Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



Phlébologie ANNALES VASCULAIRES 2021, 74, 2, p. 80-90



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHLEBOLOGIE

# Vaccins contre le SARS-CoV-2 et thromboses : Raisons de défiance et de confiance.

## *Vaccines against SARS-CoV-2 and thrombosis: Reasons for trust and mistrust.*

Elalamy I.[1, 2, 3], Van Dreden P.[2], Gerotziafas G.T.[1, 2]

**Résumé**

Les stratégies de vaccination développées au cours du XXe siècle ont permis d'éradiquer bon nombre de maladies infectieuses.

L'hésitation vaccinale menace de réduire à néant les progrès réalisés dans la lutte contre les maladies évitables par la vaccination.

Depuis le début de la pandémie de COVID-19 jusqu'à fin avril 2021, plus de 150 millions de cas et 3 millions de décès ont été recensés dans le monde entier avec de graves perturbations de l'activité économique et sociale, des conséquences psychologiques dévastatrices.

Des rapports faisant état d'événements thrombotiques inhabituels et graves, notamment des thromboses veineuses cérébrales et splanchniques, et d'autres effets indésirables auto-immuns tels qu'une thrombopénie immune ou une microangiopathie thrombotique, en lien avec certains vaccins contre le SARS-CoV-2, ont suscité une grande inquiétude au sein de la population et de la communauté médicale.

Les professionnels de santé restent les conseillers et les influenceurs les plus pertinents en matière de décisions de vaccination ; ils doivent être soutenus afin de fournir des informations fiables et crédibles sur les vaccins : informer, rassurer et accompagner les patients au moment de la prescription.

Cette revue propose d'apporter des réponses pratiques et une analyse objective des faits et des enjeux de la stratégie vaccinale au cours de cette pandémie.

***Mots-clés :*** *SARS-CoV-2, Vaccination, Thrombose, VITT.*

**Abstract**

*Vaccination strategies developed during the 20th century made it possible to eradicate a large number of infectious diseases.*

*Vaccination hesitation threatens to reverse progress in the fight against vaccine-preventable diseases.*

*From the start of the COVID-19 pandemic until the end of April 2021, more than 150 million cases and 3 million deaths have been recorded worldwide with serious disruption of economic and social activity, and devastating psychological consequences.*

*Reports of thrombotic events, including cerebral venous and splanchnic thrombosis, and other adverse effects such as immune thrombocytopenia or thrombotic microangiopathy, related to certain SARS-CoV-2 vaccines, have been reported with a great concern among the public and the medical community.*

*Healthcare professionals remain the most relevant advisers and influencers in vaccination decisions; they must be supported in order to provide information and credibility on vaccines: inform, reassure and support patients at the time of prescription.*

*This review proposes to provide practical answers and an objective analysis of the facts and challenges of the vaccine strategy during this pandemic.*

**Keywords:** SARS-CoV-2, Vaccination, Thrombosis, VITT.

*1. UF hémostase cellulaire et plasmatique,(DMU BioGeM) Hôpital Tenon, Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Sorbonne Université, Paris, France.*
*2. Research Group Cancer, Haemostasis and Angiogenesis, INSERM U938, Centre de Recherche Saint-Antoine, Sorbonne University, Paris, France.*
*3. Department of Obstetrics and Gynaecology, The First I.M. Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia.*

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



## Introduction

Après le lancement de la campagne de vaccination contre le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome COronaVirus 2) responsable de la COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019), des rapports européens ont fait état d'événements thrombotiques rares, dans des sites inhabituels, et particulièrement graves, tels que des thromboses du sinus veineux cérébral (TSVC) et des thromboses veineuses splanchniques (TVS), associées à d'autres effets indésirables tels qu'une thrombopénie immune ou une microangiopathie thrombotique.

Ces accidents rarissimes mais gravissimes liés à certains vaccins contre le SARS-CoV-2 ont suscité beaucoup d'inquiétude et même un mouvement de panique au sein de la population et la communauté médicale.

