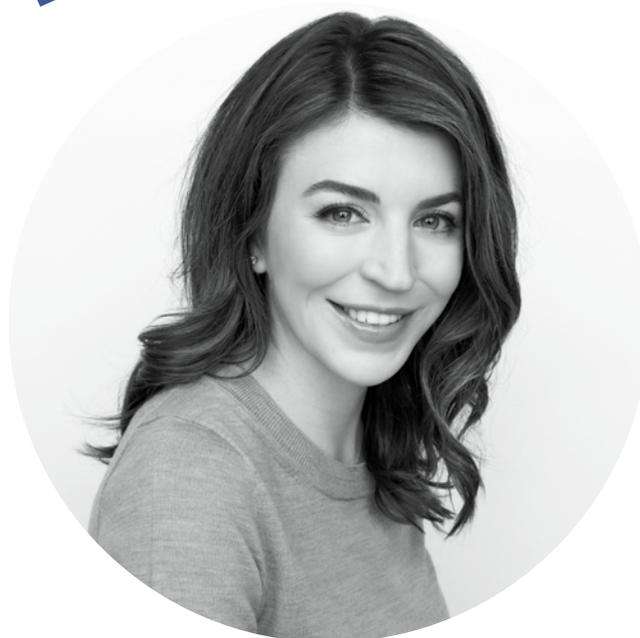


À PROPOS DE L'AUTEURE

Katie Belezny, MD, FRCPC

La D^{re} Katie Belezny a terminé sa formation en médecine et sa résidence en dermatologie à l'Université de la Colombie-Britannique. Elle est actuellement chargée de cours clinique au département de dermatologie de l'UBC. Dermatologue certifiée au Canada et aux États-Unis, elle a reçu une formation postdoctorale en dermatologie laser et en cosmétique. La D^{re} Belezny exerce actuellement aux cliniques de soins cosmétiques Seymour Dermatology et Carruthers & Humphrey Cosmetic Medicine.



MISE À JOUR CONCERNANT LES COMPLICATIONS ASSOCIÉES AUX AGENTS DE REMPLISSAGE

Les injections d'agents de remplissage sont l'une des interventions cosmétiques les plus populaires dans le monde, notamment en raison de leur facilité d'utilisation, de leur efficacité et de leur innocuité. Des complications peuvent toutefois survenir. Il est important que le professionnel de la santé qui administre l'injection ait une connaissance approfondie de ces complications (**tableau 1**) pour prévenir et prendre en charge les événements indésirables.

TYPE	DESCRIPTION
RÉACTIONS AU POINT D'INJECTION	ENFLURE, ÉRYTHÈME, DOULEUR ET ECCHYMOSES
EN LIEN AVEC LA TECHNIQUE ET LE POSITIONNEMENT	NODULES, GONFLEMENT, EFFET TYNDALL
NODULES À RETARDEMENT VASCULAIRE	INFECTIEUX, BIOFILMS, GRANULOMES, INFLAMMATOIRES / À MÉDIATION IMMUNITAIRE NÉCROSE CUTANÉE, CÉCITÉ

Tableau 1 : Complications liées aux agents de remplissage

Réactions au point d'injection

Les réactions au point d'injection sont courantes et comprennent érythème, douleur, enflure et ecchymoses. Ces réactions se résolvent généralement en une semaine ou deux. On peut réduire les stratégies visant à réduire ces risques comprennent la réduction du nombre de perforations cutanées et l'application de compresses fraîches ou de glace¹. On peut réduire les ecchymoses en évitant les médicaments ou les suppléments anticoagulants pendant au moins 7 à 10 jours avant l'injection. L'utilisation d'une aiguille de petit calibre, d'une canule et d'une injection à faible débit par petits volumes peut contribuer à prévenir les ecchymoses. Malgré le recours aux meilleures techniques, des ecchymoses peuvent toutefois se produire. Elles peuvent être traitées avec une lumière pulsée intense, un laser à colorant pulsé ou un laser KTP (phosphate de potassium titanyle), qui ciblent l'hémoglobine extravasée comme un chromophore². Les ecchymoses superficielles peuvent s'éclaircir dans la journée suivant un traitement au laser ou à la lumière.

Technique et positionnement

Un positionnement inapproprié ou irrégulier des agents de remplissage peut entraîner des nodules et des papules. L'injection trop superficielle d'acide hyaluronique (AH) peut quant à elle entraîner un gonflement inattendu assorti d'une

coloration bleutée secondaire à l'effet Tyndall.

