

Esthétique

Accidents d'injection lors de l'utilisation de fillers sur le visage

Physiopathologie, prise en charge et intérêt de la hyaluronidase

RÉSUMÉ : Les injections de *fillers* au niveau du visage connaissent une augmentation croissante et impliquent des injecteurs de spécialités très variées. La littérature recense un nombre croissant de complications graves telles que des nécroses cutanées ou des atteintes visuelles majeures correspondant à un accident d'injection qui peuvent entraîner un préjudice esthétique et/ou fonctionnel majeur et doivent être connues du médecin injecteur. La physiopathologie de ces accidents et leur prise en charge notamment avec l'utilisation de la hyaluronidase sont détaillées dans cet article.



R. FOISSAC
Chirurgie esthétique, NICE.

Les injections de produit de comblement du visage ont connu une augmentation exponentielle ces dix dernières années. L'ASAPS a recensé en 2016 plus de 1,4 millions d'injections d'acide hyaluronique derrière les injections de toxine botulinique [1]. L'acide hyaluronique et l'hydroxyapatite de calcium ont tous les deux reçu une approbation FDA pour l'utilisation comme *filler* pour la correction des rides du visage et des pertes de volume [2]. Cette pratique de médecine esthétique s'est étendue dans le monde entier aux spécialités chirurgicales et non chirurgicales et même à des spécialités non médicales.

Bien que présentée comme une pratique présentant un haut taux de satisfaction et très sécuritaire, de nombreuses publications scientifiques ont rapporté un nombre croissant de complications sérieuses [3]. Parmi ces complications, la plus redoutée est l'accident d'injection pouvant aboutir à la nécrose cutanée ou à la cécité. Cette complication touche toutes les catégories d'injecteurs, n'est pas l'apanage des injecteurs débutants et peut donc survenir même chez des injecteurs expérimentés (**tableau I**).

La physiopathologie de ces accidents est encore discutée avec des tableaux cliniques variés. Cette complication n'est pas spécifique à l'acide hyaluronique et était déjà connue pour d'autres produits de comblement (collagène...) [4]. Son incidence reste très faible (0,05 %) [5] mais elle est probablement sous-estimée en raison d'accidents d'injection non déclarés et dans les cas de blanchiment cutané immédiat résolutifs plus que dans ceux de vraie nécrose.

Type de praticiens	n (%)
Médecin généraliste	16 (34 %)
Dermatologue	10 (21,3 %)
Chirurgien	10 (21,3 %)
Clinicien	5 (10,7 %)
Naturopathe	2 (4,3 %)
Urologue	1 (2,1 %)
Infirmière	1 (2,1 %)
Anesthésiste	1 (2,1 %)
Non médical	1 (2,1 %)
Total	47 (100 %)

Tableau I : Répartition des accidents d'injection en fonction du type de praticien (*Systematic review of vascular accident after facial soft tissue filler injection*. Foissac et al. 2017, à paraître).

Esthétique

Vascularisation de la face

La face possède une vascularisation extrêmement riche qui lui vaut l'appellation de masque facial, artériel et veineux. Cette vascularisation faciale comprend plusieurs particularités intéressantes dans la compréhension de la physiopathologie des accidents d'injections :

>>> Les variations anatomiques : très nombreuses notamment pour l'artère faciale qui présente des trajets, profondeurs et des terminaisons variables. Celle-ci peut être notamment assez superficielle au niveau de la région nasogénienne.

>>> La collatéralité : aussi bien dans un plan transversal qu'antéro-postérieur, la vascularisation faciale s'organise en un réseau communicant très important (*fig. 1*).

>>> La suppléance : la richesse en anastomoses entre chaque hémiface et la collatéralité permettent que l'obstruction d'un vaisseau n'entraîne aucune répercussion. La ligature d'une artère faciale au niveau de son origine n'entraîne ainsi aucune répercussion clinique.

