

Un traitement par enzyme de conversion d'angiotensine par voie orale contre les réactions inflammatoires diffuses aux injections d'acide hyaluronique après vaccination contre le COVID-19. Un modèle d'inhibition d'angiotensine II lors de l'induction de réactions cutanées inflammatoires.

Oral angiotensin-converting enzyme inhibitors for treatment of delayed inflammatory reaction to dermal hyaluronic acid fillers following COVID-19 vaccination – a model for inhibition of angiotensin II-induced cutaneous inflammation

Girish Gilly Munavalli, MD, MHS, FACMS,^{a,b} Siri Knutsen-Larson, MD,^c Mary P. Lupo, MD,^d and Roy G. Geronemus, MD^e Charlotte and Winston-Salem, North Carolina; Vermillion, South Dakota; New Orleans, Louisiana; and New York, New York. [JAAD Case Rep.](#) 2021 Apr; 10: 63–68. Published online 2021 Mar 2.

Cet article présente 4 cas de réactions après injection du visage avec l'acide hyaluronique et vaccination pour COVID-19. Les injections ont eu lieu plus d'un an avant la vaccination. L'intérêt de cet article est de décrire le mécanisme d'action responsable des RI (réactions inflammatoires) aux sites d'injection d'acide hyaluronique après vaccination contre le COVID- 19 et de proposer un schéma de traitement.

CAS	Sexe Âge	ATCD	Produits injectés	Siège Injection	Délais d'apparition	Traitement	Délais de guérison
CAS 1	Femme 43 ans	Urticaire idiopathique - Pas d'œdème de Quincke ni allergie médicaments ni RI* aux produits de comblement	Restylane lyft 1(Galderma) Juvederm voluma 1(Allergan)	Tempes Partie latérales joues	PFIZER J+2 après V2**** 5 sem après V1**	5mg de Lisinopril Continué 2 jours après résolution	J+3 jours mais amélioration dès le premier jour
CAS 2	Femme 31 ans	Pas allergie mais réaction dans les zones de comblement après infection ORL	Volbella 2018 Voluma 2018 (Allergan) Juvederm Utra (Allergan): 06/2019 et 2020	Lèvres Lobes oreilles Sillons nasogéniens	MODERNA J+1 après V2 ***	5 puis 10 mg de Lisinopril Continué 2 jours	4 jours
CAS 3	Femme 36 ans	RAS	Voluma (Allergan) 11/ 2019: 1 ml Juvederm ultra (Allergan): 1ml	Plis palpébraux jugaux ; Lèvres dessus dessous	MODERNA 13h+V1** 18h+V1**	Fièvre et malaise, fatigue, myalgies Œdèmes dans les zones traitées Aggravation progressive sans résultats avec Citerizine Pas de cortico voulu mise sous Lisinopril 5mg	CITIRIZINE J+24h retour apparence avant le vaccin Lisinopril continué 2 jours et utilisé pour V2***en préventif
CAS 4	Femme 76 ans	RAS allergie Réaction légère 12 mois après injection aux produits de comblement Juvederm ultra (Allergan)dans les joues : tt hyaluronidase corticoïdes et fluoroouracil intra lésionnel	Juverdem ultra (Allergan) joues 2019	Joues	PFIZER J+10 après V1** Gonflement qui s'étend à tout le visage	Lisinopril 5 mg seul	J+7 résolution complète Pas de deuxième injection faite dans le cadre de l'étude

RI* réaction inflammatoire.