Hyaluronidase

L'un des avantages des agents de remplissage à base d'AH est qu'ils sont réversibles, puisque l'hyaluronidase est une enzyme qui peut être utilisée pour dissoudre l'agent de remplissage afin de corriger les papules, les nodules, l'effet Tyndall ou le compromis vasculaire. Différentes formulations sont disponibles, ce qui complique la détermination d'une dose standard. Une étude *in vitro* sur la relation dose-réponse suggère que Juvederm^{MD} est plus réfractaire à l'hyaluronidase que Restylane^{MD}³. Une approche couramment articulée consiste à utiliser de 5 à 10 unités d'hyaluronidase pour dissoudre 0,1 ml d'agent de remplissage. Il faut noter toutefois qu'il peut être nécessaire d'utiliser davantage d'hyaluronidase pour les agents de remplissage fortement croisés. En cas de nécrose imminente, au moins 500 unités d'hyaluronidase doivent être utilisées⁴. Des données probantes ont démontré que la dégradation était semblable lorsque l'hyaluronidase est administrée (10 U/0,1 ml d'agent de remplissage) quatre jours ou quatre semaines après l'exposition, ce qui indique que l'intégration tissulaire n'a pas entravé la capacité de l'hyaluronidase à dégrader l'agent de remplissage à base d'AH⁵.

Selon la documentation ayant été publiée, l'incidence de réaction allergique à l'hyaluronidase est faible, puisqu'elle n'est que de 0,05 %⁶. Le venin des abeilles et des guêpes contient de l'hyaluronidase. De sorte que, en théorie, une réaction croisée existerait chez les patients allergiques. Chez les patients qui ont déjà eu des réactions graves ou une anaphylaxie attribuables à des piqûres d'abeilles ou de guêpes, un test cutané peut être envisagé avant le traitement s'il n'y a pas d'urgence⁷.

Nodules à retardement

Les nodules à retardement secondaires à l'administration d'un agent de remplissage peuvent être attribuables à nombreuses causes;

il est donc difficile d'établir un diagnostic en l'absence des résultats d'un prélèvement ou d'une analyse histopathologique. Les nodules retardés peuvent être causés par une infection, un biofilm, un granulome de corps étranger ou une cause à médiation inflammatoire/à médiation immunitaire.

Le traitement par agent de remplissage provoque rarement des des infections, mais des infections peuvent survenir avec toute procédure qui perce la surface de la peau. Les infections peuvent être attribuables à des causes bactériennes, tout aussi bien que fongiques ou virales. Pour minimiser le risque d'infection, on doit nettoyer la peau avec un agent antimicrobien, comme l'alcool isopropylique, la chlorhexidine ou l'antiseptique Techni-Care^{MD}, avant d'administrer l'injection. Les infections peuvent se manifester sous forme d'abcès ou de nodules érythémateux fluctuants tendres. Dans de rares cas, des symptômes systémiques, comme de la fièvre, peuvent être observés. Lorsque l'on soupçonne qu'une lésion pourrait être infectieuse, celle-ci doit faire l'objet d'une culture ou d'une biopsie. Les options thérapeutiques comprennent l'incision et le drainage et/ou le recours à des antibiotiques à large spectre jusqu'à ce que les résultats de la culture soient confirmés⁸. Le traumatisme causé par l'injection d'un agent de remplissage peut également entraîner une réactivation d'une infection par le virus de l'herpès. Un traitement antiviral prophylactique doit être envisagé si le patient a des antécédents d'herpès labial et qu'il reçoit un traitement périoral².

Les biofilms sont considérés comme étant une cause potentielle de la formation de nodules à retardement après l'injection d'un agent de remplissage. On pense que les bactéries recouvrent l'agent de remplissage lorsqu'il est injecté, formant ainsi un biofilm. Les biofilms sécrètent une matrice protectrice qui leur permet d'adhérer aux surfaces, ce qui provoque une infection chronique de faible intensité qui est réfractaire au système immunitaire et aux antibiotiques. Les cultures

sont souvent négatives, puisque les techniques de culture standard ne sont pas assez sensibles pour détecter les microorganismes². Pour réduire le risque de formation de biofilms, il est important d'éviter toute contamination pendant l'injection. La peau doit être nettoyée à fond avant l'injection. Par conséquent, le maquillage et toute autre source potentielle de contamination présente sur la peau doivent être retirés. Une technique stérile doit être utilisée pendant la reconstitution ou la dilution des agents de remplissage⁹.

