

## Observation clinique

# Complication après injection d'acide hyaluronique : présentation d'un cas

Jean-Marie d'Elbée\*, Jean-Christophe Fricain

Pôle d'Odontologie et de Santé buccale, CHU, Bordeaux

(Reçu le 9 janvier 2013, accepté le 18 février 2013)

**Mots clés :**  
produits de  
comblement / acide  
hyaluronique /  
Restylane® / Perlane® /  
complications

**Résumé** – Les produits de comblement à base d'acide hyaluronique (AH) constituent une référence dans la correction et l'augmentation de volume des tissus mous faciaux. Ils ont une longue durée d'action, sont peu immunogènes et peuvent être éliminés par injection locale de hyaluronidase. Ces avantages expliquent leur utilisation fréquente. Des complications aiguës ou chroniques, mineures ou sévères, peuvent survenir après leur injection, même réalisée par un praticien expérimenté. Le cas d'une patiente ayant souffert de complications infectieuses et inflammatoires chroniques après injection d'acide hyaluronique est rapporté.

**Key words:**  
dermal fillers /  
hyaluronic acid /  
Restylane® / Perlane® /  
complications

**Abstract – Complication following the injection of hyaluronic acid: a case report.** Hyaluronic acid (HA) fillers have become the material of choice for soft-tissue augmentation of the face. They are longer lasting, less immunogenic and can be broken down by hyaluronidase. These advantages make HA fillers the most common of the temporary fillers on the market. However, early and delayed complications, ranging from minor to severe, can occur following HA-filler injection even if administered by an experienced practitioner. The case of a patient who suffered from chronic infectious and inflammatory complications following the injection of hyaluronic acid is reported.

Le vieillissement cutané résulte de l'appauvrissement en acide hyaluronique (AH), en tissu graisseux, en collagène et en fibres élastiques. Il entraîne une perte de volume et à l'apparition de rides. Les produits de comblement injectables ont supplanté les techniques chirurgicales de rajeunissement [1]. Ils ont pour but d'éliminer les rides et les plis cutanés et de remodeler les contours faciaux. Ils sont divisés en deux groupes : permanents et biodégradables [2]. Les premiers sont d'origine synthétique ou alloplastique (silicone et polyméthylméthacrylate) ; ils ne sont pas résorbables. Les seconds proviennent de substances naturelles comme le collagène (humain ou bovin) ou l'AH. Ils sont plus sûrs d'utilisation mais leur durée d'action est réduite du fait qu'ils sont résorbés par activité enzymatique [3, 4].

Le collagène bovin a été le premier à être approuvé par la FDA dans les années 70. Il nécessitait, avant injection, la réalisation de tests allergologiques cutanés du fait d'une sensibilité importante à ce produit (observée dans 3 % des cas) [5]. En 1996, l'AH fut introduit en Europe. En 2007, la toxine botulique et l'AH étaient les produits injectés les plus utilisés [6]. Depuis, leur utilisation est en constante augmentation.

L'AH est constitué d'une chaîne linéaire de polysaccharides formée par une alternance d'acide D-glucuronique et de N-acetyl-D-glucosamine. C'est un composant naturel de la matrice extracellulaire dermique, du tissu conjonctif et de l'humeur vitré [7]. Il est très hydrophile et capable d'absorber plus de 1000 fois son poids en eau. Il est responsable, avec le collagène et l'élastine, du volume, de l'élasticité et de la souplesse de la peau. Il participe à la cicatrisation cutanée [6]. Actuellement, l'AH semble plus utilisé que le collagène car il est moins immunogène et il ne nécessite pas de tests cutanés [8]. Il a également une durée d'action plus longue et constituerait une matrice pour le développement du collagène [9]. Injecté, il est très sensible à la dégradation enzymatique. Il doit être stabilisé par réticulation chimique [1].