>>> La communication entre le réseau carotidien externe et interne : au niveau des vaisseaux supra-trochléaires où

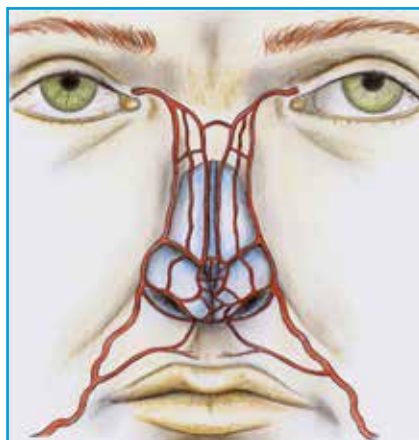


Fig. 1 : Suppléance et collatéralité de la face illustrée au niveau de la région nasale.

ceux-ci communiquent avec l'artère ophtalmique.

>>> Communication terminale artéroveineuse au niveau des capillaires sanguins : le réseau artériel terminal est le réseau capillaire qui communique avec le système veineux. À ce niveau, il n'existe plus de suppléance vasculaire possible.

Notions de "zones à risque"

Du fait de leur fréquence d'injection, de la profondeur et de la trajectoire des vaisseaux présents, certaines zones du visage sont de véritables zones à risque lors d'injections de *fillers* :

>>> La région nasogénienne : à ce niveau, l'artère faciale présente un trajet parallèle au sillon et à la zone d'injection. L'injection à l'aiguille au niveau de la fosse canine en profondeur est particulièrement dangereuse.

>>> La région glabellaire : les vaisseaux supra-trochléaires ont un trajet superfi-

Localisation anatomique de l'accident d'injection	n (%)
Cerveau	1 (0,7 %)
Front	9 (6 %)
Glabelle	18 (12,1 %)
Région périorbitaire	3 (2 %)
Yeux	29 (19,5 %)
Nez (<i>dorsum</i> , pointe, aile du nez)	46 (30,9 %)
Sillon nasogénien	20 (13,4 %)
Joue	8 (5,4 %)
Région péribuccale (incluant les lèvres)	4 (2,7 %)
Total	n = 149 (100 %)

Tableau II : Répartition des accidents d'injection en fonction de la zone anatomique injectée (*Systematic review of vascular accident after facial soft tissue filler injection*. Foissac et al. 2017, à paraître).

ciel et vertical dans l'axe de correction des rides glabellaires. De plus, ces vaisseaux communiquent avec le système carotidien interne (*fig. 2*).

>>> Cas particulier du nez : outre les artères alaires ou columellaires qui

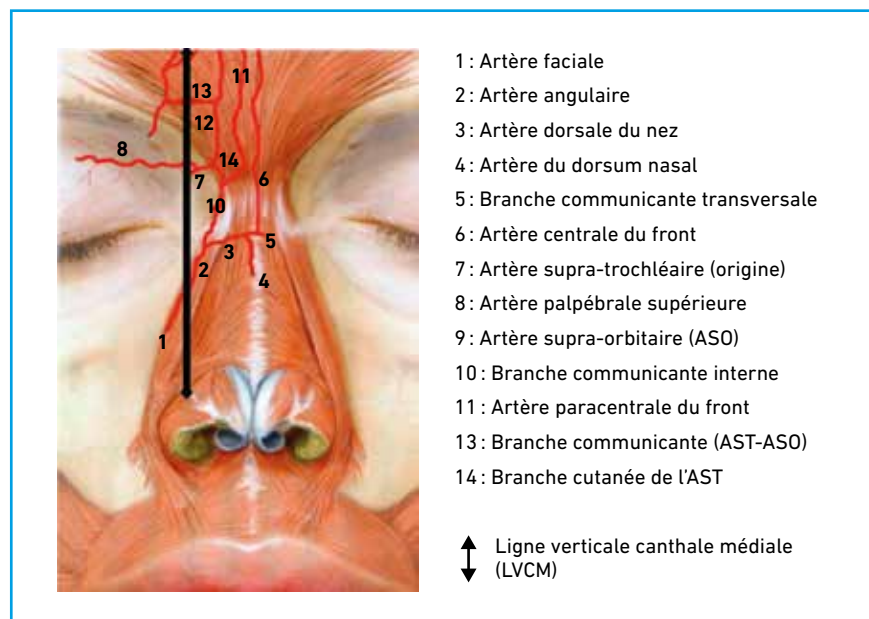


Fig. 2 : Vascularisation artérielle de la région glabellaire montrant l'importance vasculaire et l'organisation verticale propice aux accidents d'injection.

peuvent être directement le siège d'une injection intra-artérielle, la pointe du nez peut voir un autre type de nécrose dû à une souffrance veineuse. Elle est le résultat de l'injection d'un produit trop réticulé et en quantité trop importante dans une pointe souvent déjà modifiée (rhinoplastie par voie externe...). Le produit se comporte comme une compression permanente de la pointe dont le sang veineux ne peut plus être drainé et entraînant une nécrose plus progressive. Il est important de préciser que les zones précédemment citées ne sont pas spécifiques et que des accidents ont été décrits dans d'autres régions du visage (**tableau II**).