Les granulomes à corps étrangers sont une autre cause potentielle de nodules à retardement. Les agents de remplissage synthétiques peuvent agir comme corps étrangers, stimulant ainsi la réponse de l'hôte et l'inflammation granulomateuse. Cette manifestation, bien que rare, a été signalée et confirmée par histologie². Des réactions granulomateuses peuvent être observées plus couramment avec les agents de remplissage permanent.

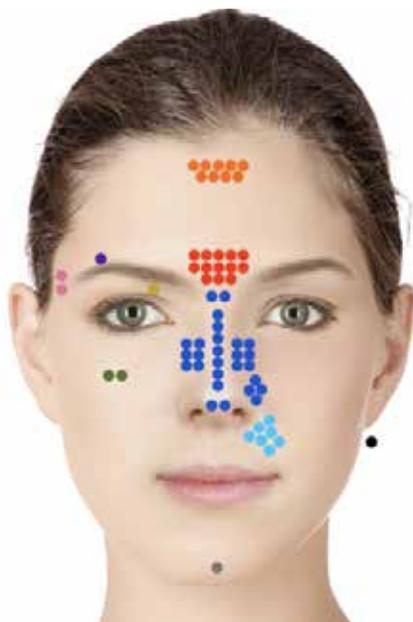
La documentation médicale fait de plus en plus état des causes inflammatoires ou à médiation immunitaire des nodules à retardement. Les agents de remplissage à base d'acide hyaluronique (AH) ne sont généralement pas considérés comme des immunostimulateurs, parce que l'AH est une substance naturelle présente dans le derme et n'a aucune spécificité d'espèce. Des réactions d'hypersensibilité immédiates et retardées ont toutefois été signalées avec des agents de remplissage à base d'AH¹¹. Le temps écoulé jusqu'à l'apparition des nodules à retardement variait d'un mois à trois ans après le traitement à base d'AH¹². Selon certaines hypothèses, les réactions immunitaires seraient attribuables à des protéines résiduelles ou à des impuretés résultant du processus de fabrication. Le processus de fabrication s'est toutefois amélioré au cours des années⁸. Bien que le traitement à base d'AH injecté seul n'agisse pas comme le ferait un antigène étranger, des données plus récentes laissent entendre qu'il joue un rôle plus important qu'un

composant structurel inerte. Des données ont également indiqué que le traitement à base d'AH à faible poids moléculaire (AHFPM) pourrait avoir des propriétés pro-inflammatoires et déclencher une réaction immunitaire en interagissant directement avec les récepteurs cellulaires ou par l'intermédiaire de contaminants inflammatoires, comme les protéines ou les endotoxines¹³. Cette réaction pourrait être une cause de certaines des réactions à retardement observées avec les produits de remplissage conçus à l'aide de la technologie Vycross^{MD}. De nombreux facteurs sont probablement à l'origine des nodules à retardement. Il est possible que, à mesure que le produit de remplissage se décompose, particulièrement au cours des trois à cinq mois suivant l'injection, une exposition accrue à des fragments d'AHFPM ou à des sous-produits cataboliques soit à l'origine d'une réponse immunitaire. La réaction inflammatoire à l'agent de remplissage peut être plus fréquente lorsque le système immunitaire est stimulé par un événement déclencheur, comme une infection récente telle que la grippe ou un traitement dentaire⁹. La prise en charge des nodules à retardement doit reposer sur des résultats de tests de laboratoire, comme l'histopathologie ou l'analyse d'un prélèvement. Ces nodules peuvent se résorber spontanément; mais l'élimination de l'agent de remplissage par hyaluronidase ou incision ou drainage peut toutefois être envisagée. Les traitements utilisés pour la prise en charge des nodules à retardement comprennent, entre autres, l'hyaluronidase intramolécule, les corticostéroïdes topiques, intralésiens ou oraux, les antibiotiques oraux, le 5-fluorouracil intralésionnel, les immunosuppresseurs oraux et les lasers, ou une combinaison de ces traitements⁸. Lorsque l'on présume que des nodules inflammatoires à retardement sont attribuables à un agent de remplissage à base d'AH, les approches thérapeutiques possibles comprennent l'attente vigilante, l'administration intralésionnelle d'hyaluronidase, le traitement par prednisone par voie orale (à raison

de 20 à 40 mg tous les matins pendant cinq à sept jours) et/ou l'administration intralésionnelle d'acétonide triamcinolone (à raison de 5 à 10 mg par ml, avec injections répétées à intervalles de deux à quatre semaines, au besoin). Si l'on soupçonne la présence d'un biofilm, il est possible de recourir à l'administrations d'antibiotiques oraux pendant deux à six semaines⁹.

