

# Thromboses et vaccins : un nouveau défi de la pandémie COVID-19

Cédric Hermans<sup>1</sup>, Michel Goldman<sup>2</sup>

Thrombosis and vaccines: a new challenge of the COVID-19 pandemic

Venous thromboses at unusual locations, such as cerebral and visceral sites, along with thrombocytopenia have been detected in patients who received COVID-19 vaccines using adenovirus vectors. The concomitant presence of antibodies targeting platelet factor 4 is suggestive of an autoimmune process associated with heparin thrombocytopenia. These thromboses, although very rare, significantly impact the vaccination strategy.

This article seeks to review the available data on this topic. Accordingly, the observations that led to its identification, its hypothetical mechanisms, the diagnostic approach, as well as the therapeutic strategies to implement are presented in a concise and practical manner.

This article should help any health professional to better understand this rare vaccination-related complication and answer the patients' many questions.

## KEY WORDS

VITT (Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia)

Des thromboses veineuses de localisation inhabituelle (cérébrale et viscérale) associées à une thrombopénie ont été identifiées parmi des patients ayant reçu des vaccins anti-COVID-19 utilisant des vecteurs viraux de type adénovirus. La présence concomitante d'anticorps ciblant le facteur plaquettaire 4 suggère un processus auto-immun apparenté à la thrombopénie à l'héparine. Ces thromboses, même si elles sont très rares, ont un impact important sur la stratégie vaccinale.

Cet article se propose de dresser un état des lieux des données actuelles à propos de cette entité. Les observations ayant abouti à son identification, ses mécanismes hypothétiques, l'approche diagnostique et les stratégies thérapeutiques sont exposés de façon concise et pratique.

Cet article devrait aider tout professionnel de santé à mieux cerner cette complication rare liée à la vaccination et répondre aux interrogations des patients.

## INTRODUCTION

L'espoir du contrôle de la pandémie COVID-19 repose en grande partie sur la vaccination. Celle-ci fait appel à divers vaccins développés avec une rapidité et une ingéniosité rarement égalées. Ces vaccins ont pour but de susciter une réponse immunitaire, essentiellement contre la protéine Spike (S). C'est en effet via cette protéine S que le SARS-CoV-2 infecte les cellules exprimant à leur surface le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ECA2). La protéine S sous forme trimérique interagit directement avec ce récepteur. Conséquence d'un changement de conformation (dite post-fusionnelle) de la protéine S, une fusion des membranes se produit menant à l'infection des cellules hôtes par le virus et libération de l'ARNm viral dans les cellules infectées.

Les approches vaccinales classiques utilisent des virus entiers inactivés (tués et fixés par des procédés chimiques), vivants atténués (dotés d'une capacité proliférative réduite) ou purifiés (ne contenant qu'un fragment de l'enveloppe

du virus). Dans la lutte contre le SARS-CoV-2, une stratégie innovante a été introduite. Elle consiste à valoriser nos propres cellules comme usine de production de la protéine S. Pour délivrer le matériel génétique, deux types de vecteurs sont utilisés [1].

- Il s'agit d'adénovirus (de chimpanzé pour le virus d'AstraZeneca (AZ) compte tenu de la forte prévalence des adénovirus dans la population humaine et d'un adénovirus humain pour le vaccin de Johnson&Johnson (JJ)) sans capacité de réplication et qui contiennent de l'ADN (transcrit en ARNm puis traduit en protéine S).
- Il s'agit par ailleurs de nanoparticules lipidiques inertes qui contiennent directement l'ARNm (traduit directement en protéine S) pour les vaccins de Pfizer/BioNtech et Moderna.

Ces vecteurs entraînent la production par les cellules infectées de la protéine S qui l'expriment à leur surface soit telle quelle ou sous forme de peptides dégradés qui activent le système immunitaire.

La course mondiale à la vaccination a été récemment ternie par la survenue de cas de thromboses veineuses de localisation inhabituelle associées à une thrombopénie chez des patients ayant reçu le vaccin AZ et plus récemment le vaccin JJ, tous deux reposant sur un vecteur adénoviral. C'est la séquence de la mise en évidence de ces thromboses, leur épidémiologie, les premières hypothèses physiopathologiques et leur prise en charge que cet article se propose de revoir de façon synthétique et didactique.

## THROMBOSES ET VACCINS : LES PRÉLIMINAIRES D'UNE CRISE INATTENDUE

Mi-mars 2021, une professionnelle de la santé, résidant en Autriche, âgée 49 ans en bonne santé présente un malaise après la vaccination par une première dose du vaccin AZ (AZD122 / ChAdOx1 nCov-19) en février [2]. Au cours des jours suivants, elle manifeste de la fatigue, des myalgies et des céphalées. A J5 post-vaccination, elle développe des frissons, de la fièvre, des nausées, et une gêne épigastrique. Elle est admise en milieu hospitalier à J10. Son taux de plaquettes est effondré à 18 000/ $\mu$ L, ses D-Dimères sont fortement majorés. La douleur abdominale s'aggrave et un CT-Scanner abdominal documente une thrombose de la veine porte avec extension à la veine splénique et mésentérique supérieure et des thrombi dans l'aorte infra-rénale et les deux artères iliaques. Un traitement par héparine non fractionnée est initié. L'imagerie de contrôle documente une hémorragie gastro-intestinale diffuse avec hypoperfusion de la paroi intestinale et du pancréas par une thrombose des veines splanchniques, ainsi que de l'ascite. La patiente bénéficie de transfusions de globules rouges, de plaquettes, d'un concentré du complexe prothrombinique (FII, VII, IX et X) et de facteur VIIa

recombinant. Elle décède à J11. L'autopsie révèle une thrombose veineuse cérébrale.

