



INFORMATION POUR LES MÉDECINS

Thrombopénie et thromboses suite à la vaccination anti-COVID-19

Les informations fournies dans ce document sont basées sur les quelques données actuellement disponibles, y compris celles obtenues auprès de spécialistes impliqués dans la description des cas cliniques. Des ajustements et mises à jour futurs sont possibles.

Si un effet secondaire de la vaccination est suspecté ou si des problèmes médicaux importants surviennent après la vaccination, il est important de toujours le signaler via https://www.afmps.be/fr/notification_effets. Si vous suspectez une thrombopénie et une thrombose, vous pouvez toujours en informer la Société Belge de Thrombose et d'Hémostase via secretariat@bsth.be et/ou cecile.oury@uliege.be

Quel est le problème?

Depuis début 2021, plusieurs cas de thrombopénie associée à des thromboses ont été signalés chez des personnes récemment vaccinées contre la COVID-19 en Europe et au Royaume-Uni. Certains cas - mais pas tous - incluent des thromboses veineuses cérébrales (TVC). Des thromboses dans les vaisseaux sanguins mésentériques (thrombose splanchnique) des thromboses sur plusieurs localisations et embolie pulmonaire ont également été décrites. Quelques cas ont conduit au décès. Cet effet secondaire a reçu le nom 'Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia' ou 'VITT'. Le syndrome est aussi connu sous le nom de 'Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS)'.

Quelle est la fréquence de ce problème?

Les informations publiées concernant l'incidence de VITT varient fortement d'un cas sur 20 000 à 1 cas sur 100 000 personnes vaccinées. La plupart des cas sont survenus pendant les 4 à 28 jours suivant la première dose de vaccin.

Il est toutefois possible que l'ampleur du problème ait été sou- ou sur-évaluée. Il est à présent crucial d'obtenir une estimation correcte du nombre de cas. Tout cas suspect doit être signalé à l'AFMPS. Ce problème doit être considéré comme un effet secondaire rare, bien que possible.



Quel est le mécanisme sous-jacent suspecté de ce problème?

Dans au moins certains de ces cas, le mécanisme sous-jacent s'est avéré être très similaire à celui responsable de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH ou « HIT » en anglais) ou à la thrombopénie induite par l'héparine et associée à une thrombose («HITT» ou «HIT +»). En effet, des anticorps dirigés contre le facteur plaquettaire 4 («PF4») ont été détectés chez ces patients; cette protéine PF4 est également impliquée dans la pathogenèse de la TIH. Lorsque ces anticorps se lient à la PF4, le complexe anticorps-PF4 se lie au récepteur plaquettaire capable de reconnaître les anticorps (le récepteur Fc plaquettaire), ce qui résulte en l'activation des plaquettes. L'activation des plaquettes peut causer à la fois des thromboses et un risque hémorragique accru dû à la consommation des plaquettes dans les thrombi et la chute subséquente du compte plaquettaire.

Dans les cas classiques de TIH, les anticorps sont dirigés contre le complexe héparine-PF4. Chez le VITT, les anticorps sont seulement dirigés contre PF4.

La vaccination en est-elle la cause?

Le développement d'un état de type TIH en l'absence d'une exposition à l'héparine a été décrit dans le passé dans certains cas d'activation immunitaire tels que les maladies auto-immunes, les infections bactériennes et virales et la prise de certains médicaments.

Puisqu'une vaccination provoque également une forte activation immunitaire, un lien avec la vaccination n'est pas exclu, d'autant que les cas signalés sont survenus dans les semaines suivant la vaccination (5 à 30 jours après la vaccination).

Est-ce un problème spécifique à un type de vaccin?

