Mise au point

Complications du filler après vaccination COVID : à propos d'un cas

RÉSUMÉ : Les injections d'acide hyaluronique attirent de plus en plus de monde malgré la pandémie COVID. Après l'autorisation rapide de la vaccination anti-SARS-CoV-2, plusieurs cas de réactions inflammatoires cutanées secondaires aux vaccins ont été rapportés.
Ces réactions font intervenir le système immunitaire par la médiation des lymphocytes T et la voie de conversion de l'angiotensine II. Lorsqu'elles ne sont pas spontanément régressives, leur prise en charge reste simple avec les corticostéroïdes en première intention, ce qui encourage à poursuivre la campagne de vaccination.
Un délai de 1 mois après la dernière dose de vaccin a été préconisé pour réduire le risque de survenue de ces effets secondaires.
Nous rapportons un cas de nodules sous-cutanés après le vaccin anti-SARS-CoV-2 chez une patiente déjà injectée par de l'acide hyaluronique.

Z. KANSOUSSI
Cabinet de Dermatologie,
MARRAKECH (Maroc).

L'injection d'acide hyaluronique est une technique de réjuvénation qui a remplacé progressivement certains actes chirurgicaux pour permettre des résultats esthétiques rapides et peu invasifs. Visant de plus en plus les jeunes populations, ces procédures ont connu un engouement spectaculaire, malgré la pandémie COVID qui a sévi ces trois dernières années.

Depuis les larges campagnes de vaccination anti-SARS-CoV-2, plusieurs publications ont rapporté des cas de réactions inflammatoires aux sites d'injection du produit de comblement après l'administration du vaccin [1]. Rapidement réversibles, elles se manifestent essentiellement par un œdème important.

Les nodules sous-cutanés sont possibles mais souvent d'apparition tardive. Nous rapportons ici le cas d'une patiente qui a présenté des nodules sous-cutanés au niveau du site d'injection du filler 5 jours après sa troisième dose de vaccin.

Présentation de cas

Il s'agit d'une patiente de 37 ans sans terrain d'auto-immunité connu qui a eu un épisode d'infection COVID en août 2020. Elle rapporte plusieurs injections de filler ces deux dernières années, la dernière en juillet 2021. On lui a administré une seringue de Restylane Lyft qui a été répartie sur les deux pommettes.

Dans le cadre du programme vaccinal contre la COVID, la patiente a reçu deux doses d'AstraZeneca en mars 2021 et une troisième dose de Pfizer en octobre de la même année. Cinq jours après cette dernière dose, elle a présenté deux petits nodules mobiles à la palpation mais non visibles à l'inspection au niveau du site d'injection de l'acide hyaluronique.

Une échographie a été réalisée (***fig. 1***), montrant deux lésions kystiques liquidiennes superficielles sous-cutanées bien limitées dans la région sous-orbitaire de façon bilatérale.

Mise au point

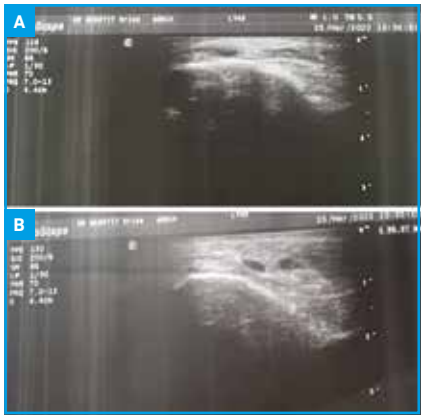

Fig. 1 : Images échographiques montrant les lésions kystiques sous-cutanées. **A :** lésion à gauche de 5 mm ; **B :** lésion à droite de 4 mm.

Après discussion, la patiente a opté pour une abstention thérapeutique, surtout que les nodules n'étaient pas gênants sur le plan esthétique.

Discussion

Naturellement présent dans la peau, l'acide hyaluronique constitue le traitement de choix en médecine anti-âge. Il est immunologiquement inerte et présente peu d'effets indésirables [2]. L'incidence des réactions inflammatoires immédiates de type I à l'acide hyaluronique est estimée à 0,8 % [3] alors que celle des réactions inflammatoires retardées de type IV varie entre 0,02 % et 4,25 % [4].

Cependant, depuis l'émergence de la pandémie COVID-19 et la généralisation urgente des protocoles de vaccination contre ce virus, de plus en plus d'articles rapportent différents types de réactions aux produits de comblement survenant après l'administration de ces vaccins, et ce malgré des délais assez longs entre l'injection du filler et le vaccin. Ce délai varie entre 5 semaines et 3 ans (***tableau I***).