A partir du 15 mars 2021, 8 autres patientes sont identifiées en Allemagne avec une ou plusieurs complications thrombotiques survenues 4 à 16 jours après la vaccination avec le vaccin AZ. Il s'agit d'embolies pulmonaires (2), de thromboses veineuses cérébrales (7), de thrombose veineuse splanchnique (1), de thrombose artérielle (1). Toutes présentaient une thrombocytopénie.

L'association thromboses et thrombocytopénie évoque plusieurs hypothèses : syndrome anti-phospholipide, micro-angiopathie thrombotique, cancer avancé, processus de coagulation vasculaire localisé ou disséminé ou thrombopénie à l'héparine. Même si aucune des patientes décrites n'avait reçu d'héparine, l'analogie avec le tableau clinique et biologique de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) associée à des thromboses a motivé les cliniciens à rechercher la présence d'anticorps anti-héparine/facteur plaquettaire 4 (PF4), test de dépistage classique si une TIH est suspectée. Quatre patientes présentaient de tels anticorps anti-héparine/PF4.

## PROPAGATION EUROPÉENNE ET EFFERVESCENCE SCIENTIFIQUE

En date du 18 mars, des experts norvégiens rapportent que 3 professionnels de santé de moins de 50 ans ont été hospitalisés en raison de graves caillots sanguins et une thrombopénie après avoir reçu le vaccin AZ. L'un des agents de santé décédera. La théorie proposée dans les médias est celle d'une réponse immunitaire puissante probablement provoquée par le vaccin.

Après l'Autriche, l'Allemagne et la Suède, des cas sont rapportés au Royaume Uni. Un message e-mail largement diffusé en date du 22 mars par le Professeur Marcel Levi de Londres souhaite alerter la communauté de cette nouvelle entité : « *Nous avons trouvé un indice fort de la cause des thromboses et des thrombocytopénies rares chez les patients ayant reçu le vaccin Covid-19. Nous devons être extrêmement prudents, car cette découverte doit encore être confirmée, mais elle pourrait avoir des implications immédiates pour les patients que nous ne pouvons ignorer. Nous avons identifié trois cas qui ont développé une thrombose rare (sinus veineux cérébral) à Londres après la vaccination Covid et le Professeur Marie Scully a mis en évidence une très forte réponse des anticorps anti PF4 chez ces patients. Ils n'avaient pas été exposés à l'héparine auparavant. Nous pensons que ce serait une bonne idée, si d'autres sont confrontés à ces patients, de réaliser un TIH PF4-ELISA et de suspendre l'héparine jusqu'à ce que nous sachions s'il s'agit d'une vraie ou d'une fausse piste. Je tiens simplement à souligner que nous sommes tous conscients qu'il s'agit de cas extrêmement rares*

et que cela ne devrait pas être une raison d'arrêter la vaccination. Cependant, lorsqu'on est confronté à un tel cas, cela peut avoir des conséquences sur son traitement optimal. N'hésitez pas à partager cette information au sein de vos communautés comme bon vous semble, car elle pourrait avoir des implications pour les patients.»

Dans un communiqué officiel également rendu public le 22 mars 2021, le GTH (*Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung*) en Allemagne confirme la survenue de 13 cas de thromboses veineuses des sinus veineux cérébraux après l'administration de plus de 1,6 millions de doses de vaccin AZ. Les thromboses sont survenues 4 à 16 jours après la vaccination chez douze femmes et un homme âgés de 20 à 63 ans. Les patients présentaient également une thrombocytopénie, ce qui indique l'implication très probable d'un événement immunologique impliquant le PF4. Ce document fournit également des recommandations

pratiques pour la prise en charge de ces thromboses [3].

Plusieurs acronymes ont été proposés pour cette nouvelle entité dont VATT (*vaccine associated thrombosis with thrombocytopenia*), VIPIT (*vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia*) et VITT (*vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*). Ce dernier a été utilisé dans les 3 publications récentes du *New England Journal of Medicine* décrivant les cas identifiés en Allemagne et Autriche, Norvège et au Royaume Uni [2;4;5] et détaillés dans le tableau 1. Dans une communication début avril, l'EMA (*European Medicines Agency*) rapportait avoir connaissance de 62 cas de thromboses veineuses cérébrales et 24 thromboses veineuses viscérales avec thrombopénie (18 décès) parmi des receveurs du vaccin AZ dans l'Union Européenne. Pour le Royaume-Uni, 79 cas avaient alors été rapportés pour 20 millions de doses du vaccin AZ administrées à cette même date.

