59-60. French.	France

**Evaluation de l'efficacité de la pratique de la mésothérapie
à visée thérapeutique**

Emmanuel OGER

Professeur de Pharmacologie Clinique, Centre Régional de Pharmacovigilance - CHU de Rennes,
Service de Pharmacologie - INSERM CIC 0203

Ce rapport avait pour objectif d'évaluer les données d'efficacité de la pratique de la mésothérapie.

L'outil de référence pour l'évaluation de l'efficacité d'une thérapeutique est l'essai clinique contrôlé, randomisé. Le double insu est d'autant plus indispensable que le critère de jugement est subjectif, comme par exemple l'évaluation d'un score de douleur sur une échelle visuelle analogique, car en l'absence d'insu l'autosuggestion ou l'hétérosuggestion peuvent affecter le résultat.

La revue de la littérature a été faite selon une méthodologie classique, parfaitement décrite, suivant les règles de la médecine fondée sur les preuves. A la recherche des données publiées ont été ajoutées des données non publiées, ou littérature grise, permettant ainsi de limiter le biais de publication.

Le constat est malheureusement celui d'une faiblesse des données, tant au plan quantitatif que qualitatif. Si le concept a vu le jour dans les années 50 avec la création d'une société savante française en 1964 et internationale en 1983, seuls six essais contrôlés randomisés ont été publiés dont trois en double insu contre placebo. De plus, l'hétérogénéité des modalités thérapeutiques évaluées, des pathologies considérées et des critères de jugement choisis rendent toute synthèse quantitative de type méta-analytique vaine. De toutes les indications revendiquées, seules les pathologies douloureuses ostéo-articulaires ont fait l'objet d'une évaluation.

Un seul essai au final est convaincant (Cacchio A, 2009). Quarante-deux patients avec une tendinopathie calcifiée de l'épaule, évoluant depuis au moins 6 mois, symptomatique en dépit d'un traitement médical, ont été tirés au sort, de manière correcte, pour recevoir, soit une thérapeutique à

base d'EDTA di-sodique par mésothérapie associée à la phonophorèse, soit un placebo avec les mêmes modalités d'administration pour garantir l'insu. Le critère principal était basé sur deux scores d'évaluation de la douleur et de la gêne fonctionnelle mesurés une semaine après la fin de la séquence thérapeutique, scores sur lesquels le nombre nécessaire de sujet avait été calculé : le score algo-fonctionnel de Constant et Murley (SCM) de 0 à 100 et une échelle visuelle analogique (EVA) pour l'auto-évaluation de l'intensité de la douleur de 0 à 10 ; le nombre nécessaire de sujet était calculé pour permettre de détecter avec une puissance de 95% une différence entre les moyennes de chacun des deux groupes de 30 points du SCM et de 3 points du score EVA. Le SCM était évalué par deux médecins expérimentés en insu du traitement reçu. Le critère secondaire était objectif avec l'évaluation radiographique, en insu, de la présence de calcification. Un succès thérapeutique était défini par la disparition complète de calcification. Tous les patients ont pu être évalués et ont été analysés en intention de traiter. Avant l'intervention le score algo-fonctionnel de Constant et Murley était en moyenne de 47 points (sur un total de 100 correspondant à un patient asymptomatique) et le score sur l'EVA était en moyenne de 6,8. Ces scores moyens ne se modifiaient pas dans le groupe placebo à une semaine et à un an. Ces valeurs moyennes étaient celles envisagées dans le calcul du nombre de sujet mais les écarts-types observés étaient beaucoup plus faibles. Il était observé à une semaine une différence moyenne de 30 points du SCM (IC95% : 27 à 32) et de 4 points de l'EVA (IC95% : 3,6 à 4,5) en faveur de la thérapeutique à base d'EDTA di-sodique ; la taille d'effet était similaire à un an. Ces différences étaient statistiquement significatives et les intervalles de confiance à 95% donnaient une bonne précision autour de l'estimation de la quantité d'effet. Les calcifications radiologiques avaient complètement disparu chez 25 patients du groupe traité (62,5%) et chez aucun des patients du groupe contrôle. Si cet essai démontre sans ambiguïté l'effet de l'EDTA di-sodique délivré « localement », il ne permet pas de distinguer le rôle respectif des deux modalités thérapeutiques (mésothérapie ou phonophorèse).