### Vaccination : véritable solution

La vaccination est l'un des moyens les plus rentables de prévenir les maladies. Historiquement, les stratégies de vaccination développées dans la seconde moitié du XX$^{e}$ siècle ont permis d'éradiquer des maladies infectieuses telles que la poliomyélite, la diphtérie et la variole et ont considérablement réduit l'incidence des maladies infantiles, notamment la rougeole, les oreillons et la rubéole.

Toutefois, la bataille n'a jamais été complètement gagnée et il y a eu une augmentation de 30 % des cas de rougeole dans le monde et, en Angleterre, le nombre de cas de rougeole et d'oreillons a doublé ces dernières années.

Les raisons pour lesquelles les gens choisissent de ne pas se faire vacciner sont complexes. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a récemment classé l'hésitation à se faire vacciner, soit par difficultés d'accès aux vaccins soit par manque de confiance, parmi les dix plus grandes menaces pour la santé mondiale [1, 2].

Entre le début de la pandémie de COVID-19 et avril 2021, plus de 150 millions de cas et 3 millions de décès ont été recensés dans le monde avec un collapsus de l'activité économique et sociale, des effets dévastateurs tant aux plans matériel, physique que sociétal [3, 4].

Malheureusement, une grande partie du public hésite encore à accepter les dangers associés au SARSCoV-2, le comparant aux épidémies de grippe du passé, ignorant le fait que le nombre de décès continue d'augmenter dans le monde entier malgré des mesures d'hygiène strictes et des mesures de confinement.

La mise à disposition rapide d'un vaccin efficace pour limiter la transmission virale et les formes graves de la maladie apparaît comme la seule véritable solution pour contrôler cette pandémie [5].

La disposition de vaccination apparaît comme le moyen simple et unique aux bénéfices multiples **(Figure 1)**.

Le développement d'anticorps dirigés contre une partie de la protéine « spike » (la protéine qui permet au SARS-CoV-2 de se lier au récepteur membranaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 et de favoriser ainsi l'invasion virale) est la stratégie choisie par la plupart des développeurs de vaccins.