**TABEAU 1. Principales caractéristiques des cas publiés de VITT après administration du vaccin AZ (Références : 2,4,5)**

RÉFÉRENCE	VACCIN	PAYS	NOMBRE	ÂGE MOYEN	SEXE	TYPE DE THROMBOSE*	NUMÉRATION PLAQUETTAIRE MOYENNE (x 10 <sup>9</sup> /L)	ISSUE
Schultz et al.	AZ	Norvège	5	40,8 (32-54)	4 F 1 H	4 TVC 1 TP	27 (10-70)	60% décès
Greinacher et al.	AZ	Allemagne et Autriche	11	36 (22-49)	9 F 2 H	9 TVC, 3 EP, 3 SPL, 4 autres	35 (8-107)	55% décès
Scully et al.	AZ	Royaume-Uni	23	46 (21-77)	13 F 10 H	13 TVC, 4 EP, 1 TVP, 2 AVC 2 TP	44 (7-113)	30% décès

TVC : Thrombose Veineuse Cérébrale - TP : Thrombose Portale - EP : Embolie Pulmonaire - TVP : Thrombose Veineuse Profonde - AVC : Accident Vasculaire Cérébral – SPL : Thrombose veineuse splanchnique

## AU-DELÀ DE L'EUROPE

Aux USA, entre le 19 mars et le 12 avril, 6 cas de thromboses veineuses cérébrales associées à une thrombopénie sont déclarés sur la plateforme VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System* / <https://vaers.hhs.gov>) parmi des patients vaccinés avec le vaccin JJ. La campagne de vaccination par ce vaccin avait débuté le 2 mars aux USA, quelques jours après l'octroi d'autorisation le 27 février. Le 13 avril le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) et la FDA (Food and Drug Administration) recommandent de suspendre la vaccination par ce vaccin. Les cas rapportés sont toutes des femmes dont l'âge médian est de 33 ans (18-48) et dont les symptômes sont survenus 8 jours (6-13) après la vaccination. Une était sous contraception oestro-progestative. Parmi les comorbidités identifiées, citons l'obésité (3), l'hypothyroïdie (1), l'hypertension (1), l'asthme. Aucune patiente ne présentait de trouble de la coagulation préalable.

D'emblée l'analogie a été faite entre ces cas de

thromboses survenus aux USA avec le vaccin JJ et ceux rapportés en Europe avec le vaccin AZ. Ces 6 cas de thromboses ont été rapportés alors que 6.86 millions de doses du vaccin de JJ avaient été administrées aux USA, soit une incidence de 0.87 cas par million. Simultanément, 97,9 millions d'américains avaient reçu une dose du vaccin de Pfizer-BioNTech (sans aucun cas de thrombose) et 84,7 millions le vaccin de Moderna (3 cas de thromboses identifiés avec des plaquettes sanguines comprises entre 150 et 450.000/ $\mu$ L) (Source CDC). Un cas de thrombose survenu avec le vaccin de JJ a fait l'objet d'une brève publication en avril [6].

## THROMBOSE DES SINUS VEINEUX CÉRÉBRAUX : RARES ET PAS POST-VACCINALES

Les thromboses veineuses cérébrales sont rares. On estime leur incidence à 0.22 à 1.57 cas par 100.000 [7]. L'âge médian est de 37 ans, 8 % des patients ayant plus que 65 ans. Elles concernent surtout les femmes avec un sex ratio de 3. Les facteurs de

risque connus sont les troubles génétiques ou acquis de la coagulation, la contraception oestro-progestative, la grossesse et le postpartum, les cancers, les pathologies infectieuses ou des facteurs mécaniques précipitants (après ponction lombaire). La vaccination n'est pas une cause classique de thrombose des sinus veineux cérébraux.

Une vaste étude britannique épidémiologique et rétrospective récente ayant comparé l'incidence de thromboses veineuses de localisation inhabituelle (cérébrale et viscérale) a démontré que ces dernières sont sans commune mesure bien plus fréquentes chez les patients ayant développé le COVID-19 que parmi les patients vaccinés avec le vaccin AZ [8].