Le concept sous-tendant la mésothérapie est la délivrance locale d'un ou de plusieurs principes actifs par le biais d'injections intra ou hypodermiques multiples, sachant qu'une technique de ponction sans injection de produit (mésothérapie sèche) est aussi utilisée (aiguille de 0,3 à 0,4 mm de diamètre avec une profondeur de piqûre de 0,4 à 1,3 cm).

Une diffusion locorégionale du/des principe(s) actif(s) autoriserait un effet symptomatique sur une pathologie localisée. Les principaux principes actifs utilisés sont la lidocaïne, le piroxicam, la calcitonine, le thiocolchicoside et la pentoxifylline. Si tous ces principes actifs ont des autorisations de mise sur le marché pour la voie injectable, la taille d'effet évaluée pour un certain nombre d'entre eux est modeste... Il est difficile d'extrapoler à partir de ces évaluations la quantité d'effet attendue par une délivrance intra ou hypodermique à une dose moindre. Les principes actifs sont souvent associés, les proportions et les doses utilisées relevant de l'empirisme et non d'une évaluation formalisée.

Par ailleurs, la ponction cutanée multiple pourrait avoir un effet propre, ce qui est attendu lors d'une mésothérapie sèche, avec un rôle potentiel de plusieurs paramètres : nombre de ponction, localisation sur la peau, profondeur... A ce propos, un essai clinique randomisé contrôlé récemment

publié (Cherkin DC, 2009), évaluant l'acupuncture (aiguille de 0,25 mm de diamètre avec une profondeur de piqure de 1 à 3 cm) dans la prise en charge de la lombalgie est instructif. Quatre modalités thérapeutiques durant sept semaines étaient comparées : l'acupuncture individualisée, l'acupuncture standardisée (8 points sur 20 minutes), une acupuncture simulée (pas de pénétration cutanée) et les soins médicaux usuels. Le critère de jugement principal était basé sur deux scores l'un fonctionnel, l'autre de pénibilité de la douleur, évalués lors d'un interrogatoire téléphonique à huit semaines. Les trois modalités d'« acupuncture » étaient plus efficaces que le soin habituel mais sans différence tangible entre les modalités, posant la question du mécanisme d'action de l'acupuncture et celle d'un effet placebo. L'essai randomisé conduit par Menkès et collaborateurs (Menkes CJ, 1990) n'avait pas détecté de différence entre trois interventions (mésothérapie avec injection d'anti-inflammatoire, mésothérapie avec injection de sérum physiologique, mésothérapie sèche) pour tendinopathie. Même si l'on peut invoquer un manque de puissance, cette étude va à l'encontre de l'intérêt de l'administration locale d'anti-inflammatoire et suggère un effet placebo lié à la piqure.

Enfin, en terme de sécurité, l'effraction cutanée expose à un risque infectieux potentiel et sa justification nécessite la démonstration qu'elle est nécessaire à l'obtention d'effet thérapeutique. Or, l'essai précédemment décrit évaluant la mésothérapie et la phonophorèse, sans pouvoir distinguer le rôle propre des deux modalités thérapeutiques, pose la question de l'intérêt d'une délivrance locale de principe actif sans effraction cutanée.

La moitié des articles répertoriés dans le rapport (38 sur 77) porte sur des effets indésirables. Les effets indésirables rapportés sont des douleurs, des hématomes aux points d'injection, des réactions allergiques, et des infections bactériennes.

En conclusion, compte tenu des données disponibles présentées dans ce rapport, la pratique de la mésothérapie à finalité thérapeutique n'a pas démontré de bénéfice. Le seul essai pertinent ne permet pas de distinguer l'effet de la mésothérapie de celui de la phonophorèse. L'effraction cutanée expose à un risque infectieux potentiel qui ne peut être justifié que par la démonstration de la nécessité d'une injection intra ou hypodermique pour obtenir un effet thérapeutique dont une partie au moins est lié à un effet placebo.

Rennes, le 17 juin 2009

Cacchio A, De Blasis E, et al. (2009). Effectiveness of treatment of calcific tendinitis of the shoulder by disodium EDTA. *Arthritis Rheum* 61(1): 84-91.

Cherkin DC, Sherman KJ, et al. (2009). A randomized trial comparing acupuncture, simulated acupuncture, and usual care for chronic low back pain. *Arch Intern Med* 169 (9): 858-66.

Menkes CJ, Laoussadi S, et al. (1990). Controlled trial of injectable diclofenac in mesotherapy for the treatment of tendinitis. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 57(7-8): 589-91.