Les NASHA (Non Animal Stabilized Hyaluronic Acid) représentent les formes d'AH injectables les plus utilisées. Ils proviennent de préparations purifiées d'AH d'origine bactérienne. Cette source non animale réduit le risque de contamination antigénique et de réactions d'hypersensibilité [10]. Les NASHA diffèrent selon la taille des particules de gel. Le Restylane® (Q-Med, Uppsala, Suède) a été le premier AH à être approuvé

\* Correspondance : jmdelbee64@gmail.com

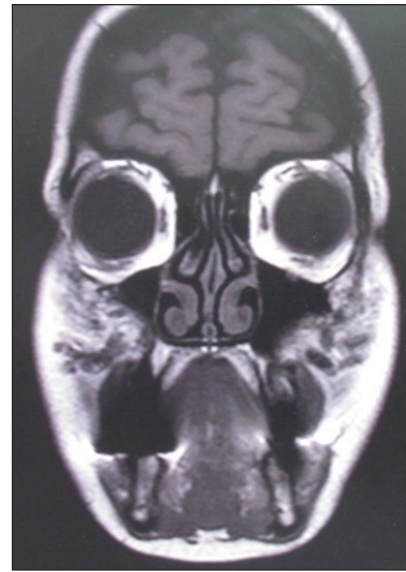
par la FDA en 2003 ; il contient 100 000 particules/ml de gel. Le Perlane® (Q-Med, Uppsala, Suède) en contient 10 000/ml. Le Restylane Sub-Q® est un NASHA plus visqueux, plus épais et moins résorbable ; il contient 1000 particules de gel/ml [11, 12]. Bien que l'AH et en particulier les NASHA soient théoriquement non-toxiques, plusieurs effets indésirables ont été rapportés [13-16].

Le cas d'une patiente ayant présenté des complications infectieuses et inflammatoires chroniques suite à des injections répétées d'AH au niveau des pommettes et des sillons naso-géniens est rapporté.

## Observation

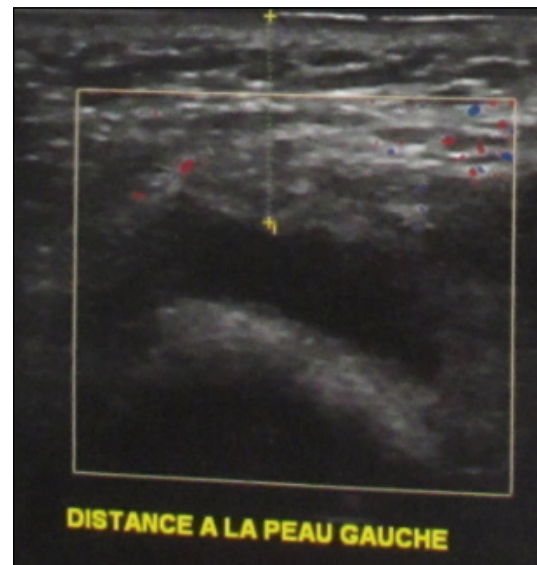
Une femme de 53 ans a été adressée dans le service en octobre 2010 pour bilan en raison de douleurs et d'œdèmes faciaux récurrents. Dans les antécédents, on notait un cancer du sein traité en 2007 par chirurgie, radiothérapie et hormonothérapie (tamoxifène). Elle présentait des troubles bipolaires pour lesquels elle était traitée par valpromide et prazepam. En 2007, elle a reçu des injections de Restylane® dans les plis naso-géniens. En mars 2010, de nouvelles injections ont été réalisées dans la région des pommettes avec du Sub-Q®, du Perlane® et du Restylane®. Trois semaines plus tard, la patiente était admise aux urgences pour hyperthermie (40 °C), lésions nodulaires érythémateuses faciales, somnolence et acouphènes. Un scanner sans et avec injection de produit de contraste a été réalisé. Le diagnostic de cellulite faciale a été posé, la patiente traitée par Augmentin®. Pendant les mois qui ont suivi, en raison de douleurs persistantes, elle a consulté plusieurs spécialistes (dermatologues, ORL, stomatologues) et elle a eu plusieurs examens d'imagerie. Les radiographies sinusiennes et les scanners faciaux (en fenêtres osseuse et parenchymateuse) n'ont montré aucune lésion visible. L'IRM a révélé des petites images nodulaires hypo-intenses en T1 et hyper-intenses en T2 dans les parties molles du massif facial (Fig. 1). Entre juillet et septembre 2010, plusieurs épisodes de tuméfactions douloureuses ont été traitées par des cures courtes de prednisolone (1 mg/kg). Une échographie du massif facial a été réalisée en septembre 2010 : elle a confirmé la présence de collections liquidiennes, bilatérales, situées dans la profondeur des masses musculaires (buccinateur) en avant de la face antérieure des maxillaires, sans caractère inflammatoire (Fig. 2).