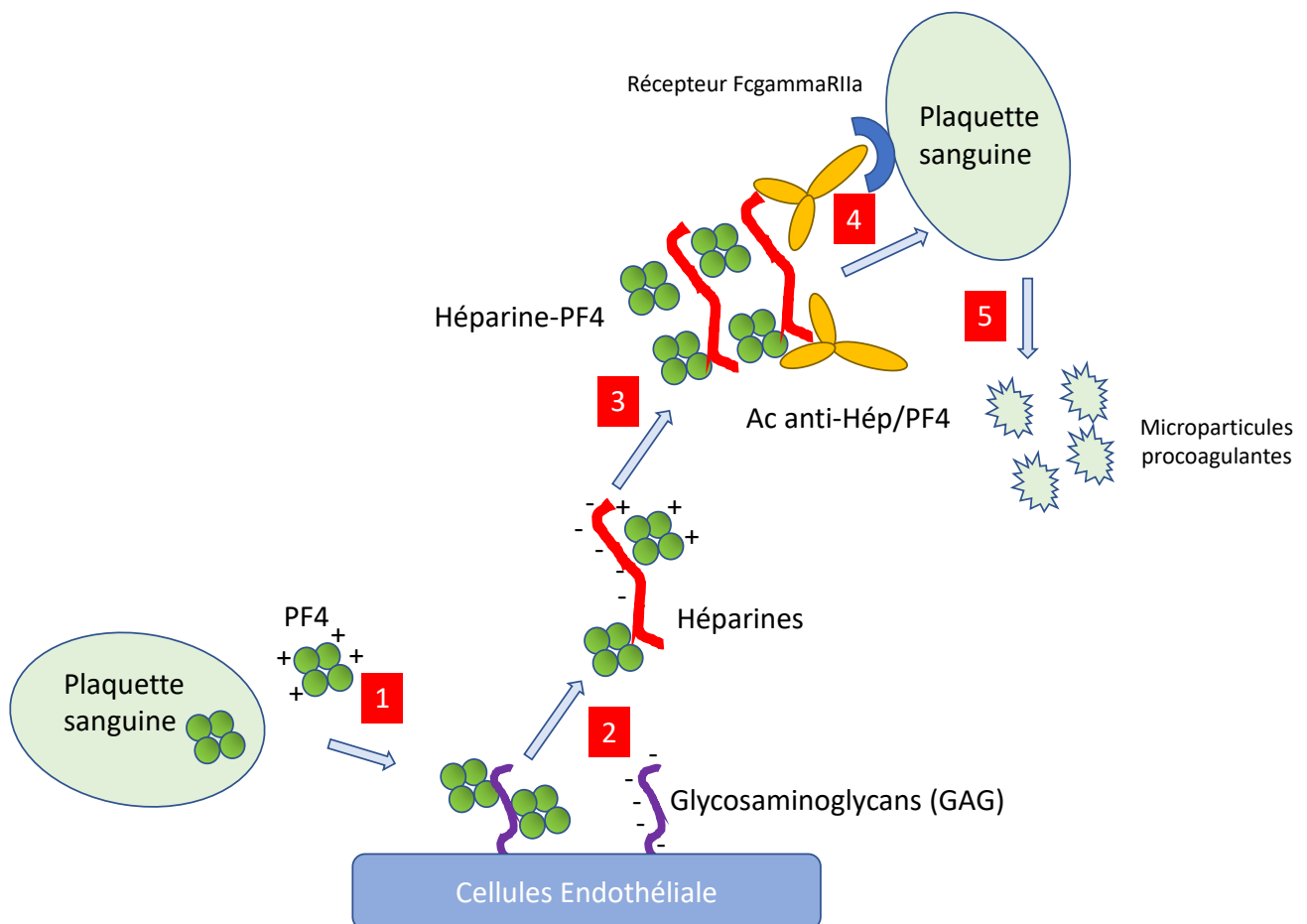
### LA THROMBOPÉNIE À L'HÉPARINE SOUS LES FEUX DE L'ACTUALITÉ

La thrombopénie induite par l'héparine survient typiquement 4-10 jours après l'exposition à l'héparine, davantage non fractionnée (HNF) que fractionnée (HBPM). Même si le taux de plaquettes

est réduit, la TIH est associée à un état pro-thrombotique. Il s'agit d'une situation paradoxale puisque l'administration d'un agent anticoagulant, en l'occurrence l'héparine, peut être associée à la survenue de thromboses.

La physiopathologie est complexe [9,10]. Elle fait intervenir le Facteur Plaquettaire 4. Le PF4 appartient à la famille des chémokines (CXCL4), est constitué de 70 acides aminés et stocké dans les granules alpha des plaquettes. Le PF4 est libéré par les plaquettes sanguines lors de leur activation. Sa principale fonction physiologique est de favoriser la coagulation du sang. Le PF4, chargé électriquement positivement, présente en effet une affinité importante pour les glycosaminoglycans (GAGs) à la surface des cellules endothéliales et qui contribuent aux propriétés antithrombotiques de l'endothélium. Le PF4 neutralise les chaînes latérales d'héparan sulphate chargées négativement et facilite ainsi l'agrégation des plaquettes et la formation de thrombi (Figure 1).

FIGURE 1.



Les plaquettes sanguines activées libèrent le PF4 chargé positivement (1). Ce dernier se lie aux glycosaminoglycans (GAGs) chargés négativement (2) qui tapissent les cellules endothéliales et leur procurent des propriétés anticoagulantes. En cas de traitement par héparines, celles-ci se fixent au PF4 (3), ce qui forme un nouvel antigène (4). Les anticorps produits activent les plaquettes (5) et les cellules endothéliales.