Evaluation de l'efficacité de la pratique de la mésothérapie à visée thérapeutique

Bernard Bannwarth

Professeur de thérapeutique, Université Victor Segalen & Praticien Hospitalier de rhumatologie, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

La mésothérapie est une technique d'administration de médicaments allopathiques par voie intradermique. Elle part du postulat que la délivrance loco-régionale de principes actifs près du site symptomatique ou pathologique permet d'obtenir une efficacité thérapeutique à très faible dose et d'éviter ainsi les effets indésirables systémiques desdits principes actifs. Cela suppose

- d'une part, que les médicaments administrés aient une activité périphérique avérée, et
- d'autre part, que leurs propriétés pharmacologiques soient en rapport avec les symptômes ou les syndromes qu'ils visent à traiter.

Or, si l'on consulte la liste des produits utilisés en mésothérapie (Tableau 2), on trouve des médicaments dont le mécanisme d'action est purement central, à l'instar d'antidépresseurs (amitriptyline, clomipramine), de la caféine, de neuroleptiques (chlorpromazine), de benzodiazépines (clonazépam, diazépam, midazolam) ou d'anxiolytiques (hydroxyzine). Y figurent en outre des médicaments dont on peut douter d'une efficacité potentielle lorsqu'ils sont employés en mésothérapie, à l'exemple de la calcitonine (agent anti-ostéoclastique et, accessoirement, vasodilatateur) et du piracétam (qui favoriserait les neurotransmissions gabaergiques, cholinergiques et glutamergiques).

Par ailleurs, la composition des formulations employées dans les indications mentionnées (Tableau 3) est souvent irrationnelle d'un point de vue physiopathologique et pharmacologique. C'est notamment le cas de l'acné pour laquelle on propose un mélange de magnésium, de vitamines B et C, et d'un anesthésique local, éventuellement associé à un vaccin antigrippal. Il en va de même dans d'autres indications dont l'asthme, le syndrome du canal carpien, le zona, affections où la mésothérapie pourrait constituer une véritable « perte de chance » pour les patients dans la mesure où nous disposons d'autres moyens thérapeutiques dont l'efficacité est établie. Au reste, aucune de ces pratiques n'est validée par des essais cliniques comparatifs, randomisés.

En effet, le seul essai de ce type ayant démontré une supériorité de la mésothérapie « active » par rapport à une mésothérapie « placebo » est celui de Cacchio et al (2009) réalisé dans la tendinopathie calcifiante symptomatique de la coiffe des rotateurs. Mais le traitement par mésothérapie était associé à des séances de phonophorèse de sorte qu'il est impossible de faire la part de chacune de ces procédures dans le succès rapporté. Au surplus, bien que le choix du verum, un agent chélateur des cations, l'EDTA, fût pharmacologiquement fondé, on est en droit de s'interroger sur la validité des

résultats de l'essai vu l'importance et la rapidité de l'amélioration clinique et radiologique, sans survenue d'événement indésirable, notamment de poussée douloureuse lors de la disparition des calcifications.

Par ailleurs, l'essai de Menkès et al. dans les tendinopathies suggère que mésothérapie sèche et celles administrant du diclofénac ou du sérum physiologique produisent des résultats analogues, l'efficacité dans cet essai étant corrélée au facteur temps. Les autres essais publiés ne permettent pas de conclure sur l'intérêt éventuel de la mésothérapie dans la pathologie de la coiffe liée à un conflit sous-acromial (Moretti et al.), le syndrome cervical après coup du lapin (cervical whiplash syndrome) (Florio et al.), la lombalgie associée à un dérangement sacro-iliaque (Monticone et al.) ou la « lombosciatalgie » (Parrini et al.), la prévention des phénomènes inflammatoires après chirurgie stomatologique (Einholtz et al.).

Quant aux études cliniques non publiées dans des revues indexées, aucune n'emporte la conviction car toutes comportent des biais majeurs et/ou des imprécisions (sur les entités nosographiques considérées, la nature des produits injectés, les critères de jugement utilisés, etc) rédhibitoires ainsi que l'indiquent les auteurs du rapport.