Lors de la consultation en octobre 2010, la patiente se plaignait toujours d'œdèmes faciaux récurrents et douloureux, majorés par la chaleur et contrôlés par l'application de glace. L'examen clinique révélait des douleurs sous-orbitaires, surtout à droite, spontanées et provoquées par palpation externe et endo-buccale. Une petite lésion nodulaire était sensible et palpable du côté droit. L'exérèse des nodules fut réalisée par voie intra-buccale sous anesthésie locale. Les nodules étaient constitués d'un matériel amorphe entouré d'une capsule



**Fig. 1.** IRM du massif facial en séquence T1, coupe frontale : images nodulaires hypo-intenses bilatérales, à la face antérieure des maxillaires.

*Fig. 1. Facial MRI coronal view, T1-weighted image: hypo-intense bilateral nodular images, anterior to the maxillary bones.*



**Fig. 2.** Echographie du massif facial : lésion nodulaire hypo-échogène distante de 1 cm de la peau.

*Fig. 2. Ultrasound of the face: hypoechogenic nodular lesion 1 cm deep from the skin.*

fibreuse (Figs. 3 et 4). Les suites opératoires ont été mineures et contrôlées par des anti-inflammatoires. L'examen histopathologique a montré un matériel acellulaire compatible avec de l'AH, entouré d'une coque fibreuse et myofibroblastique non inflammatoire. L'examen bactériologique a retrouvé quelques



**Fig. 3.** Dissection du nodule situé dans le muscle buccinateur.  
*Fig. 3. Dissection of the nodule located in the buccinator muscle.*



**Fig. 4.** Aspect granuleux du produit de comblement éliminé chirurgicalement.  
*Fig. 4. Granular aspect of the filler removed surgically.*

Streptocoques alpha hémolytiques, du *Corynebacterium* sp et des *Neisseria* saprophytes. Après exérèse, on a observé une disparition complète de la symptomatologie.

## Discussion

Les NASHA peuvent être à l'origine d'effets indésirables immédiats (douleurs, hypersensibilité, anaphylaxie), précoces (induration, tuméfaction, érythème, infection, ecchymose,

hématome, nécrose), tardifs (nodules, granulomes) et permanents (cicatrices). Les réactions inflammatoires locales immédiates et non allergiques (érythème, tuméfaction) sont fréquentes (8 % des cas) : elles disparaissent sans traitement [2]. Les réactions d'hypersensibilité aiguës et graves (anaphylaxie, urticaire, angioedème) sont rares (0,6 % des cas) [6, 16, 17].

Les effets secondaires retardés à type de nodules et de granulomes à corps étranger sont également rares et ils peuvent survenir plusieurs années après leur injection [13, 18, 19]. Certains AH très réticulés comme le Restylane® ou ayant des particules de grandes taille comme le Sub-Q® ont une résorption lente (12 à 18 mois), ce qui favoriserait les réactions d'encapsulation chronique [5, 13, 20-22]. Ces nodules et granulomes peuvent être asymptomatiques et confondus avec un néoplasme bénin [23].

Pour certains auteurs, les effets indésirables des NASHA proviendraient de la composition intrinsèque du produit [16, 24]. Les NASHA étant le produit d'une biosynthèse par fermentation bactérienne, il est possible que les antigènes bactériens résiduels (ils représentent moins de 1 %) soient responsables des réactions d'hypersensibilité plutôt que l'AH lui-même [16]. Les molécules nécessaires à la réticulation pourraient aussi être incriminées en cas de réticulation incomplète [2]. L'AH aurait également un effet pro-inflammatoire par la voie du récepteur CD44 [16].