La plupart des cas rapportés jusqu'à présent ont été décrits après vaccination avec le vaccin AstraZeneca (Vaxzevria®), bien qu'il y a aussi quelques cas rapportés après vaccinations avec le vaccin de Johnson&Johnson (COVID-19 Vaccine Janssen®). Sur base du mécanisme suspecté, le lien avec un type de vaccin en particulier reste incertain. Selon ce mécanisme, un tel effet secondaire potentiel, mais très rare, pourrait être associé à toute forme d'activation immunitaire forte, y compris les infections. Lors de sa réunion du 7 avril 2021, l'Agence européenne des médicaments («EMA») décrit un lien possible entre la vaccination au Vaxzevria® et Johnson&Johnson et ces cas très rares de thrombose associée à une thrombopénie. Cependant, dans sa globalité, l'évaluation scientifique de l'EMA souligne l'utilisation sûre et efficace des vaccins anti-COVID-19.

Il y a aussi eu quelques cas de possible VITT après vaccination avec d'autres types de vaccin contre la COVID-19 mais à ce jour, il n'est pas clair si ces cas sont associées au vaccin.

Une vigilance suffisante face à ce problème et une notification rapide des cas suspects sont nécessaires pour obtenir des informations complémentaires qui nous permettraient de mieux comprendre et appréhender le problème.

Quels sont les patients à risque de développer cette complication?

Bien que le mécanisme de cette complication soit partiellement élucidé, la raison pour laquelle certaines personnes développent cette complication et d'autres non, reste inconnue. Selon le mécanisme suspecté, la complication serait un phénomène auto-immun, idiosyncratique et accidentel. Il n'y a donc aucune association avec une thrombose classique, des antécédents de thrombose(s), des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire ou de thrombose, ou un traitement par antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant. Les personnes présentant des facteurs de risque de thrombose ou des antécédents de thrombose ou de maladies cardiovasculaires ne doivent définitivement pas craindre la vaccination. Dans ce groupe de personnes, les bénéfices de la vaccination priment largement.

Initialement, il était supposé que le VITT était plus fréquent chez les jeunes personnes. Cependant, des données plus récentes montrent que le risque de développer un VITT n'est pas lié à l'âge. Dans les premiers cas rapportés, les femmes étaient en majorité mais des nouvelles données ont démontré qu'il n'y a pas de différence entre femme et homme en ce qui concerne le risque de développer un VITT.

Quels sont les symptômes? À quoi doit-on faire attention?

Les symptômes sont d'une part une chute anormale du compte plaquettaire associée à une tendance hémorragique, l'apparition de pétéchies, et d'autre part des symptômes thrombotiques. Cela peut inclure des maux de tête persistants, des douleurs d'estomac persistantes, un gonflement d'un membre, un essoufflement soudain.

Toutes ces plaintes revêtent un caractère très peu spécifique, et étant donné la rareté du problème, une explication alternative est le plus souvent possible. Néanmoins, compte tenu de la gravité de la complication, il convient de faire preuve de vigilance et, en cas de doute, prévoir un examen plus approfondi.

Que doit-on rechercher?

Si une thrombopénie avec thrombose est suspectée après la vaccination, les questions et analyses suivantes doivent être considérées:

1. Infection récente au COVID-19 ou vaccination récente au COVID-19

Le délai d'apparition de la complication semble se situer entre 5 et 30 jours post-vaccination

2. Plaintes ou symptômes pouvant indiquer des causes alternatives

Signes d'infection, pathologie sous-jacente connue, autres thérapies ou médicaments récents (en particulier exposition à l'héparine), ...

3. Imagerie en cas de suspicion de thrombose

Sur la base de plaintes:

Echo-Doppler veineux des membres dans le cas d'un gonflement des membres, angioscanner thoracique dans le cas d'un essoufflement, angioscanner de l'abdomen dans le cas d'un abdomen irrité ou douloureux, scanner cérébral ou IRM pour des maux de tête persistants

4. Analyses de laboratoire

Numération plaquettaire: thrombopénie $<150\ 000/\text{mm}^3$

D-dimères: généralement fortement augmentés ($>4000\ \mu\text{g/L}$ ou ng/mL), peu probable si D-dimères légèrement augmentés, exclus si D-dimères normaux

Fibrinogène: taux normal ou diminué

Complet et formule: aucune anomalie de globules rouges ou globules blancs

Un **algorithme de diagnostic** est présenté en **Figure 1**. Cette figure est basée sur les connaissances et les informations actuellement disponibles.