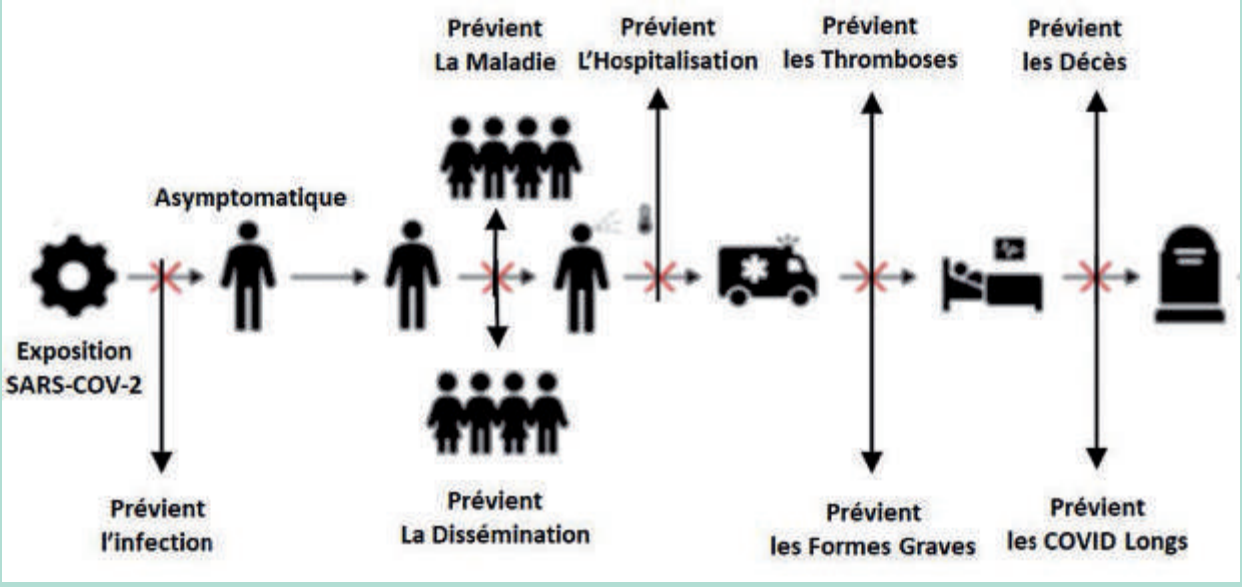



*FIGURE 1 : Impacts bénéfiques de la vaccination anti-SARS-COV-2 [d'après 5].*

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



Il est nécessaire de garder à l'esprit que ces vaccins favorisent également le développement de l'immunité cellulaire par l'action sur les cellules dendritiques et les lymphocytes T cytotoxiques et les lymphocytes T auxiliaires [6, 7].

## Thrombose et vaccins : les faits

Une association entre le *vaccin d'AstraZeneca* (Vaxzevria/ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222) et de rares cas de thrombose sévère avec thrombopénie et activation majeure de la coagulation a été rapportée en avril dernier au Royaume-Uni (UK) et en Europe [8-11]. **(Tableau 1).**

Ainsi, au Royaume-Uni, en Allemagne, en Autriche et en Norvège, des thromboses dans des localisations inhabituelles, comme le sinus veineux cérébral, les veines splanchniques ou la thrombose des veines pulmonaires, ou des thromboses aortiques ont été signalées dans les jours suivant la vaccination (dans les 4 à 24 jours) [12-14].

Contrairement aux vaccins à vecteurs adénoviraux (AstraZeneca et Johnson & Johnson/Janssen), aucun cas de TSVC ni de TVS n'a été lié aux *vaccins à ARNm* (Comirnaty/BioNTech/Pfizer et mRNA-1273/Moderna) [10].

Le 4 avril 2021, avec plus de 40 millions d'individus vaccinés, 169 cas de TSVC et 53 cas de TVS avaient été signalés dans la base de données européenne EudraVigilance européenne. [15-17].

Le 23 avril 2021, la base de données du ***Vaccine Adverse Event Reporting System*** **(VAERS)** aux États-Unis a enregistré :

- 161 événements thrombotiques classiques au cours de la campagne de vaccination COVID-19,
- avec 5 thromboses veineuses cérébrales sans thrombopénie parmi 125 millions de personnes vaccinées par Moderna et 154 millions de doses de vaccin BioNTech/Pfizer administrées [18].

Lors de la mise à jour du 6 mai 2021, l'Agence française du Médicament a rapporté :

- un total de 38 cas de thromboses atypiques,
- dont 19 TSVC,
- 4 TVS,
- et 4 embolies pulmonaires avec coagulopathie intravasculaire disséminée,

sur plus de 4 millions de vaccinés ayant reçu une première injection du vaccin AstraZeneca [19].

- L'âge médian était de 60 ans avec un sexe ratio voisin de 1 (20F/18H),
- et 13 décès ont été relatés [19].

Aucun cas thrombotique grave de ce type n'a été signalé parmi les 12 millions de doses de vaccin BioNTech/Pfizer et les 1,5 millions de doses de vaccin Moderna à ce jour [19].

| | Norvège (AZ) N=5 (4F 1H) | Allemagne /Autriche (AZ) N=11 (9F 2H) | UK (AZ) N=23 (14F 9H) | USA (J&J) N=15 (15 F) |
|---|---|---|---|---|
| **Age** (ans) | 32-54 | 22-49 | 21-77 | 18-59 |
| **Délai vaccin** (jours) | 7-10 | 5-15 | 6-24 | 6-15 |
| **Localisations thromboses** | 5 TV Cérébrale<br>1 TV Splanchnique | 9 TV Cérébrale<br>3 TV Splanchnique<br>3 EP (1 isolée)<br>4 autres | 13 TV Cérébrale<br>4 TV Splanchnique<br>6 EP<br>3 CIVD + autres | 15 TV Cérébrale<br>2 TV Splanchnique<br>5 EP ± TVP<br>6 jugulaires |
| **Biologie**<br>- Plaquettes (G/L)<br>- D-Dimères<br>- Fibrinogène<br>- Ac anti-F4P | <br>10-22<br>> 3500<br>Normal ou diminué<br>4/5 | <br>8-107<br>> 2000<br>Normal ou Diminué<br>9/11 | <br>11-113<br>> 3000<br>Normal ou Diminué<br>14/23 | <br>9-124<br>> 4000<br>Normal ou Diminué<br>12/15 |
| **Traitement** | 5 HNF/HBPM<br>3 CT + IvIG | 5 HNF/HBPM<br>? | ? | ? |
| **Décès** | 3/5 | 6/11 | 7/23 | 3/15 |