Pour d'autres auteurs, seule la technique d'injection serait responsable de la réaction inflammatoire [22, 25]. Une injection traumatique qui dissèquerait le plan sous-épidermique (en éventail, injection rapide, volume important) ou trop superficielle, augmenterait le risque d'effets aigus ou inesthétiques : ecchymoses, hématomes, douleurs et nodules [26]. En cas d'injection avec une aiguille de trop gros diamètre, le produit pourrait former un nodule dans le tunnel laissé par l'aiguille [27]. L'injection rapide d'un volume important d'AH (plus de 2 ml/site) pourrait se comporter comme un implant conduisant à la formation d'une capsule qui se contracterait de la même manière que les contractures capsulaires mammaires [28]. Les nécroses résulteraient soit de l'injection intra-artérielle, soit d'une compression artérielle indirecte [6]. Les zones anatomiques à risque sont la glabelle et les ailes du nez car la circulation collatérale est pauvre [24]. Une injection trop superficielle et un volume de dilution insuffisant conduiraient à l'apparition de nodules sous-cutanés [22].

Histologiquement, les formations nodulaires retrouvées après injection de Restylane® correspondraient soit à des réactions à corps étranger [3, 5], soit à des réactions d'encapsulation inerte collagéniques, sans inflammation ni cellules géantes [15, 29]. Dans le cas rapporté, l'AH était encapsulé dans une coque fibreuse non inflammatoire, sans cellules géantes.

Dans certains cas, un biofilm pourrait se former autour de l'AH au moment de l'injection [30]. Les bactéries encapsulées seraient relativement quiescentes, mais elles pourraient se



réactiver spontanément ou après un évènement local et entraîner une réaction inflammatoire ou infectieuse aiguë [5, 31]. Des réactions similaires sont probablement à l'origine des complications observées chez la patiente.

Le traitement des nodules et des granulomes inflammatoires chroniques repose sur les AINS, les corticoïdes, les massages, le laser, l'aspiration à l'aiguille ou l'injection locale de hyaluronidase [10, 21]. La hyaluronidase injectée localement agit en 24h et la barrière dermique est reconstituée en 48 h [21]. Elle ne fut pas utilisée dans ce cas car elle n'a pas d'AMM en France pour cette indication. De plus, la patiente refusait toute nouvelle injection. La minocycline, l'imiquimod, la cyclosporine et le tacrolimus seraient également efficaces [3]. En cas d'échec du traitement médical d'une infection, d'un abcès ou d'une lésion granulomateuse circonscrite, l'exérèse chirurgicale du produit constitue le traitement de choix [24].

## Conclusion

La prévalence des complications secondaires à l'injection de produits de comblement devrait augmenter du fait de l'utilisation croissante de ces matériaux. La présence d'un nodule chronique, d'une tuméfaction ou d'une infection des tissus mous faciaux d'étiologie inconnue, doit faire rechercher des antécédents d'injections de produits de comblement. L'exérèse de ces nodules par voie intra-orale est une technique fiable et efficace.