Vasculaire

Les complications les plus graves qui peuvent être associées aux agents de remplissage sont les complications vasculaires, causées par une nécrose de la peau, et la cécité. Ces complications peuvent se manifester lorsque le remplissage est administré dans un vaisseau sanguin, ce qui provoque une réaction ischémique ou embolique. La cécité est attribuable à une embolisation rétrograde du produit de remplissage dans les vaisseaux oculaires (**Figure 1**).



Emplacement de l'injection de l'agent de remplissage associé à des complications oculaires. Le point noir unique représente un cas où l'emplacement anatomique de l'injection n'a pas été spécifié. Publié à l'origine dans Beleznay et coll.²²; reproduction autorisée.

Les symptômes d'une atteinte vasculaire comprennent une sensation de douleur, un blêmissement ou une coloration rouge foncé ou un érythème violacé réticulé. Ces symptômes peuvent évoluer vers une nécrose et une cicatrisation. Les

complications oculaires qui peuvent se manifester après l'administration d'un agent de remplissage comprennent la perte immédiate de la vision, une sensation de douleur au niveau des yeux, des maux de tête, des nausées ou des vomissements. En outre, les patients peuvent présenter des complications du système nerveux central en association avec la cécité, notamment un infarctus ou une hémiplégie. Notre première recension de la documentation médicale publiée à l'échelle mondiale a permis de relever 98 cas de cécité. La graisse autologue était le type d'agent de remplissage le plus souvent associé à cette complication (près de 48 % des cas), suivi du traitement à base d'AH (23,5 %). Les sites qui présentaient un risque élevé de complications sont la glabelle (38,8 %), la région nasale (25,5 %), les sillons nasogéniens (13,3 %) et le front (12,2 %), mais pratiquement chaque région anatomique du visage où un agent de remplissage est injecté présente un risque d'atteinte vasculaire¹⁴. Après avoir actualisé notre recension des cas de cécité cités dans la documentation médicale, nous avons relevé 48 autres cas entre 2015 et 2018. L'AH représente 81,3 % des cas signalés, l'emplacement le plus courant étant la région nasale (56,3 %), la glabelle (27,1 %), le front (18,8 %) et les sillons nasogéniens (14,6 %).

Anatomie vasculaire

Pour éviter ces complications, il est essentiel de comprendre l'anatomie vasculaire avant l'injection (**Figure 2**). L'essentiel de l'apport sanguin au visage se fait par la carotide externe, à l'exception d'une région du visage central qui englobe l'œil, la partie supérieure du nez et le centre du front. L'artère ophtalmique, une branche de la carotide interne, assure l'approvisionnement en sang de cette zone¹⁵. L'artère ophtalmique a des ramifications dans plusieurs artères, notamment l'artère sus-orbitaire, l'artère frontale et l'artère nasale. L'artère faciale est une ramification de l'artère carotide externe qui passe au-dessus de la mâchoire antérieure au muscle masséter et poursuit sa trajectoire en diagonale vers le haut. L'artère faciale, connue sous le nom