*TABLEAU 1 : Thromboses et Vaccin à vecteur adénoviral (Vaxzevria (ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222/AstraZeneca) et Johnson & Johnson (Janssen).*

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



**L'incidence de ces événements thrombotiques veineux sévères semble donc particulièrement faible, et à environ 1/100 000 [9].**

**Il faut rappeler que dans la population générale, et indépendamment de toute vaccination, l'incidence annuelle de la thrombose veineuse est de 1 à 2 pour 1 000 personnes et celle de la thrombose veineuse cérébrale est de 1 à 2 pour 100 000 [20, 21].**

- En France, en dehors de toute pandémie, on compte environ 350 épisodes thrombotiques veineux par jour.
- Le risque absolu de présenter une thrombose veineuse après un vol en avion de plus de 4 heures a été estimé à 1 pour 4 600, ce qui semble donc bien supérieur (50 à 100 fois) à celui de présenter une TSVC après une vaccination contre le SARS-CoV-2 [22, 23].

**Toutes les autorités sanitaires soulignent le bénéfice clinique très important de la vaccination et le très faible risque thrombotique potentiel.**

**Ce risque d'effets indésirables graves doit également être mis en balance avec l'alternative ne pas vacciner.**

- En avril en France, il y avait plus de 500 personnes par jour admises dans les services de réanimation pour des formes sévères ou graves de COVID-19
- Et environ 30 % sont décédés dans les deux semaines suivantes.

Malgré une thromboprophylaxie systématique pendant l'hospitalisation des patients atteints de COVID-19

- L'incidence des thromboses varie de 7-8 % en hospitalisation traditionnelle
- À 25-30 % en soins intensifs [24-26].

Il faut également prendre en compte les séquelles potentielles décrites dans les cas dits de « COVID long » après l'hospitalisation :

- Touchant près de 20 à 25 % des patients [27].

**Toutes ces données soulignent que lors d'une infection par le SARS-CoV-2 et sa maladie apparentée (COVID-19), la thrombose survient au moins cent fois plus souvent sans vaccination qu'après vaccination.**

En outre, il convient de rappeler aux politiciens, aux autorités, aux médias et au public que les risques de thrombose sont intimement liés aux modes de vie modernes.

Outre le risque déjà évoqué lors des vols prolongés, des millions de femmes utilisent des pilules contraceptives qui augmentent considérablement le risque d'événements thrombotiques (3 à 5 fois).

Une étude danoise récente note également que le nombre de cas de thrombose rapportés après la vaccination contre le SARS-CoV-2 reste inférieur au nombre attendu dans la population générale :

- estimé à partir du taux d'incidence de la thrombose veineuse « classique » dans l'ensemble de la population danoise avant l'introduction du programme de vaccination (91 épisodes de thrombose veineuse par semaine chez les individus de 18 à 64 ans, ou 169 épisodes par semaine chez les personnes âgées de 18 à 99 ans) [28].
- Il faut cependant être prudent et comparer les risques thrombotiques liés à la prise d'avion et de pilule contraceptive avec les risques de ces TSVC sévères.
- Il est clair que la morbi-mortalité est différente de celle de la thrombose veineuse profonde classique avec un taux de mortalité élevé atteignant environ 40 % dans les TSVC.
- Ce taux de létalité est particulièrement élevé car habituellement le pronostic des TSVC classiques est moins sévère avec un taux de mortalité d'environ 5-10 % [20, 21].
- Dans les pays qui ont rapidement appliqué un programme de vaccination efficace à grande échelle (Israël, Royaume-Uni et États-Unis), la morbidité et la mortalité liées à la COVID-19 ont été considérablement réduites, sauvant au moins des centaines de vies par jour.