Le PF4 est libéré lors de l'activation des plaquettes (ce qui peut se produire en cas de chirurgie vasculaire nécessitant une circulation extra-corporelle) mais aussi lors d'un traumatisme ou d'une infection. Les HNF compte tenu de leur structure (longues chaînes d'héparan sulphate chargées négativement se fixant avec affinité importante au PF4) et des indications d'utilisation (chirurgie cardiaque par exemple) sont bien plus fréquemment associées à un HIT que les HBPM.

L'association PF4 – héparine crée un néo-antigène, qui suscite une réaction immunitaire. Les anticorps formés se fixent et activent plaquettes sanguines (via le récepteur FcγRIIa) et les cellules endothéliales (tapissées de GAGs-PF4). La conséquence est un état pro-thrombotique sévère affectant la circulation artérielle et veineuse. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'anticorps anti-Héparine/PF4 (test sérologique) mais surtout sur la démonstration de leur capacité à activer les plaquettes par des tests fonctionnels plus complexes et moins aisément disponibles. Le traitement impose l'arrêt de l'héparine et l'instauration précoce et souvent prolongée d'un traitement anticoagulant alternatif (qui ne contient pas d'héparines).

Des phénomènes thrombotiques analogues associant des taux bas de plaquettes et des auto-anticorps anti-PF4 ont été rapportés en l'absence d'exposition à l'héparine. Ces thromboses thrombopéniques auto-immunes non causées par l'héparine seraient déclenchées par des molécules anioniques d'origine multiple (médicaments, agents infectieux, substances chargées négativement libérées par des cellules endommagées). Ces substances ont en commun d'interagir avec le PF4, de modifier sa conformation et de susciter une réaction auto-immune menant à la formation de caillots [11,12].

Il est pertinent de souligner que la présence d'anticorps anti-Héparine/PF4 a été documentée par des tests sérologiques parmi des patients avec COVID-19. Ces anticorps ne sont toutefois pas fonctionnels et n'activent pas les plaquettes sanguines [13].

## VACCINS ET THROMBOSES : POURQUOI ET COMMENT ?

Les cas de thromboses inhabituels avec thrombopénie ont été observés après administration du vaccin AZ et de JJ, laissant suspecter un même syndrome. Ces deux vaccins ont en commun d'utiliser un vecteur viral de type adénovirus, du chimpanzé pour le vaccin AZ et humain pour le vaccin JJ. Aucun cas semblable n'a été rapporté avec les vaccins de Pfizer et Moderna (vaccins à ARN messenger), le vaccin Sputnik (utilisant deux souches différentes d'adénovirus humains 26 et 5) et le vaccin Sinopharm (virus inactivé).

L'équation complexe et non résolue est la suivante : PF4 + substance « X » > thromboses inhabituelles, plus fréquemment chez des femmes et de moins de 55 ans en général. La substance « X » est probablement chargée négativement (ce qui lui permet d'interagir avec le PF4), a une affinité pour le PF4, suscite la formation d'anticorps anti-héparine/PF4 capables d'activer les plaquettes par fixation au récepteur FcγRIIa. Cette substance « X » pourrait être un des composés de l'adénovirus ou une substance exprimée par les cellules infectées par l'adénovirus.

Pour rappel, l'adénovirus utilisé par le vaccin AZ est un virus de chimpanzé (adénovirus Y25), incapable de se répliquer. Sa capsidie contient 7 protéines. Sa séquence génétique code pour la protéine Spike native avec une séquence signal tpA qui « booste » son expression. Le virus est exprimé sur des cellules humaines de rein (T-REx HEK-293). En date de ce jour, la nature de cette potentielle substance « X » et les mécanismes impliqués ne sont pas élucidés. Une étude récente a évalué les interactions complexes entre le vaccin, le PF4 et les anticorps anti-PF4 dérivés de patients ayant développé un VITT en utilisant de multiples techniques (microscopie à super-résolution 3D, microscopie électronique et la spectrométrie de masse) [14]. Il en ressort que les composants du vaccin AZ (ChAdOx1 nCoV-19) (i) forment des complexes antigéniques avec le PF4, (ii) l'EDTA, un constituant du vaccin, augmente la perméabilité microvasculaire, et (iii) les composants du vaccin provoquent des réactions inflammatoires aiguës. Selon les auteurs, la formation d'antigènes dans un milieu pro-inflammatoire offre une éventuelle explication à la production d'anticorps anti-PF4. Les anticorps anti-PF4 à un titre élevé activent les plaquettes et induisent l'activation des neutrophiles et la formation de NETs (neutrophil extracellular traps), alimentant la réponse prothrombotique.

## VITT : LE RÔLE DE LA PROTÉINE SPIKE ET DES CELLULES ENDOTHÉLIALES ?

D'autres hypothèses peuvent être avancées, telle que celle formulée par les auteurs de cet article [15]. L'implication possible du vecteur adénoviral a en effet été évoquée en lien avec la capacité des adénovirus à activer les plaquettes. L'activation des plaquettes pourrait aussi être liée à l'engagement de leur récepteur ECA2 par la protéine Spike codée par le vaccin. Les cellules endothéliales du muscle sont une des cibles du vecteur adénoviral, lequel va donc induire leur production de la protéine Spike. Celle-ci pourrait donc se retrouver dans les vaisseaux sanguins bordés par des cellules endothéliales transduites, c'est-à-dire infectées par le vecteur viral contenu dans le vaccin. Les plaquettes pourraient s'activer au contact de la protéine Spike et libérer du PF4. Ce PF4 pourrait se complexer avec des

glycosaminoglycans anioniques libérés suite à l'inflammation locale induite par le vaccin. Les actions combinées de l'adénovirus et de la protéine Spike agiraient de concert sur les plaquettes et les cellules endothéliales pour aboutir à la formation de complexes stimulant les lymphocytes B producteurs d'anticorps anti-PF4.