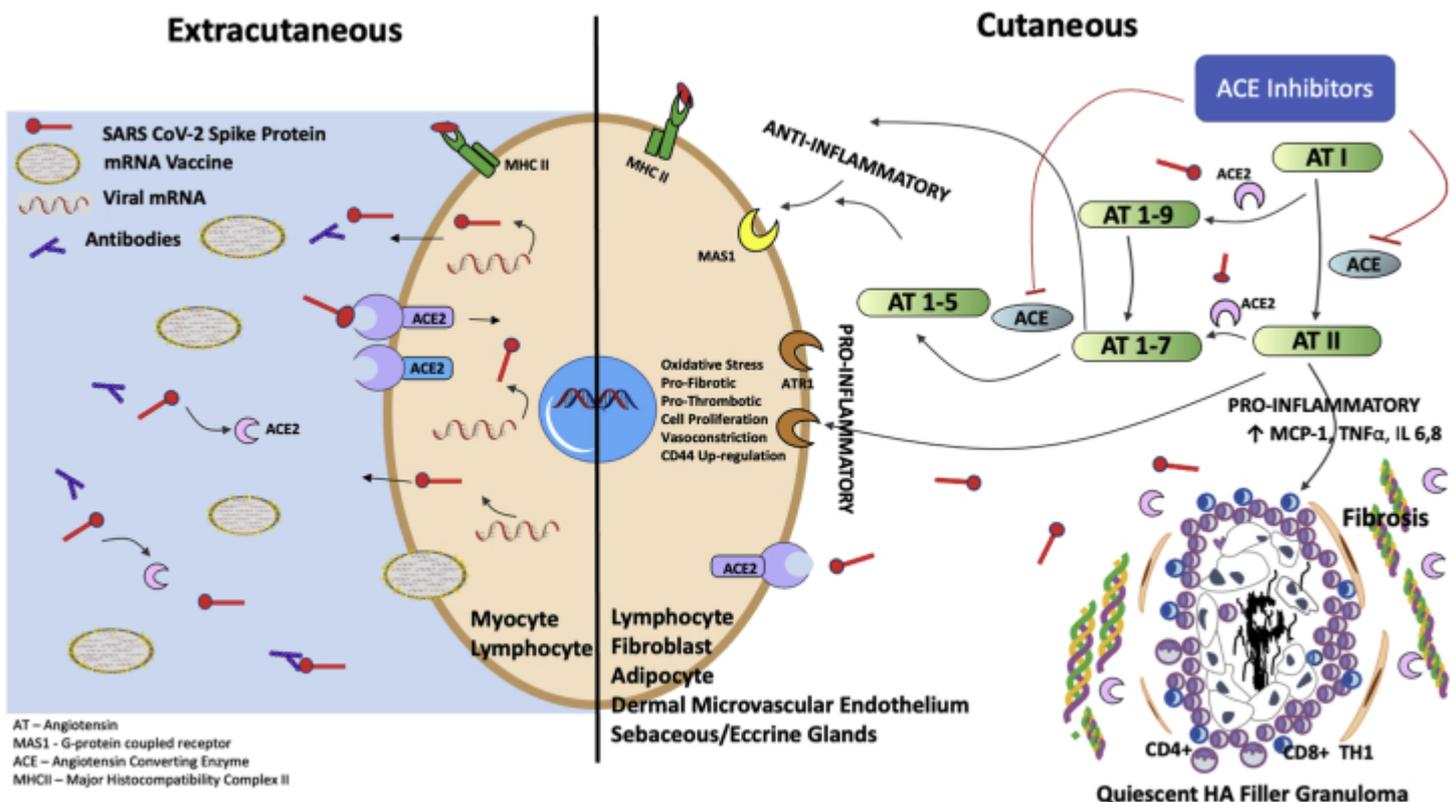
V1** vaccination première dose

V2 ***vaccination deuxième dose

Mode d'action du vaccin : Après vaccination, l'inoculum pénètre dans les espaces extracutanés mais aussi dans les cellules type myocytes lymphocytes mais aussi fibroblastes adipocytes glandes sébacées et dans les cellules cutanées. Le vaccin type ARNm pénètre les cellules et par sa réplication produit une protéine de pointe du spike du SRAS-COV2 .