La majorité des auteurs incriminent les injections d'acide hyaluronique, toutefois on a aussi noté un cas d'infection de la face chez une patiente injectée par de l'hydroxyapatite de calcium en Corée [5] et un autre cas de nodules sous-cutanés du dos des mains chez une patiente injectée par de la polycaprolactone en Iran [6]. Les deux réactions ont été déclenchées après la vaccination contre la COVID-19 (3 heures et 14 jours après la deuxième dose respectivement).

En décembre 2020, la FDA (Food and Drug Administration) a autorisé dans l'urgence l'administration de deux vaccins à ARNm (Pfizer et Moderna). Durant la phase d'étude clinique des éventuels effets secondaires de ces deux vaccins, cette même organisation a noté 3 cas d'œdème du visage chez des personnes ayant déjà reçu des injections de fillers auparavant [7].

L'explication de ce phénomène n'est pas encore parfaitement établie. Plusieurs hypothèses ont été émises dont celle de Munavalli *et al.* qui suggère que les vaccins à ARNm diminueraient potentiellement la conversion de l'angiotensine II pro-inflammatoire cutanée qui stimule la réaction inflammatoire retardée [8].

D'autres auteurs suggèrent une réaction d'hypersensibilité retardée (type IV) initiée par les lymphocytes T et médiée par les cellules CD4+ [9]. Une seule étude publiée en 2001 a pu prouver ce type d'hypersensibilité sur la base de la positivité des tests cutanés [10].

Cependant, il n'est pas rare de constater des réactions inflammatoires chez des patients qui ont reçu d'autres types de vaccins. Witt *et al.* [11] rapportent le cas d'une patiente qui a présenté les mêmes symptômes, surtout l'œdème des lèvres et des joues, 30 heures après l'administration de Shingrix (vaccin contre le

Auteur	Sexe Âge	Manifestations	Type du vaccin et délai des signes	Type de filler et délai	Prise en charge
Osmond [16]	F, 26	Œdème	Moderna (24 h)	Juvederm (3 ans)	Résolution spontanée
Ortigosa [14]	F, 35 F, 47 F, 34 F, 56 F, 43	Œdème, induration Œdème Œdème, douleur Induration, œdème Œdème, érythème	AstraZeneca (24 h) Pfizer (4 semaines) Pfizer (24 h) Pfizer (48 h) AstraZeneca (7 j)	Restylane (16 mois) N.P (7 mois) Restylane (10 mois) Restylane Revanesse (1 an)	Prednisone 20 mg × 2/j Prednisolone 20 mg-lisinopril 5 mg Loratadine 10 mg Prednisone 20 mg × 2/j Ibuprofène-prednisone 20 mg × 2/j
Michon [2]	F, 39 F, 61	Œdème, érythème Tuméfaction	Pfizer (2 j) Pfizer (3 semaines)	Juvederm (5 mois) Juvederm (10 mois)	Résolution spontanée Hyaluronidase
Rauso [7]	F, 44	Œdème	Pfizer (7 j)	Redensity II	Résolution spontanée
Beamish [4]	F, 23	Œdème, induration	Pfizer (6 semaines)	N.P (1 an)	Antihistaminiques et dexaméthasone IV
Munavalli [8]	F, 51 F, 36 F, 43	Œdème, érythème, induration Œdème Œdème	Moderna (8 j) Moderna (24 h) Pfizer (24 h)	Restylane (5 semaines) Juvederm (1 an et demi) N.P (2 ans et demi)	Hyaluronidase, prednisone 60 mg et antihistaminique Antihistaminique-lisinopril 5 mg Medrol
Savva [17]	F, 38	Nodules, érythème	Pfizer (48 h)	N.P (13 mois)	Méthylprednisolone

Tableau I.

Mise au point

virus zona-varicelle) et Fluzone (vaccin contre le virus de la grippe). Cette même patiente a reçu une injection d'acide hyaluronique au niveau des lèvres et au niveau des joues 4 et 8 mois avant.

Il est important de signaler que la patiente n'a eu aucune réaction après les deux premières doses du vaccin. Calvisi [12], qui a rapporté dans son étude 3 cas de réactions après la dose booster (troisième dose) du vaccin anti-SARS-CoV-2, évoque le rôle d'immunisation des deux premières doses.

Le délai d'apparition des symptômes après la dose de vaccin était relativement court chez notre patiente (5 jours). La rapidité d'apparition des symptômes d'hypersensibilité retardée après la vaccination par rapport à l'hypersensibilité à médiation immunitaire classique a été également constatée par Munavalli *et al.* [13].