Compte tenu de l'extrême rareté de ces thromboses avec thrombopénie, les recherches doivent porter sur l'identification des facteurs de risque individuels qui pourraient prédisposer certains sujets à développer ce type de réaction. Il s'agit notamment de facteurs de susceptibilité génétique. Des pistes existent, entre autres au niveau des récepteurs de surface Fcγ qui diffèrent en effet d'une personne à l'autre, en raison de variations génétiques. S'ajoute probablement à ce facteur la présence de cellules immunitaires dites « mémoires » dont on sait qu'elles ont gardé l'information d'un contact antérieur avec le PF4. Elles sont de ce fait capables de générer une réponse immunitaire rapide et forte lors d'une nouvelle exposition.

### **VITT : UNE NOUVELLE ENTITÉ CLINICO-BIOLOGIQUE À CONNAÎTRE, RECONNAÎTRE ET TRAITER**

Le VITT survient généralement 4-21 jours après la première dose du vaccin AZ, chez des personnes en bonne santé, sans antécédents thrombotiques ni comorbidités prédisposantes et dont l'âge est compris entre 18 à 65 ans, plus fréquemment de sexe féminin même si cela doit être confirmé.

L'hémogramme documente une thrombopénie (plaquettes sanguines souvent comprises entre 10-20 000/ $\mu$ L). Le fibrinogène est généralement mesuré entre 1,0-2,0 g/l (fourchette normale 2,0-4,0). Les D-Dimères sont fortement majorés (4.000-60.000 ng/ml (valeur normale <500  $\mu$ g/L)). La recherche des anticorps anti-héparine/PF4 doit être faite par un test ELISA, le test immunologique au latex étant souvent négatif [16].

Il est important d'être vigilant chez tout patient présentant des plaintes suspectes de thrombose, de s'informer d'une vaccination récente (date et

type de vaccin) et de réaliser une mise au point appropriée (hémogramme, dosage des D-Dimères, imagerie appropriée, recherche d'anticorps anti-héparine/PF4). Une élévation isolée des D-dimères (multiples étiologies), une thrombopénie isolée (pseudothrombopénie ou thrombopénie vraie préexistante ou induite par la vaccination) ne sont pas inhabituelles parmi les personnes vaccinées et ne devraient pas être abusivement interprétées comme un VITT.

D'un point de vue thérapeutique, il est recommandé de ne pas transfuser des plaquettes sanguines malgré la thrombopénie (comme dans la TIH). Les directives disponibles suggèrent d'administrer des immunoglobulines intraveineuses (1g/kg pendant 2 jours), d'éviter le recours aux héparines et de privilégier d'autres anticoagulants non-hépariniques. L'administration de corticostéroïdes et le recours aux échanges plasmatiques peuvent être envisagés. Toutefois, ces recommandations sont actuellement empiriques et devront être validées et davantage standardisées [16].