**Cette pharmacovigilance continue et rigoureuse reste cruciale pour les études de vaccination post-marketing (phase 4).**

**Dans cette urgence sanitaire, elle doit permettre de renforcer la confiance établie lors des essais cliniques randomisés de phase 3 et de lutter contre la méfiance à l'égard des médicaments grâce à une expérience plus importante.**

## Thrombose et vaccins : la piste physiopathologique

**Le profil clinique et biologique caractéristique des évènements décrits par les auteurs allemands et norvégiens et qui associe une thrombopénie significative à une hypercoagulabilité majeure, *suggère un mécanisme immunologique*, tel que celui décrit au cours du *syndrome catastrophique des antiphospholipides*.**

- Il a en effet été rapporté des thromboses artérielles et veineuses sur artères saines ou des infarctus hémorragiques des surrénales associé aux thromboses splanchniques.
- En revanche, la recherche d'anticorps antiphospholipides était négative chez tous ces patients et dans de rares cas la recherche d'anticoagulant circulant de type anti-prothrombinase était isolée et transitoire [12-14].
- En fait, les antiphospholipides post-infectieux sont en général peu thrombogènes. Donc cette hypothèse n'est pas retenue.

**Un tel orage prothrombotique avec coagulation intravasculaire disséminée évoque une *infection***

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



***concomitante à SARS-CoV-2*, avec une forme sévère de la COVID-19 aux atteintes multiples.**

- Mais la recherche en biologie moléculaire (rt-PCR) s'est avérée négative tous les patients testés [12-14].
- La détection d'anticorps anti-nucléocapside virale était négative alors que seuls les anticorps anti-protéine spike et anti-receptor binding protein en lien avec la vaccination étaient retrouvés en accord avec ce qui est attendu après une première injection de vaccin. Donc cette hypothèse n'est pas retenue.

**Bien que ces patients vaccinés contre le SARS-CoV-2 n'avaient pas reçu d'héparine, ce tableau clinique thrombotique cataclysmique rappelle celui d'une *Thrombopénie induite par l'Héparine (TIH)* par sa sévérité et son caractère systémique.**

**Il pourrait s'agir d'une forme de TIH auto-immune ou de TIH « spontanée » [29, 30].**

- La recherche d'anticorps dirigés contre le complexe Facteur 4 Plaquettaire-héparine (F4P-héparine) s'est avérée positive par technique ELISA avec des valeurs de densité optique particulièrement élevées.
- Toutes les méthodes de test immunologique rapide ou par chemiluminescence étaient incapables d'identifier ces anticorps de type TIH [31].
- L'étude fonctionnelle plaquettaire réalisée par les centres spécialisés dans le cadre du diagnostic de TIH a aussi retrouvé un profil singulier de ces anticorps [12-14].
  Les plaquettes témoins étaient activées directement par le plasma de ces patients sans ajout d'héparine, à la différence des TIH classiques, alors que cette activation cellulaire était bien inhibée par de fortes concentrations d'héparine.
  L'apport de F4P dans le milieu réactionnel potentialise cette activation plaquettaire et l'utilisation d'un anticorps monoclonal bloquant le site membranaire CD32, site de liaison du fragment Fc des immunoglobulines G, neutralise cette réponse cellulaire.
- **Cela confirme le fait qu'il s'agit bien d'une activation plaquettaire d'origine immune similaire à celle observée lors des TIH mais ciblant le F4P.**
  **Il s'agit d'une Auto-TIH avec des auto-Ac anti-F4P provoquant la thrombopénie et les thromboses (Figure 2)**

**Un acronyme a donc été proposé avec ce nouveau syndrome : Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) ou la thrombopénie immune thrombosante post-vaccinale [13].**