Certains auteurs pensent que d'autres facteurs pourraient aussi être impliqués comme les infections virales, les traumatismes et les différentes propriétés du produit de comblement [14].

POINTS FORTS

- Les injections d'acide hyaluronique peuvent causer des réactions inflammatoires diverses après la vaccination anti-SARS-CoV-2.
- L'interrogatoire des patientes doit impérativement noter leurs antécédents esthétiques.
- Les urgentistes doivent être avertis de ce type de réactions qui peuvent parfois simuler une urticaire.
- Après la corticothérapie orale, le lisinopril reste efficace sur ces réactions avec des effets secondaires moindres.

Dans une étude hollandaise [9], sur 19 cas colligés dans la littérature, 3 sont survenus après une infection COVID et 16 après la vaccination anti-SARS-CoV-2. Munavalli *et al.* pensent que, dans ce cas-là aussi, la réaction inflammatoire serait en rapport avec la diminution de la conversion de l'angiotensine II par interaction de la protéine S (Spike) du SARS CoV-2 avec le récepteur ACE2 (*Angiotensin-converting enzyme 2*) (***fig. 2***) [8].

Les manifestations cutanées de cette réaction qui ressortent le plus dans la littérature sont l'œdème, l'induration et la douleur (***tableau I***) [2] au niveau des sites déjà injectés par l'acide hyaluronique. Dans notre cas, il s'agissait de nodules sous-cutanés. Le délai de leur apparition varie entre quelques heures et 6 semaines (***tableau I***).

Actuellement, il n'existe aucun consensus thérapeutique. Dans plusieurs cas, l'abstention thérapeutique a été choisie avec une régression spontanée des symptômes après quelques heures ou quelques jours.

Selon une étude parue en juin 2022, proposant un algorithme thérapeutique des effets secondaires après injection de l'acide hyaluronique, les corticoïdes sont toujours le traitement de première ligne, souvent en association avec une antibiothérapie pour éviter une infection. Cela semble logique vu le mécanisme immunologique de cette réaction. En cas d'œdème ou d'induration, un traitement par prednisone par voie orale avec une dégression sur 7 jours est préconisé. En cas de nodule unique, on a recours aux infiltrations intralésionnelles et en cas de nodules multiples un traitement par voie orale au long cours est instauré [15].

La hyaluronidase intralésionnelle a aussi été utilisée pour dissoudre le produit de comblement qui est à l'origine du déclenchement du processus inflammatoire [4]. Le traitement doit être précoce, avec

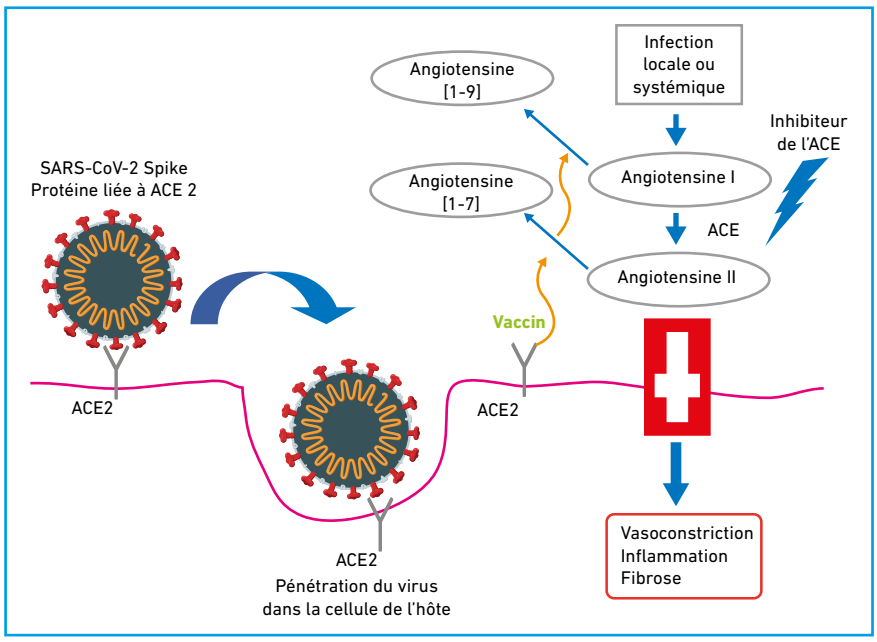

Fig. 2 : Mécanisme d'action des récepteurs ACE2.

plusieurs injections généreuses répétées tous les 1 ou 2 jours sur le site de l'inflammation jusqu'à amélioration de l'état clinique en effectuant des massages [15].