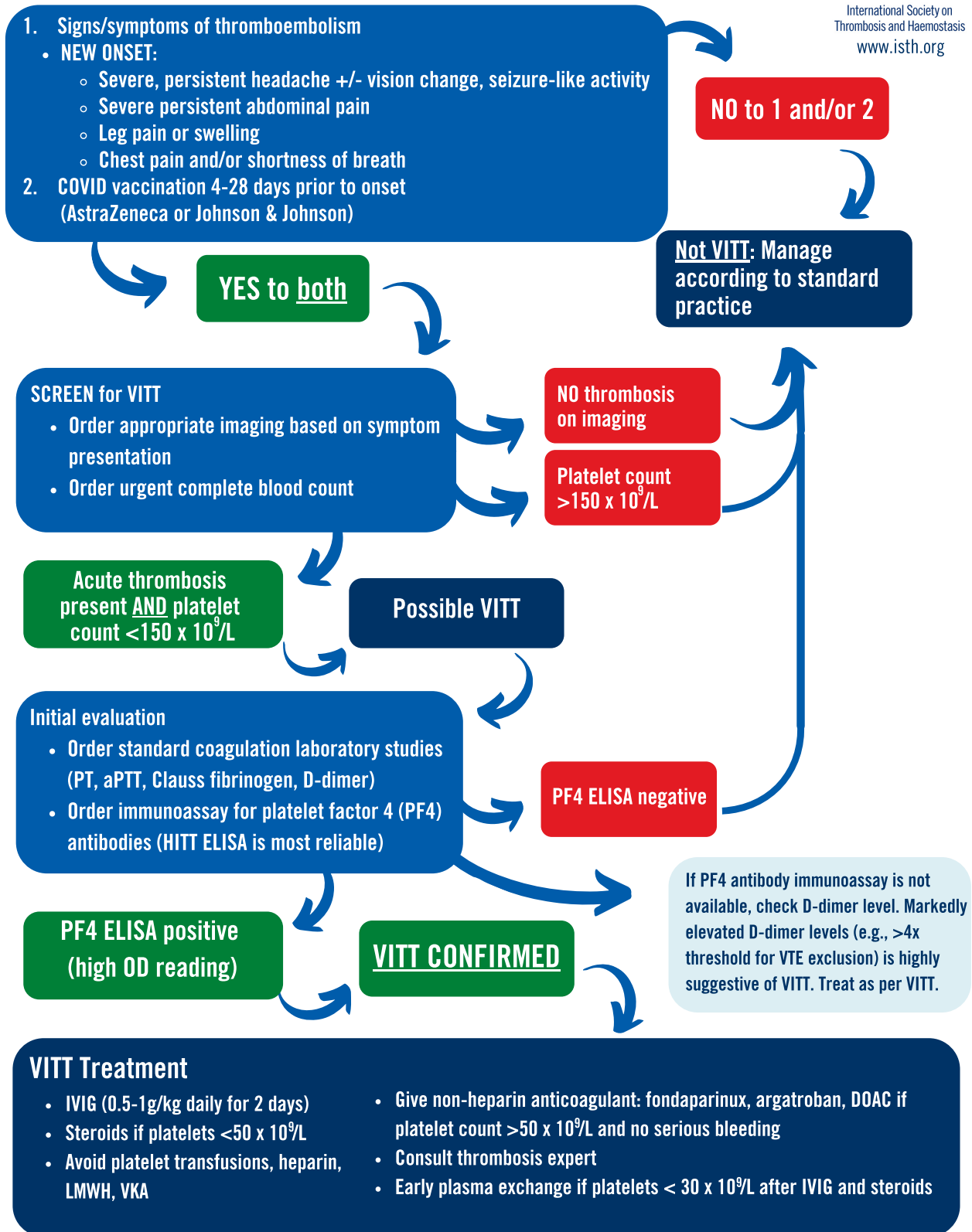
La prise en charge des thromboses veineuses cérébrales est souvent complexe. Ces dernières se compliquent fréquemment d'hémorragie, de telle sorte qu'une prise en charge dans des structures qui disposent d'un service de neurochirurgie est recommandée. La mortalité est élevée (>30 %). Une anticoagulation prudente tenant compte de la numération plaquettaire est recommandée. En cas d'hémorragie cérébrale majeure, un traitement neurochirurgical est nécessaire, associé à l'administration, dans ce contexte très particulier, de plaquettes. Une thrombectomie doit être tentée si l'état se détériore [16].

Pour les patients qui développent une thrombose, un traitement anticoagulant (sans héparines) doit être instauré pour une durée de minimum 3 mois, certainement jusqu'à normalisation des plaquettes et disparition des anticorps anti-héparine/PF4.

Plusieurs algorithmes aidant le diagnostic et la prise en charge du VITT ont été proposés dont le plus récent par l'ISTH (Figure 2) [17].

FIGURE 2.

## Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Diagnostic Flow Chart (Updated 20 April, 2021)



## DE NOMBREUSES INCONNUES

Même si d'énormes connaissances ont été accumulées en quelques semaines, de nombreuses interrogations persistent. Le VITT est une affection rare même si des estimations d'incidence discordantes ont été fournies : de 1/25.000 en Norvège à 1/100.000 en Allemagne et 1/250.000 au Royaume-Uni. Ces données doivent être interprétées avec prudence compte tenu des priorités vaccinales propres à chaque pays (personnes âgées, personnel de santé). Plus que l'incidence globale, c'est l'incidence par tranches d'âge et tenant compte du sexe qui devra être mieux déterminée et monitorée. Elle sera déterminante pour guider la stratégie de vaccination. En dehors de ces incertitudes, il est pertinent de rappeler que l'incidence des thromboses associées à la vaccination est sans commune mesure avec les thromboses tant artérielles que veineuses qui peuvent affecter jusqu'à 20 % des patients avec COVID-19 sévère [18].

Même si des pistes ont été proposées, les mécanismes physiopathologiques ne sont pas établis. Si des facteurs de susceptibilité sont très probables, ils ne sont actuellement pas connus (en dehors de l'âge et peut-être du sexe). En outre les modalités de diagnostic et de prise en charge à court et long terme devront être validées.

## ASSURER LE SUCCÈS ET LA SÉCURITÉ DE LA VACCINATION

Les semaines écoulées ont démontré l'efficacité de la pharmacovigilance internationale et la très grande capacité de mettre en évidence, parmi des millions de sujets vaccinés, l'existence d'une

nouvelle entité clinique très rare. Même si l'ensemble des mécanismes impliqués n'est pas encore identifié, la découverte du rôle du PF4 et de l'auto-immunité dans la survenue de ces effets secondaires thrombotiques constitue une avancée majeure pour leur compréhension.