Cette protéine va se lier à l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ACE2 au niveau des membranes cellulaires et bloque ainsi le rôle de limitation de l'inflammation lié à ces ACE2. Elle limite aussi le rôle protecteur des AngII (Angiotensine II). L'ACE 2 soluble va se lier aussi à cette protéine de pointe limitant encore le rôle protecteur des ACE2. Dans d'autres tissus : cœur, vaisseaux et reins, la perte d'ACE2 entraîne une détérioration fonctionnelle. Un système RSA (rénine angiotensine) fonctionnel joue un grand rôle dans la différenciation des kératinocytes, cicatrisation et équilibre sodique. L'accumulation de l'AngII augmente le chimiotactisme des monocytes de type1 , du facteur de nécrose tumorale, des interleukines 6 et 8 qui sont de puissants chimio attractants et activateurs des neutrophiles. Dans la cellule cutanée, la liaison AngII et AT1R (récepteur de l'angiotensine II de type 1) entraîne une vasoconstriction et une réponse prothrombotique. Ang II régule à la hausse la glycoprotéine D44 présente en surface de nombreuses cellules de mammifères notamment lymphocytes, fibroblastes, cellules endothéliales, macrophages et kératinocytes. Cette protéine CD44 a une affinité avec l'acide hyaluronique (AH) extracellulaire de bas poids moléculaire fournissant un endroit possible pour une réaction inflammatoire ciblée sur le granulome d'acide hyaluronique quiescent.

Pour nos cas, l'acide hyaluronique était présent entre 3 à 5 mois après injection. La réaction inflammatoire résulterait du catabolisme de l'AH qui génère des molécules d'AH à chaîne courte et faible poids moléculaire. Les Granulomes d'AH contiendraient une forte concentration d'ACE2 qui pourraient stimuler l'inflammation. L'ACE-I agit en bloquant l'AngII et en réduisant le substrat pour ACE2 et compensant ainsi la baisse de ACE2 dû à la liaison avec la protéine spike. Le Lisinopril augmente l'excrétion cellulaire d'eau et donc une amélioration des œdèmes.



DISCUSSION

L'incidence mondiale de risque de survenu de réaction inflammatoire post-injection de comblement quelle que soit la cause déclenchante est de 0,8%. Tous les patients injectés ne font pas de réactions inflammatoires secondairement au vaccin. Decates et al émettent l'hypothèse que certains sous type d'antigènes leucocytaires pourraient prédisposer aux effets secondaires d'origine immunitaire après injection de comblement. Ils ont trouvé une multiplication par 4 des évènements indésirables à médiation immunitaire chez les sujets avec des leucocytes sous type B*08 ou DRB1*03. Dans les cas décrits, les RI surviennent dans les 24 à 48h après le vaccin ARNm du COVID 19 (V1 et V2), plus rapide que l'hypersensibilité à médiation immune classique. L'ACE-1 traitement par inhibiteur de conversion de l'angiotensine améliore rapidement la clinique sans avoir besoin de doses immunosuppressives de corticostéroïdes oraux . L'ACE-1 a été reconnu efficace dans d'autres désordres cutanés comme les cicatrices hypertrophiques, les chéloïdes, les scléroses systémiques, les épidermolyses bulleuses récessives.

L'inhibiteur d'enzyme de conversion d'angiotensine l'ACE-1, le lisinopril, peut s'utiliser dans des états aigus mais aussi en prévention. 5 mg a été choisi pour ce traitement en première intention pour cette RI, augmenté à 10 mg si l'amélioration est trop minime. Les précautions d'emploi sont les suivantes : l'association avec des médicaments susceptibles de créer une hyperkaliémie : Spironolactone. Dans ce cas, l'arrêt temporaire de la Spironolactone est préconisé. La durée du traitement suggérée est de 3 à 5 jours et 1 à 2 jours après la réduction visible du gonflement. Autres effets secondaires du Lisinopril : hypotension, toux, angioœdème de la tête et du cou. Le Cas 3 a présenté une légère hypotension. Il faut prendre la TA de base et surveiller. La toux est non prise en compte pour les traitements courts. L'œdème de Quincke est potentiellement mortel, fréquence : 0,1 à 0,7% des receveurs, constant et persistant dans le temps. Le risque est 5 fois plus élevé dans la population africaine. L'alternative au Lisinopril est le Captopril de demi-vie plus courte, dose 6,25mg x 3 fois par jour. D'autres alternatives : la probabilité de la résolution des RI légères à sévères seules dans un délai variable de 3 jours à plusieurs semaines. Les antihistaminiques : leur efficacité semble limitée. La durée de la RI est probablement corrélée à la quantité du produit injecté, à la technique du comblement bolus ou non et à la durée du temps d'injection.

Les auteurs proposent d'essayer l'utilisation de ces ACE-I pour d'autres cas chroniques ou non ayant besoin de suppression du niveau de AngII tissulaire.