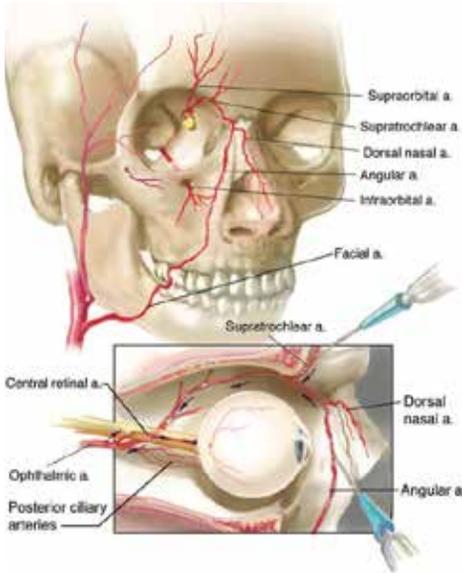


Figure 2. Anatomie vasculaire du visage. Une sélection de vaisseaux faciaux est mise en évidence dans cette figure. Cette figure est une représentation des vaisseaux sanguins du visage et de ses variantes anatomiques. L'encart démontre le mode d'action de la cécité induite par l'administration de l'agent de remplissage. Dans ce diagramme, l'agent de remplissage est injecté directement dans l'artère supra-trochléaire ou dans l'artère angulaire, qui s'anastomose avec l'artère supra-trochléaire. À partir de là, le produit de remplissage peut se déplacer de manière rétrograde, comme le montrent les flèches, dans l'artère ophtalmique et ses branches, bloquant l'apport sanguin à la rétine et provoquant des complications oculaires. Publié à l'origine dans Belezny et coll.²²; reproduction autorisée.

d'artère angulaire dans la région du sillon naso-génien, se présente sous différents modèles lorsqu'elle se prolonge vers le haut. Elle s'anastomose avec d'autres vaisseaux faciaux, notamment l'artère nasale dorsale qui relie le système carotidien externe et interne¹⁶.

Il est important de connaître la profondeur et l'emplacement des vaisseaux en cause dans les sites à haut risque. Dans la glabelle et le front, les deux artères principales sont l'artère supra-trochléaire, qui se situe généralement le long de l'extrémité médiale du tendon canthal vertical, et l'artère supra-orbitaire, qui se situe plus latéralement dans la médiale de l'iris. Ces deux artères commencent leur parcours plus profondément et deviennent plus superficielles à environ 15-20 mm au-dessus de l'extrémité supra-orbitaire. Elles sont sous-cutanées à mesure qu'elles se déplacent dans la partie

supérieure du front. Par conséquent, toute tentative d'injection au niveau de l'extrémité supra-orbitale ou à moins de 2 cm de celle-ci devrait être très superficielle, en n'oubliant pas que cette zone comporte un risque très élevé. Cependant, les injections sus-périostées effectuées dans les zones supérieures du front doivent être profondes. De nombreux vaisseaux anastomotiques sont présents dans la région nasale. Par conséquent, la documentation médicale laisse souvent entendre que le point d'injection le plus inoffensif pour un produit de remplissage est la région sus-périostée, car elle compte beaucoup moins de vaisseaux sanguins¹⁸. Si le patient a déjà subi des interventions chirurgicales au niveau du nez, les injections de remplissage doivent être évitées ou effectuées avec une extrême prudence. L'artère angulaire est une artère à haut risque située dans la partie médiane de la joue, de la zone préorbitaire et du sillon naso-génien. L'artère angulaire peut se présenter différemment après sa bifurcation de l'artère faciale et peut se situer dans la couche sous-cutanée. Par conséquent, la prudence est de rigueur au moment d'effectuer une injection dans cette région. Compte tenu de la richesse de l'approvisionnement vasculaire au niveau du visage et des multiples anastomoses, il est très important de bien connaître l'emplacement des vaisseaux sanguins et la profondeur appropriée pour l'injection¹⁴.

Prévention

Les stratégies de prévention des complications vasculaires sont essentielles. Il est très important de bien comprendre l'anatomie vasculaire et la profondeur requise pour l'injection, particulièrement dans les sites à haut risque, comme la glabelle, le sillon naso-génien et le nez. Le choix d'un agent de remplissage réversible à base d'AH permet d'intervenir en cas de traitement par hyaluronidase et offre la possibilité d'inverser l'occlusion vasculaire, lorsque cette mesure est prise au moment opportun. D'autres stratégies à adopter comprennent l'utilisation de faibles volumes de produit ou d'une

injection à petit débit et le recours à une aiguille ou une canule de petit calibre. Puisque la pointe des canules est arrondie, on croit souvent qu'elles pourraient réduire le risque de lésions vasculaires, surtout dans les zones à haut risque. Les principales stratégies de prévention sont présentées dans l'**Encadré 1**.