Concernant les complications propres à la mésothérapie, leur incidence n'est pas connue faute d'un recueil systématique ou du suivi prospectif d'une cohorte de patients traités. Certains effets indésirables sont d'ordre systémique en raison d'un passage des principes actifs dans la circulation générale, d'où des manifestations allergiques ou des troubles dus aux propriétés pharmacologiques des produits injectés (la calcitonine pourrait être responsable de flushes, par ex). Mais les complications sont surtout locales (douleur, ecchymoses, érythème, lésions cutanées diverses,...), secondaires aux piqûres (effraction de la peau), mais sans doute aussi à la toxicité directe des mélanges injectés (principes actifs ou excipients) pour les tissus. A cet égard, on s'étonne qu'on ne soit pas assuré de l'innocuité pour le derme (et plus généralement pour l'ensemble des téguments) des médicaments destinés à d'autres voies d'administration, avant d'en faire un usage en mésothérapie. Le principal risque consiste finalement en des infections locales, susceptibles de se propager aux structures avoisinantes, voire de disséminer à distance. Parmi ces infections, certaines consistaient en des abcès sous-cutanées à mycobactéries atypiques au traitement volontiers difficile et pouvant laisser des séquelles.

En résumé, les données disponibles ne permettent de conclure à l'efficacité de la mésothérapie, ni à un rapport bénéfice/risque favorable, vu les complications spécifiques encourues, dans aucune des indications revendiquées. Il est donc indispensable de réaliser des essais comparatifs, randomisés, en double aveugle, dans les affections qui pourraient relever de cette technique. De surcroît, les procédures d'administration et le choix des principes actifs injectés devraient être standardisés d'autant que ce choix est souvent irrationnel sur le plan pharmacologique (emploi de produits sans efficacité périphérique avérée) et infondé sur le plan physiopathologique (produits dont l'efficacité n'est pas établie dans l'affection considérée). Enfin, comme les médicaments injectés sont destinés à d'autres voies d'administration, il est nécessaire de tester leur innocuité pour les téguments avant d'envisager leur usage par mésothérapie.

CONCLUSION

La mésothérapie est une technique qui consiste à injecter de faibles doses de médicaments dans la peau. Ses indications sont pour l'essentiel le traitement de la douleur (rhumatologie, pathologies liées à la pratique du sport, pathologies rachidiennes) ainsi qu'une constellation de troubles allant du traitement des acouphènes à celui du zona en passant par les infections ORL à répétition. Ce traitement est utilisé également en médecine esthétique, le présent document ne traite pas de ce dernier usage.

La mésothérapie aurait été inventée en France dans les années 1950. Son enseignement n'a été proposé en France qu'à partir de 1989 et surtout 2002, et ce dans le cadre d'un diplôme inter-universitaire réservé à des médecins ou à des étudiants en médecine de 3^{ème} cycle. La Classification commune des actes médicaux décrit dans son corpus depuis 2005 la séance de mésothérapie à visée antalgique. Cet acte n'est pas pris en charge par l'Assurance maladie.

Les travaux scientifiques évaluant la mésothérapie sont rares. Plusieurs articles (issus d'observations récoltées dans divers pays aux pratiques hétérogènes) relatent la survenue d'effets indésirables. Le risque d'infection locale apparaît au premier plan, mais il n'est pas seul : allergies, toxicité directe des produits injectés, passage systémique (dans la circulation générale) ont également été évoqués. En ce qui concerne l'efficacité de la mésothérapie, une seule étude est méthodologiquement acceptable ; elle a été réalisée dans la tendinopathie calcifiante symptomatique de la coiffe des rotateurs. L'essai est positif (mésothérapie supérieure au bras contrôle), mais pas totalement conclusif, en particulier parce que deux traitements (mésothérapie et phonophorèse) étaient administrés simultanément.

Il est infiniment regrettable qu'une pratique aussi répandue soit si mal étudiée. Toute thérapeutique devrait bénéficier d'études visant : 1/ à étayer son mécanisme d'action ; 2/ à garantir sa sécurité ; 3/ à prouver son efficacité. Or à ce jour, pour la mésothérapie, aucun de ces points n'est acquis, ni même abordé avec le sérieux qu'il mérite (c'est-à-dire réalisé avec une méthodologie rigoureuse conduisant à publication dans une revue internationale à comité de lecture). Or ces études sont possibles, comme le prouve l'essai mentionné dans le paragraphe précédent. Qui plus est, seuls des médecins spécialement formés devraient être réellement autorisés à pratiquer de tels actes. Au total, il est impossible de dire à partir de données factuelles si le rapport bénéfice/risque de la mésothérapie est favorable. Les risques existent. Ils doivent être encadrés. Le bénéfice n'est pas prouvé. Il n'est cependant pas impossible, tout au moins dans certaines indications et avec certains produits.