Le lisinopril, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) prescrit par voie orale, a été proposé non seulement pour traiter ce genre de manifestations mais également pour minimiser leur risque si la réaction s'est produite auparavant [14]. Le lisinopril empêche la synthèse de l'angiotensine II pro-inflammatoire. Ainsi, il a déjà prouvé son efficacité dans le traitement des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes, la sclérodermie et l'épidermolyse dystrophique récessive [13].

Munavalli *et al.* ont eu d'excellents résultats avec le lisinopril dans le cas des effets secondaires de l'acide hyaluronique après vaccination contre la COVID-19, et ce d'autant plus qu'il n'a pas d'effet immunosuppresseur [13].

Conclusion

Les réactions inflammatoires des sites injectés par l'acide hyaluronique après les vaccins contre la COVID semblent rares et de gestion généralement simple, ce qui souligne l'intérêt de poursuivre la vaccination. Cependant, il est important de respecter quelques précautions : bien interroger les patientes sur leurs antécédents esthétiques, signaler ce type d'effets secondaires aux médecins des urgences et surtout éviter toute injection de filler entre les doses de vaccin et jusqu'à 1 mois après la dernière dose [7].

BIBLIOGRAPHIE

1. Owczarczyk-Saczonek A, Zdanowska N, Wygonowska E *et al.* The Immunogenicity of Hyaluronic Fillers and Its Consequences. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2021;14:921-934.
2. Michon A. Hyaluronic acid soft tissue filler delayed inflammatory reaction following COVID-19 vaccination-A case report. *J Cosmet Dermatol*, 2021;20:2684-2690.
3. Kalantari Y, Aryanian Z, Mirahmadi SMS *et al.* A systematic review on COVID-19 vaccination and cosmetic filler reactions: A focus on case studies and original articles. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:10.1111.
4. Beamish IV, Bogoch II, Carr D. Delayed inflammatory reaction to dermal fillers after COVID-19 vaccination: a case report. *Can J Emerg Med*, 2022;24: 444:446.
5. Jeon H, Yoon JH, Lim NK. Midface Infection after COVID-19 Vaccination in a Patient with Calcium Hydroxylapatite Dermal Filler: A Case Report and Literature Review. *Arch Plast Surg,* 2022;49:310-314.
6. Kalantari Y, Sadeghzadeh-Bazargan A, Aryanian Z *et al.* First reported case of delayed-type hypersensitivity reaction to non-hyaluronic acid Polycaprolactone dermal filler following COVID-19 vaccination: A case report and a review of the literature. *Clin Case Rep*, 2022;10:e05343.
7. Rauso R, Lo Giudice G, Zerbinati N *et al.* Adverse Events Following COVID-19 Vaccine in Patients Previously Injected with Facial Filler: Scoping Review and Case Report. *Appl Sci*, 2021;11:10888.
8. Munavalli GG, Guthridge R, Knutsen-Larson S *et al.* COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: A challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment. *Arch Dermatol Res*, 2022; 314:1-15.
9. Bachour Y, Bekkenk MW, Rustemeyer T *et al.* Late inflammatory reactions in patients with soft tissue fillers after SARS-CoV-2 infection and vaccination: A systematic review of the literature. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:1361-1368.
10. Micheels P. Human anti-hyaluronic acid antibodies: is it possible? *Dermatol Surg*, 2001;27:185-191.
11. Witt J, Hooper D, Munavalli GG. Delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid filler following Shingrix and Fluzone vaccines treated with lisinopril. *JAAD Case Rep*, 2022;23:133-135.
12. Calvisi L. Hyaluronic acid delayed inflammatory reaction after third dose of SARS-CoV-2 vaccine. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:2315-2317.
13. Munavalli GG, Knutsen-Larson S, Lupo MP *et al.* 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. *JAAD Case Rep*, 2021;10:63-68.
14. Ortigosa LCM, Lenzoni FC, Suárez MV *et al.* Hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler after COVID-19 vaccination: A series of cases in São Paulo, Brazil. *Int J Infect Dis*, 2022;116:268-270.
15. Funt DK. Treatment of Delayed-onset Inflammatory Reactions to Hyaluronic Acid Filler: An Algorithmic Approach. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2022;10:e4362.
16. Osmond A, Kenny B. Reaction to dermal filler following COVID-19 vaccination. *J Cosmet Dermatol*, 2021;20:3751-3752.
17. Savva D, Battineni G, Amenta F *et al.* Hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler after the Pfizer vaccination against SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis*, 2021;113:233-235.

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