Encadré 1 : Stratégies de prévention des atteintes vasculaires^{14,19}

- Connaître l'emplacement et la profondeur des vaisseaux faciaux
- Injecter lentement et avec une pression minimale
- Injecter par petits volumes
- Déplacer la pointe de l'aiguille pendant l'injection pour éviter d'injecter un bolus trop élevé dans un vaisseau
- Envisager l'aspiration avant l'injection
- Faire preuve de prudence en cas d'injection dans un endroit où une intervention chirurgicale a déjà eu lieu
- Envisager l'utilisation d'une canule

Traitement

Le traitement doit être instauré immédiatement dès les premiers signes d'atteinte vasculaire. Il est toutefois important de reconnaître que les recommandations thérapeutiques ne reposent pas sur une quantité exhaustive de données probantes. L'objectif du traitement est la restauration rapide de la perfusion. Les principales stratégies de prise en charge des lésions vasculaires avec séquelles cutanées (**Encadré 2**) et complications oculaires seront abordées.

Si un blêmissement se produit pendant l'injection de l'agent de remplissage, il faut immédiatement interrompre l'injection. Si la complication survient avec un produit de remplissage à base d'AH, il est recommandé d'injecter de l'hyaluronidase. Il a été démontré que l'hyaluronidase peut se diffuser à travers les parois des vaisseaux sanguins sans avoir à être injectée

directement dans le vaisseau²⁰. Un protocole publié par DeLorenzi suggère d'injecter 500 unités d'hyaluronidase à peu près toutes les heures jusqu'à ce que l'ischémie soit résolue (la couleur de la peau est redevenue normale, tout comme le temps de remplissage capillaire) lorsqu'une seule zone est en cause. Lorsque deux zones sont touchées, 1 000 unités devraient être utilisées, alors que 1 500 unités devraient être utilisées lorsque trois zones sont touchées. Il est fréquent que le traitement soit un succès lorsqu'il est terminé dans les 72 heures suivant le début de l'ischémie⁴. De plus, les traitements qui devraient être administrés comprennent des compresses chaudes et des massages. Parmi les autres thérapies potentielles, citons les pommades de nitroglycérine, l'aspirine, la prednisone orale, l'oxygène hyperbare et l'héparine de bas poids moléculaire. Pour obtenir des résultats optimaux, il faut procéder à une évaluation individuelle approfondie et établir un plan de traitement comportant un suivi étroit pour chaque patient¹⁹.

Encadré 2 : Prise en charge des lésions vasculaires avec séquelles cutanées¹⁹

- Interrompre l'injection sur le champ.
- Injecter de l'hyaluronidase si un produit de remplissage à base d'AH a été utilisé.
- Appliquer des compresses chaudes toutes les 10 minutes pendant les premières heures.
- Masser vigoureusement.
- Envisager d'administrer de l'aspirine, à raison de 325 mg sous la langue immédiatement et 81 mg par jour par la suite.
- Effectuer un suivi quotidien du patient jusqu'à ce que son état s'améliore. Remettre au patient des instructions écrites et claires sur le traitement.

La prise en charge de la cécité due à un agent de comblement est plus difficile, parce que peu de traitements efficaces ont été signalés et qu'il n'existe aucune stratégie de

traitement cohérente fondée sur des données probantes. En outre, un calendrier strict est prévu, idéalement dans un délai de 15 minutes, car les dommages secondaires à l'ischémie rétinienne sont plus susceptibles d'être irréversibles au-delà de ce délai²¹.

Avant tout, si le patient se plaint de douleurs oculaires ou de changements de vision, l'injection doit être arrêtée sur-le-champ. Le patient doit être immédiatement recommandé aux soins d'un ophtalmologiste. Si un agent de remplissage à base d'AH a été utilisé, l'hyaluronidase doit être injectée dans la peau au point d'injection et le long de la trajectoire des artères anastomosées. L'injection d'hyaluronidase dans la zone de l'échancrure supraorbitaire ou frontale interne, pour tenter de canuler les artères et de repousser l'hyaluronidase, peut également être envisagée. L'injection rétrobulbaire ou péribulbaire d'hyaluronidase a été décrite comme une méthode permettant d'administrer l'hyaluronidase plus près de la zone de blocage. La question de savoir si cette technique est efficace pour prévenir la perte de vision et de déterminer quels sont les cliniciens qui devraient l'utiliser fait l'objet de controverses. Plusieurs rapports publiés et anecdotiques ont toutefois fait état du succès de cette technique. Parmi les autres traitements qui peuvent être institués dans un cabinet, mentionnons le timolol topique, la réinhalation dans un sac en papier, le massage oculaire et l'aspirine orale. Les traitements que l'ophtalmologiste peut envisager pour réduire la pression intraoculaire comprennent la décompression de la chambre antérieure, le mannitol et l'acétazolamide. De nombreux autres traitements ont été signalés, mais aucun n'est parvenu à restaurer la vision de façon constante²².