Etant donné la rareté de ce problème, on s'attend à ce que la plupart des cas de thrombopénie et de thrombose, en association ou non, ne soient pas dus à ce problème. Néanmoins, la prudence est de mise et toute suspicion, même minime, doit pouvoir exclure une telle complication.

Chez les cas suspects, la recherche d'anticorps contre le complexe PF4/Héparine (diagnostic HIT) doit être effectuée par méthode immunologique. Nous remarquons que pas tous les tests commerciaux conviennent pour le diagnostic de VITT. Seulement les méthodes ELISA sont assez sensibles. L'usage de méthodes non-ELISA est fortement déconseillé. Nous recommandons de conserver du sérum et du plasma citraté congelé pour réalisation d'analyses complémentaires.

La BSTH formule les recommandations suivantes pour le diagnostic de VITT:

- Collectez les échantillons de plasma et sérum pour le diagnostic de VITT avant toute action thérapeutique
- Effectuez un test immunologique pour HIT avec une méthode adéquate (ELISA), consultez le laboratoire
- Effectuez un test fonctionnel pour HIT chez tout patient ou le résultat du test immunologique est positif. (Voir annexe 1 pour les laboratoires Belges qui effectuent les tests fonctionnels). Un test fonctionnel positif est un argument additionnel et peut soutenir la diagnose de VITT. Un test fonctionnel négatif n'exclue pas la diagnose.
- Conservez autant que possible de plasma et de sérum (congelé) de patient avec (suspicion) de VITT pour recherche future.

Comment le traitement doit-il être envisagé?

Évitez la transfusion de plaquettes si possible.

Puisqu'il existe une forte activation et une forte consommation de plaquettes médiées par des anticorps, l'administration de plaquettes supplémentaires peut encore augmenter le risque de thromboses. La transfusion de plaquettes doit donc être évitée. En cas d'hémorragie sévère ou d'indication d'une intervention chirurgicale urgente, la réponse immunitaire doit d'abord être diminuée.

Traiter la réponse immunitaire

Des expériences in vitro montrent que l'activation plaquettaire peut être endiguée par l'administration intraveineuse de doses élevées d'immunoglobulines. En cas de thrombose sévère et / ou d'hémorragie sévère, un traitement par immunoglobulines iv à 1 g/kg doit être envisagé. Ceci peut être répété après 24 heures. Si ce traitement n'est pas disponible, par analogie avec une thrombopénie à médiation immunitaire, un traitement par corticostéroïdes peut être envisagé dans les cas graves (absence de preuve).

Prévenir et traiter les saignements

En cas d'hémorragie sévère, il est recommandé de maintenir le taux de fibrinogène au-dessus de 1,5 g/L (150 mg/dL) au moyen de fibrinogène concentré. La transfusion plaquettaire doit être envisagée en cas d'épisodes hémorragiques et de numération plaquettaire <50000 à 30000/ μ L, mais uniquement après traitement de l'activation plaquettaire à médiation immunitaire comme décrit ci-dessus.

Évitez l'héparine

Nous ne savons pas si l'héparine peut amplifier ce phénomène. Compte tenu des similitudes avec le TIH et un ELISA TIH positif et puisqu'un effet potentialisateur de l'héparine a été décrit ex vivo chez certains patients, nous recommandons l'utilisation d'autres anticoagulants que l'héparine. Un traitement par fondaparinux/bivalirudine/argatroban (selon l'expérience locale et disponibilité) ou par DOAC (anticoagulant directe oral) est donc préférable en attendant plus d'informations.