■ Accident d'injection (fig. 3)

La physiopathologie de ces accidents d'injections est encore discutée et on retrouve de nombreuses hypothèses dans la littérature. Les conditions nécessaires pour conduire à une nécrose cutanée sont : un vaisseau de calibre suffisant avec arrêt de perfusion du territoire cutané sans possibilité de suppléance. Le seul mécanisme pouvant expliquer cela est embolique. L'injection réalisée par une aiguille se trouve dans la lumière du vaisseau. Se crée alors un caillot d'AH qui va se fragmenter et venir partir progressivement dans la circulation distale. Lorsque ces thrombi se trouvent au niveau des capillaires, il n'y a plus de possibilité de suppléance et la nécrose va s'installer (obstruction de la microcirculation artériolaire dermique terminale). D'ailleurs, les cas de nécrose cutanée ont une disposition en carte de géographie expliquant que ces thrombi partent de façon aléatoire et du fait de la suppléance peuvent intéresser des zones de l'autre hémiface (**fig. 4**).



Fig. 3 : Accident d'injection après injection profonde du sillon nasogénien avec atteinte cutanée nasale.

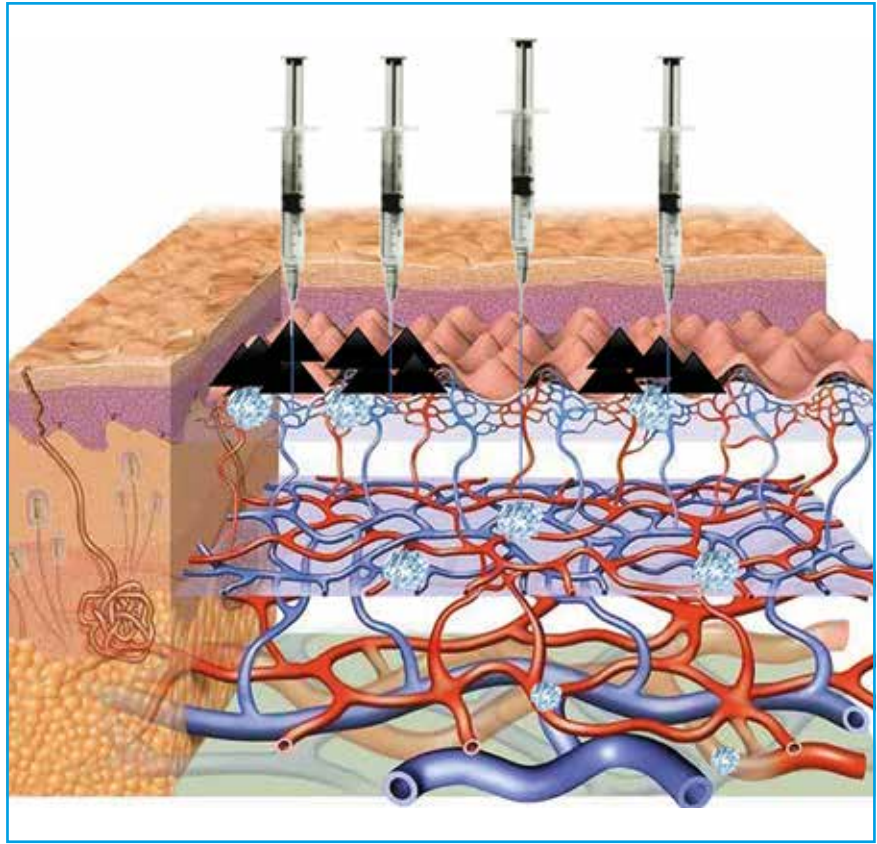


Fig. 4 : Physiopathologie de l'accident d'injection avec illustration des zones d'injection de la hyaluronidase.

tion artériolaire dermique terminale). D'ailleurs, les cas de nécrose cutanée ont une disposition en carte de géographie expliquant que ces thrombi partent de façon aléatoire et du fait de la suppléance peuvent intéresser des zones de l'autre hémiface (**fig. 4**).