Conclusion :

Comme l'utilisation des agents de remplissage dans les tissus mous continue d'augmenter, il est important d'être conscient des risques de complication. Pour réduire au maximum les risques d'effets

indésirables, il est essentiel de bien connaître l'anatomie faciale et la technique d'injection appropriée. Les personnes qui administrent les injections doivent être au fait des stratégies de prévention et de prise en charge afin de minimiser les complications et d'améliorer l'issue du traitement pour les patients.

Références :

1. Alam M, Gladstone H, Kramer EM, et al. *Dermatol. Surg.* 2008;34 (Suppl. 1):S115-48.
2. Funt D, Pavicic T. *Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches.* *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2013;6:295-316.
3. Jones D, Tezel A, Borell M. *In-vitro resistance to degradation of HA by ovine testicular hyaluronidase.* *Dermatol. Surg.* 2010;36(s1):804-9.
4. De Lorenzi C. *New High Dose Pulsed Hyaluronidase Protocol for Hyaluronic Acid Filler Vascular Adverse Events.* *Aesthet Surg J.* 2017;37(7):814-25
5. Jones D, Chopra R, Hee CK, et al. *In-vivo degradation of hyaluronic acid (HA)-based fillers by exogenous hyaluronidases.* Presented at the American Society for Dermatologic Surgery Annual Meeting (10-13 November 2016), New Orleans, LA.
6. Landau M. *Hyaluronidase caveats in treating filler complications.* *Dermatol Surg.* 2015;41(Suppl 1):S347-S353.
7. Keller EC, Kaminer MS, Dover JS. *Use of hyaluronidase in patients with bee allergy.* *Dermatol. Surg.* 2014;40:1145-7.
8. Glashofer MD, Flynn TC. *Complications of temporary fillers.* In: Carruthers J, Carruthers A. *Soft Tissue Augmentation.* Toronto: Elsevier Saunders;2013:179-187.
9. Belezny K, Carruthers JA, Carruthers A, Mummert ME, Humphrey S. *Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/mL hyaluronic acid filler: cause and management.* *Dermatol. Surg.* 2015;41:929-39.
11. Alijotas-Reig J, Fernandez-Figueras MT, Puig L. *Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers.* *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:241-58.
12. Ledon JA, Savas JA, Yang S, et al. *Inflammatory nodules following soft tissue filler use: a review of causative agents, pathology and treatment options.* *Am J Clin Dermatol;*2013;14:401-11.
13. Baeva LF, Lyle DB, Rios M, Langone JJ, et al. *Different molecular weight hyaluronic acid effects on human macrophage interleukin 1B production.* *J Biomed Mater Res A.* 2013;102A:305-14.
14. Belezny K, Carruthers J, Humphrey S, Jones D. *Avoiding and treating blindness from fillers: a review of the world literature.* *Dermatol Surg.* 2015;41(10):1097-1117.

15. Larrabee WF, Makielski KH, Henderson JL. *Surgical Anatomy of the Face*, 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 97–101
16. Flowers FP, Breza TS. Surgical anatomy of the head and neck. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology* 3. China: Elsevier; 2012. p. 2235–6.
17. Kleintjes WG. Forehead anatomy: arterial variations and venous link of the midline forehead flap. *J. Plast. REonstr. Aesthet. Surg.* 2007;60:593-606.
18. Saban Y, Andretto Amodeo C, Bouaziz D, Polselli R, et al. Nasal arterial vasculature: medical and surgical applications. *Arch Facial Plast Surg.* 2012;14:429-36.
19. Beleznyay K, Humphrey S, Carruthers J, Carruthers A. Vascular compromise from soft tissue augmentation: experience with 12 cases and recommendations for optimal outcomes. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7:37–43.
20. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part 2: vascular complications. *Aesthet. Surg. J.* 2014;34:584-600.
21. Tobalem S, Schutz JS, Chronopoulos A. Central retinal artery occlusion - rethinking retinal survival time. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):101.
22. Beleznyay K, Carruthers JDA, Humphrey S, Carruthers A, Jones D. Update on Avoiding and Treating Blindness