Signaler tout nouveau cas à l'AFMPS et en discuter avec des experts en coagulation

Un **algorithme thérapeutique** est présenté à la **figure 2**. Cet algorithme est basé sur les connaissances, les données et les informations actuellement disponibles.



BSTH

Belgian Society on Thrombosis
and Haemostasis

Figure 1 – Algorithme pour le diagnostic (suspicion) de VITT

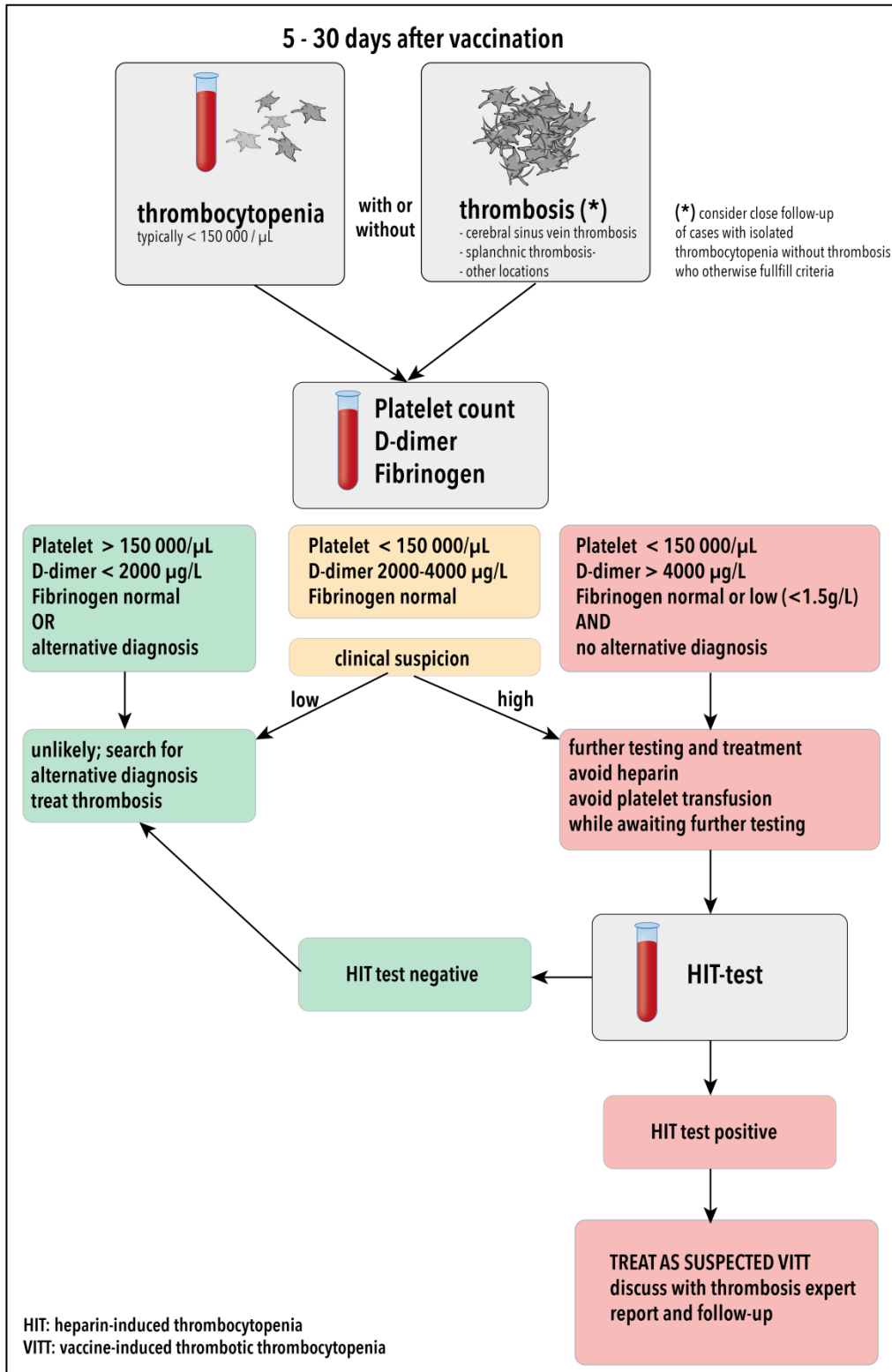
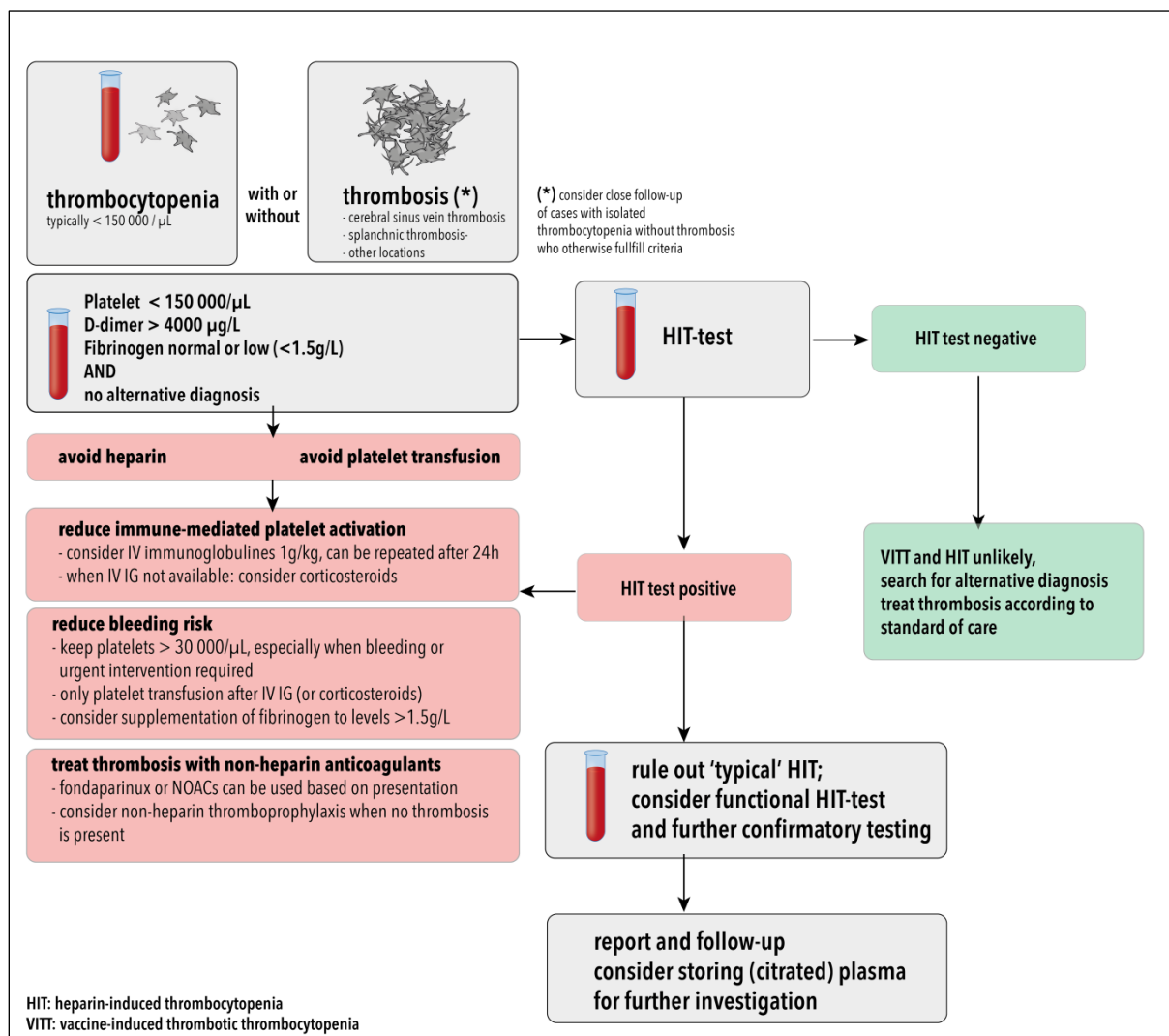