L'hypothèse de la compression d'une artère comme l'artère faciale par un AH réticulé est impossible car la compression prolongée de cette artère ou même sa ligature chirurgicale n'entraîne pas à elle seule de nécrose cutanée.

Le diagnostic différentiel principal est la survenue d'une infection herpétique ou d'une infection type cellulite nécrosante due à une infection à germes anaérobies. Il est primordial de rechercher un antécédent herpétique et de prescrire un traitement prophylactique durant une poussée herpétique.

■ Tableau clinique et prise en charge immédiate

La survenue d'un accident d'injection entraîne pendant l'injection un blanchiment (*livedo*) d'un territoire cutané mal délimité, souvent non douloureux. Le patient rapporte immédiatement au cours de l'injection des sensations atypiques (chaud/froid, tension cutanée). Par la suite, on retrouve une douleur modérée en rapport avec la souffrance cutanée qui va conduire à la nécrose cellulaire. Une escarre correspondant à la partie cutanée nécrosée se développe sur une zone ulcérée point de départ du néo-bourgeonnement. Une injection forcée, sous pression est souvent le signe d'une injection intravasculaire.

L'injection doit être interrompue immédiatement dès l'apparition du blanchiment cutané et aucun massage ne doit

Esthétique

être entrepris car risquant d'augmenter la diffusion des emboles d'AH dans la circulation capillaire terminale. Il s'agit alors d'une vraie urgence médicale car la précocité de prise en charge grève le pronostic et les éventuelles séquelles. Des produits permettant une vasodilatation (patch de trinitrine, prostaglandines) ou fluidifiant le sang (héparinothérapie) peuvent limiter l'extension des emboles [6].

Le traitement qui permettra la dégradation des emboles d'acide hyaluronique est la hyaluronidase qui doit être utilisée le plus rapidement possible. En effet, dans la littérature, on retrouve de nombreux accidents d'injection complètement résolutifs grâce à l'utilisation de la hyaluronidase [7].

Intérêt de la hyaluronidase

Rappelons tout d'abord que l'utilisation de la hyaluronidase est toujours interdite en France dans la prise en charge thérapeutique des complications relatives à l'utilisation des *fillers*. L'ANSM a mis en place des groupes d'études devant prouver l'efficacité et la sûreté d'utilisation de la hyaluronidase dans la correction des granulomes puis secondairement étudier son innocuité pour les accidents d'injection [8].

L'utilisation de la hyaluronidase pour le traitement des complications dues à une injection inappropriée de *filler* présente un triple intérêt [9] :

- éliminer les nodules ou granulomes post-injection ;
- corriger une hypercorrection ou un œdème persistant des paupières ;
- traiter un accident d'injection.

Plusieurs hyaluronidases sont disponibles. Elles peuvent être d'origine bovine, ovine, bactérienne (*Streptococcus agalactiae*) mais elles ont le désavantage d'être assez immunogènes. Récemment sont apparues des hyaluronidases humaines recombinantes (Hylenex) moins immuno-

gènes et plus sûres. Avant de réaliser une injection, un prick-test à la face antérieure de l'avant-bras est réalisé : 3 unités sont injectées en sous cutanée. La papule locale et l'érythème se produisant dans les 5 minutes et persistant 20 à 30 minutes sont considérés comme une réaction positive. L'érythème seul ne constitue pas une réaction positive [10].

La clairance de la hyaluronidase dans le sérum se produit à la demi-vie de $2,1 \pm 0,2$ minutes par inactivation dans les reins et le foie. Il faut être vigilant aux prises médicamenteuses du patient et notamment à la prise antagoniste de type anti-inflammatoires, vitamine C, héparine qui peuvent sensiblement diminuer l'efficacité du produit [11].