**Conflits d'intérêt :** aucun

## Références

- Prager W, Wissmueller E, Havermann I, Bee EK, Howell DJ, Zschocke I, Simon. A prospective, split-face, randomized, comparative study of safety and 12-month longevity of three formulations of hyaluronic acid dermal filler for treatment of nasolabial folds. *Dermatol Surg* 2012;38:1143-50.
- Romagnoli M, Belmontesi M. Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice. *Clin Dermatol* 2008;26:123-59.
- Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmermann US, Kutzner H, Cerroni L. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1-34.
- Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesth Plast Surg* 2003;27:354-66.
- Florin W, Mandel L. Foreign body reaction to facial dermal fillers: case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:2352-5.
- Kassir R, Kolluru A, Kassir M. Extensive necrosis after injection of hyaluronic acid filler: case report and review of the literature. *J Cosmet Dermatol* 2011;10:224-31.
- Lee A, Grummer SE, Kriegel D, Marmur E. Hyaluronidase. *Dermatol Surg* 2010;36:1071-7.
- Nast A, Reytan N, Hartmann V, Pathirana D, Bachmann F, Erdmann R, Rzany B. Efficacy and durability of two hyaluronic acid-based fillers in the correction of nasolabial folds: results of a prospective, randomized, double-blind, actively controlled clinical pilot study. *Dermatol Surg* 2011;37:768-75.
- Buck DW, Alam M, Kim J. Injectable fillers for facial rejuvenation: a review. *J Plast Reconstr Aesth Surg* 2009;62:11-8.
- DeLorenzi C, Weinberg M, Solish N, Swift A. The long-term efficacy and safety of a subcutaneously injected large-particle stabilized hyaluronic acid-based gel of nonanimal origin in esthetic facial contouring. *Dermatol Surg* 2009;35:313-21.
- Belmontesi M, Grover R, Verpaele A. Transdermal injection of Restylane SubQ for aesthetic contouring of the cheeks, chin, and mandible. *Aesth Surg J* 2006;26:28-34.
- Bugge H, Negaard A, Skeie L, Bergersen B. Hyaluronic acid treatment of facial fat atrophy in HIV-positive patients. *HIV Med* 2007;8:475-82.
- Lowe NJ, Maxwell CA, Lowe P, Duick MG, Shah K. Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:930-3.
- Wolfram D, Tzankov A, Piza-Katzer H. Surgery for foreign body reactions due to injectable fillers. *Dermatology* 2006;213:300-4.
- Shahrabi Farahani S, Sexton J, Stone JD, Quinn K, Woo SB. Lip nodules caused by hyaluronic acid filler injection: report of three cases. *Head Neck Pathol* 2012;6:16-20.
- Alijotas-Reig J. Recurrent urticarial vasculitis related to non-animal hyaluronic acid skin filler injection. *Dermatol Surg* 2009;35:395-7.
- Becker LC, Bergfeld WF, Belsito DV, Klaassen CD, Marks JG, Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW, Andersen FA. Final report of the safety assessment of hyaluronic acid, potassium hyaluronate, and sodium hyaluronate. *Int J Toxicol* 2009;28:5-67.
- Friedman PM, Mafong EA, Kauvar ANB, Geronemus RG. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2002;28:491-4.
- Lindqvist C, Tveten S, Bondevik BE, Fagrell D. A randomized, evaluator-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Perlane versus Zyplast in the correction of nasolabial folds. *Plast Reconstr Surg* 2005;115:282-9.
- Shafir R, Amir A, Gur E. Long-term complications of facial injections with Restylane (injectable hyaluronic acid). *Plast Reconstr Surg* 2000;106:1215-6.
- Brody HJ. Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement. *Dermatol Surg* 2005;31:893-7.
- Cox SE. Clinical experience with filler complications. *Dermatol Surg* 2009;35:1661-6.
- Edwards PC, Fantasia JE, Iovino R. Foreign body reaction to hyaluronic acid (Restylane): an adverse outcome of lip augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:1296-9.
- Park TH, Seo SW, Kim JK, Chang CH. Clinical experience with hyaluronic acid-filler complications. *J Plast Reconstr Aesth Surg* 2011;64:892-6.
- Glogau RG, Kane M. Effect of injection techniques on the rate of local adverse events in patients implanted with nonanimal hyaluronic acid gel dermal fillers. *Dermatol Surg* 2008;34:105-9.

26. Lowe NJ, Maxwell CA, Patnaik R. Adverse reactions to dermal fillers: review. *Dermatol Surg* 2005;31:1616-25.
27. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M, Eisemann-Klein M, Zimmermann U, Duffy DM. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 1. Possible causes. *Plast Reconstr Surg* 2009;123:1842-63.
28. Zahavi A, Sklair ML, Ad-El DD. Capsular contracture of the breast: working towards a better classification using clinical and radiologic assessment. *Ann Plast Surg* 2006;57:248-51.
29. Carruthers J, Carruthers A. A prospective, randomized, parallel group study analyzing the effect of BTX-A (Botox) and nonanimal sourced hyaluronic acid (NASHA, Restylane) in combination compared with NASHA (Restylane) alone in severe glabellar rhytides in adult female subjects: treat. *Dermatol Surg* 2003;29:802-9.
30. Bentkover SH. The biology of facial fillers. *Fac Plast Surg* 2009;25:73-85.
31. Monheit GD, Rohrich RJ. The nature of long-term fillers and the risk of complications. *Dermatol Surg* 2009;35:1598-604.