Figure 2 – Algorithme pour le traitement (suspicion) de VITT



Est-ce que les patients avec VITT confirmés peuvent-ils recevoir une deuxième dose de vaccin contre la COVID-19?

La plupart des cas de VITT ont été rapporté après la première dose du vaccin. Il n'y a donc aucune raison de ne pas se faire vacciner une deuxième fois s'il n'y a pas eu de complications suite à la première dose.

Chez les patients avec VITT confirmé ou dans les cas très suspect, il est déconseillé de vacciner une deuxième fois avec le même vaccin mais de vacciner avec un vaccin alternatif.

Il reste très important d'administrer la deuxième dose de vaccin pour atteindre une protection maximale contre une infection avec la COVID-19.

Références

- Bhuyan P, Medin J, Gomes da Silva H et al. Very rare thrombosis with thrombocytopenia after second AZD1222 dose: a global safety database analysis. The Lancet 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01693-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01693-7)
- Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE et al. Adjunct Immune Globulin for Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2021 Jun 9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107051>
- Favaloro E. Laboratory testing for suspected COVID-19 vaccine-induced (immune) thrombotic thrombocytopenia. Int J Lab Hematol. 2021 <https://doi.org/10.1111/ijlh.13629>
- Franchini M, Liumbruno GM, Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. Eur J Haematol 2021; 107: 173-180 <https://doi.org/10.1111/ejh.13665>
- Eur J Haematol. 2021 Aug;107(2):173-180. doi: 10.1111/ejh.13665. Epub 2021 Jun 9
- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med. 384:2092-2101 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>
- Nazy I, Sachs U, Arnold D et al. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) for SARS-CoV-2 infections: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. J Thromb Haemost 2021; 19: 1585-1588 <https://doi.org/10.1111/JTH.15341>
- Pai M, Grill A, Ivers N et al. Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Following Adenovirus Vector COVID-19 Vaccination. Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table 2021; 2 (17) <https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.17.2.0>
- Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. BMJ. 2021;373:n1114 <https://doi.org/10.1136/bmj.n1114>
- See I, Su JR, Lale A, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021; 325: 2448-2456. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7517>
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med 2021; 384:2124-2130 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104882>
- Scully M, Singh D, Lown R et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med 2021; 384:2202-2211 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105385>



Appendix 1: Belgian laboratories performing functional HIT testing

Laboratory	Contact person	Method	Sampling conditions	Testing frequency
CHR Liège	Dr. Jean-Marc Minon	Platelet aggregation	2 mL frozen serum or citrated plasma	Weekdays only, not in weekend or holidays.
UCL Namur	Prof. François Mullier	Heparin-induced multiple electrode aggregometry (HIMEA)	2 mL frozen citrated plasma	Weekdays only, not in weekend or holidays.
UZ Gent	Prof. Dr. Katrien Devreese	Flow cytometry	2 mL frozen citrated plasma	Weekdays only, not in weekend or holidays.

We recommend to contact the laboratory before shipment of the samples. Functional assays are time-consuming and require the availability of healthy platelet donors. Contacting the laboratory will allow to discuss the urgency testing and to make necessary arrangements for testing. We would like you to provide (at least) the following information with every request for functional testing:

Laboratory tests:

- Platelet count:
- PT:
- aPTT:
- Fibrinogen:
- D-dimers:

Clinical information:

- thrombosis (type of thrombosis)
- bleeding
- no thrombosis or bleeding

Anticoagulant therapy during last 20 days/date of discontinuation?