Dans une étude cadavérique que nous avons réalisée sur des pièces fraîches d'abdominoplastie [12], nous avons simulé des accidents d'injection et surtout nous avons étudié l'efficacité de la hyaluronidase en fonction du calibre du vaisseau (passage trans-artériel de la hyaluronidase). Il ressortait que la hyaluronidase passait mal dans la lumière des vaisseaux de "gros" calibre (vaisseau

Zone	Hyaluronidase (Unité/séance)
Nez et région péri-buccale	15-30
Région péri-orbitaire	30
Région infra-orbitaire	10-15
Paupière inférieure	1,5

Tableau III : Dosage de la hyaluronidase en fonction de la zone anatomique (D'après Cavallini *et al.* [9]).

> 1 mm de diamètre) et de ce fait dégrade mal les emboles de *fillers*. Comme attendu, la présence de filler à base de lidocaïne entraînait une meilleure perméabilité vasculaire et une plus grande efficacité de la hyaluronidase.

Étant donné la physiopathologie de ces accidents d'injection, les injections de hyaluronidase doivent être multiples sur la zone d'injection initiale mais également sur toute la zone en blanchiment. Celle-ci est injectée sur différents plans aussi bien en sous-cutané qu'en dermique profond ou hypodermique afin de dégrader les caillots résiduels pouvant encore emboliser dans la circulation capillaire terminale (*fig. 4*). L'injection intra-artérielle de hyaluronidase repré-

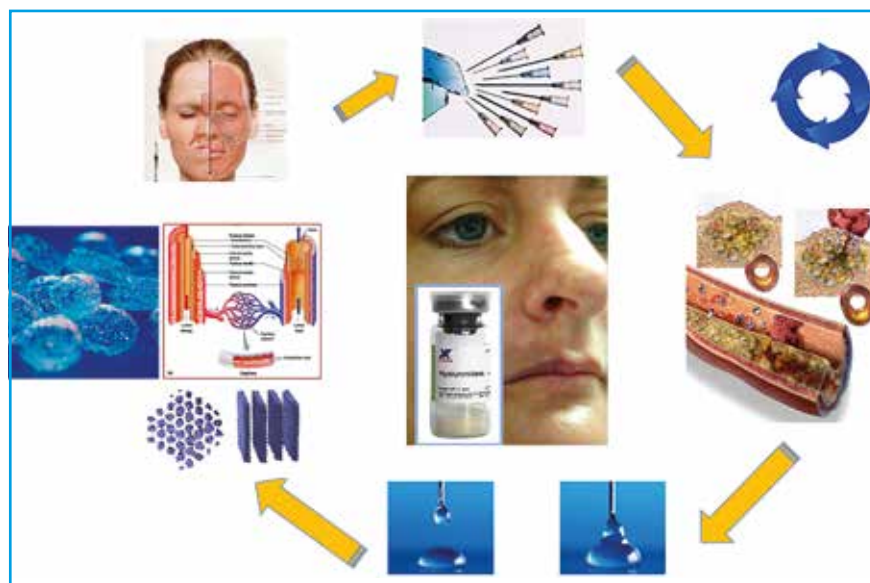


Fig. 5 : Synthèse de l'accident d'injection : injection dans une zone à risque à l'aiguille, d'un acide hyaluronique d'une certaine réticulation dans un vaisseau avec formation d'emboles d'acide hyaluronique se fragmentant et obstruant la circulation capillaire terminale. Intérêt de la hyaluronidase dans la dégradation de ses emboles.

sente un risque important de réaction allergique majeure [13] mais pourrait avoir un intérêt tout particulier pour les accidents d'injection avec troubles visuels [14]. En effet, les injections de hyaluronidase dans le globe oculaire sont difficilement appréhendables pour un praticien non ophtalmologue. Sur le dosage, il n'existe pas de recommandations officielles. Cavallini *et al.* [9] ont proposé des dosages en fonction de la zone traitée, basés sur leur expérience clinique (**tableau III**).

Les points importants de l'utilisation de la hyaluronidase sont :

- prick test à la face antérieure de l'avant-bras, obligatoire avant son utilisation ;
- une injection réalisée au mieux dans les 6 heures suivant l'accident d'injection ;
- une injection en de multiples points : sur la zone initiale de l'accident et sur toute la zone en blanchiment ;
- une injection sur différentes profondeurs afin de dégrader les emboles terminaux et ceux en transits ;
- des injections répétées dans le temps afin de dégrader intégralement les emboles résiduels.