Ces thromboses sont exceptionnelles, leur diagnostic et prise en charge sont de mieux en mieux codifiés. Ces nouvelles connaissances devraient permettre de gérer la campagne de vaccination de façon plus efficace et sûre, afin de maintenir ou restaurer le climat de confiance indispensable à son succès.

Les dernières données disponibles soulignent en effet les bénéfices de la vaccination par le vaccin AZ contre le COVID-19 par rapport aux risques de thromboses, surtout chez les personnes au delà de 40 à 50 ans. La pharmacovigilance, les modèles mathématiques, les données statistiques actualisées doivent toutefois être régulièrement évalués pour adapter la stratégie de vaccination afin de garantir un rapport bénéfice/risque favorable [19].

Les modèles mathématiques ont toutefois leurs limites et il est peu probable qu'ils permettent à eux-seuls de rassurer les inquiétudes légitimes qui se font jour. Il est donc important que les médecins traitants disposent de toutes les informations utiles pour guider le patient à opérer le bon choix, c'est-à-dire, dans l'immense majorité des cas, celui de se faire vacciner

Alors qu'un milliard de personnes ont été vaccinées mondialement, le défi reste énorme pour vacciner au plus vite la plus grande partie de l'humanité dans cette véritable course que se livrent le virus et les anticorps protecteurs que procurent les vaccins.

## RÉFÉRENCES

1. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Trigg CR. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 11:585354.
2. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021.
3. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von AC, Ay C *et al.* Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie.* 2021 In Press.
4. Schultz NH, Sorvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT *et al.* Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 In Press.
5. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M *et al.* Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021.
6. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 In Press.
7. Ferro JM, Correia M, Pontes C, Baptista MV, Pita F. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980-1998. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(3):177-182.
8. Taquet M, Husain M, Eddes JR, Luciano S, Harrison PJ. Cerebral venous thrombosis: a retrospective cohort study of 513,284 confirmed COVID-19 cases and a comparison with 489,871 people receiving a COVID-19 mRNA vaccine. 2021. Ref Type: Online Source



9. Cai Z, Greene MI, Zhu Z, Zhang H. Structural Features and PF4 Functions that Occur in Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) Complicated by COVID-19. *Antibodies (Basel)*. 2020; 9(4).
10. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2006; 355(8):809-817.
11. Warkentin TE, Makris M, Jay RM, Kelton JG. A spontaneous prothrombotic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 2008; 121(7):632-636.
12. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2017; 15(11):2099-2114.
13. Brodard J, Kremer Hovinga JA, Fontana P, Studt JD, Gruel Y, Greinacher A. COVID-19 patients often show high-titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies. *J Thromb Haemost*. 2021; 19(5):1294-1298.
14. Greinacher A, Selleng K, Wesche J, et al. Towards Understanding ChAdOx1 nCov-19 Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT). 2021. Friedrich-Loeffler-Institut, Institute of Diagnostic Virology. Research Square. Ref Type: Online Source
15. Goldman M, Hermans C. Thromboses atypiques après vaccination contre la Covid-19: la piste de l'auto-immunité. *The Conversation*, editor. 2021. Ref Type: Online Source
16. Makris M, Pavord S, Lester W, Scully M, Hunt BJ. Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT). *RPTH*; Avril 2021 (in press).
17. [https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/news/ISTH\\_VITT\\_Flow\\_Chart\\_Final.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/news/ISTH_VITT_Flow_Chart_Final.pdf). 2021. Ref Type: Online Source
18. Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, Angiolillo DJ. Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10(3):e019650.
19. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation_en.pdf). 2021. Ref Type: Online Source

### Conflit(s) d'intérêt

CH ne déclare aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

MG Michel Goldman préside le Conseil d'Administration de la Fondation AstraZeneca-Belgique, entité juridique indépendante de la firme pharmaceutique, dont le seul objet est de récompenser des chercheurs universitaires œuvrant dans tous les domaines de la médecine académique.

### Clause de non-responsabilité

Les données de cet article reflètent les connaissances lors de la finalisation de la rédaction le 27 avril 2021. Le lecteur est invité à se tenir régulièrement informé compte tenu de l'évolution rapide des connaissances.

## AFFILIATIONS

1. Service d'Hématologie Adulte, Département de Médecine Interne, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles
2. Institute for Interdisciplinary Innovation in healthcare, Université Libre de Bruxelles (ULB), B-1050 Bruxelles.

## CORRESPONDANCE

PR. CÉDRIC HERMANS, MD, PHD, FRCP (LON, EDIN)  
 Cliniques universitaires Saint-Luc  
 Haemostasis and Thrombosis Unit / Division of Adult Hematology  
 Avenue Hippocrate 10  
 B-1200 Bruxelles, Belgium  
 Université catholique de Louvain (UCLouvain)  
 ORCID : C Hermans : [orcid.org/0000-0001-5429-8437](https://orcid.org/0000-0001-5429-8437)  
 Twitter : @HermansCedric