Certains auteurs ont publié des cas résolus d'accident d'injection 24 heures après l'accident d'injection grâce à l'injection répétée de hyaluronidase [15]. Celle-ci peut être utilisée même sur des cas considérés comme tardifs pour permettre la résolution de l'incident ou pour en diminuer les séquelles potentielles.

Il apparaît nécessaire d'avoir rapidement une autorisation d'utilisation en France de la hyaluronidase. De nombreuses publications scientifiques internationales l'ont déjà validée dans la prise en charge des complications majeures des injections de *filler* sur le visage. La **figure 5** fait la synthèse de ces accidents d'injection.

BIBLIOGRAPHIE

1.FERNEINI EM, FERNEINI AM. An Overview of Vascular Adverse Events

Associated With Facial Soft Tissue Fillers: Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, 2016;74:1630-1636.

2.American Society of Plastic Surgeons: 2016 Plastic Surgery Statistics Report. Available at: <http://www.plasticsurgery.org/Documents/news-resources/statistics/2016-statistics/plasticsurgery-statistics-full-report.pdf>. Accessed on 2017.

3.BACHMANN F, ERDMANN R, HARTMANN V *et al.* The spectrum of adverse reactions after treatment with injectable fillers in the glabellar region: results from the injectable filler safety study. *Dermatol Surg*, 2009;35:1629-1634.

4.LUCEY P, GOLDBERG DJ. Complications of collagen fillers. *Facial Plast Surg*, 2014;30:615-622.

5.HIRSCH RJ, STIER M. Complications of soft tissue augmentation. *J Drugs Dermatol*, 2008;7:841-845.

6.DAYAN S, ARKINS JP, MATHISON CC. Management of impending necrosis associated with soft tissue filler injections. *J Drugs Dermatol*, 2011;10:1007-1012.

7.SOPARKAR CN, PATRINELY JR, SKIBELL BC *et al.* Hyaluronidase and Restylane. *Arch Facial Plast Surg*, 2007;9:299-300.

8.Compte rendu de séance de l'ANSM du 15/10/2015, Available at: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5836c7dcac7d1edd-0389be6976e2bf3a.pdf Accessed on april 29, 2017.

9.CAVALLINI M, GAZZOLA R, METALLA M *et al.* The role of hyaluronidase in the treat-

POINTS FORTS

- Les accidents d'injection de *fillers* aboutissent à des atteintes cutanées ou visuelles et sont dus à un passage intra-artériel d'acide hyaluronique pendant l'injection.
- Cette complication assez méconnue est la plus redoutée en raison de ses répercussions esthétiques et/ou fonctionnelles très préjudiciables (nécrose cutanée, cécité).
- Le ressenti par le patient d'une sensation atypique (chaud/froid, tension cutanée...) lors de l'injection et/ou d'un blanchiment cutané doivent faire arrêter l'injection et mettre en œuvre en urgence une prise en charge adaptée.
- La réalisation d'une injection à la canule dans les zones à risques associée à une formation aux techniques d'injections et à leurs complications sont les meilleurs moyens de prévenir cette complication.

ment of complications from hyaluronic acid dermal fillers. *Aesthet Surg J*, 2013.

10.INOUE K, SATO K, MATSUMOTO D *et al.* Arterial embolization and skin necrosis of the nasal ala following injection of dermal fillers. *Plast Reconstr Surg*, 2008;121:127-128.

11.DUNN AL, HEAVNER JE, RACZ G *et al.* Hyaluronidase: a review of approved formulations, indications and off label use in chronic pain management. *Expert Opin Biol Ther*, 2010.

12.FOISSAC R, KESTEMONT P, CAMUZARD O. Intravenous Hyaluronidase with Urokinase as Treatment for Arterial Hyaluronic Acid Embolism. *Plast Reconstr Surg*, 2016;138:557-558.

13.EBERHART AH, WEILER CR, ERIE JC. Angioedema related to the use of hyaluronidase in cataract surgery. *Am J Ophthalmol*, 2004.

14.CHIANG *et al.* Intravenous Hyaluronidase with Urokinase for Arterial Hyaluronic Acid Embolism. *Plast Reconstr Surg*, 2016.

15.HIRSCH RJ, LUPO M, COHEN JL *et al.* Delayed presentation of impending necrosis following soft tissue augmentation with hyaluronic acid and successful management with hyaluronidase. *J Drugs Dermatol*, 2007;6:325-328.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.