- L'apparition de ces auto-anticorps en cas de réaction inflammatoire exagérée probablement par le vecteur adénoviral, qui déclenche la libération du F4P contenu dans les plaquettes, pourrait être responsable d'une activation multicellulaire avec génération massive de thrombine, consommation des plaquettes et thrombogénicité sévère [32].
- La réaction inflammatoire peut provoquer une « NETose » ou une « immunothrombose » avec la libération d'ADN leucocytaire, qui favorise la formation de microthrombi [32-35].
- Une inflammation post-vaccinale disproportionnée peut également augmenter l'adhésivité endothéliale et la

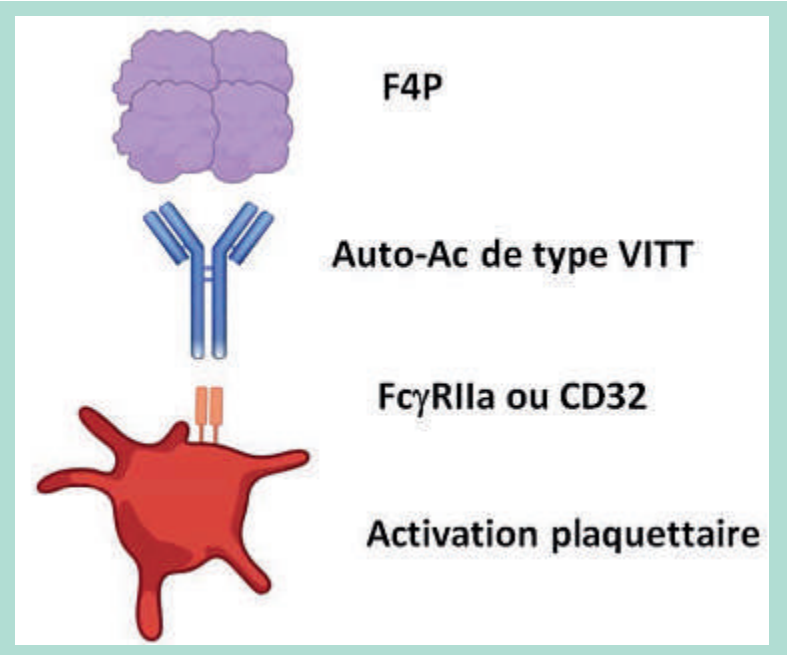



*FIGURE 2 : Mécanisme immunologique du VITT.*

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



libération du facteur tissulaire, véritable déclencheur de la génération de thrombine, une enzyme clé de la coagulation [31-34].

- Cet « incendie » systémique d'origine immune impliquant pratiquement toutes les cellules du compartiment vasculaire explique ainsi la coagulopathie de consommation, la thrombopénie et la thrombogénicité majeure de ce tableau clinique dramatique du VITT.
- Récemment, il a été démontré que les anticorps de type VITT sont incapables de reconnaitre la protéine Spike du SARS-CoV-2 et que les anti-SARS-CoV-2 ne peuvent fixer le F4P [36].
- Le F4P en transportant le vecteur adénoviral pourrait ainsi constituer un néo-antigène avec la formation de complexes immuns et des auto-IgG anti-F4P incendiaires pro-activateurs cellulaires [36].
  - La relation de cause à effet n'a pas été clairement établie étant donné que la séroconversion post-vaccinale n'a pas été prouvée et que ce type d'anticorps anti-F4P peut exister avant la vaccination.
  - En effet, 5 à 7 % des donneurs de sang ont des anticorps anti-F4P/héparine détectables [37].

## Une question de principes

### *Principe de protection*

Comme on le dit à juste titre, « l'abstention n'est pas une solution ».

Toutes les sociétés scientifiques et les experts en thrombose soulignent l'intérêt de poursuivre les programmes de vaccination pour protéger les patients contre les formes graves de la COVID-19 et pour ralentir la circulation virale, notamment des variants.

- En l'absence de vaccination, les patients sont exposés à contracter le SARS-CoV-2 avec des stimuli inflammatoires et immunitaires beaucoup plus importants et des conséquences potentiellement plus dévastatrices que celles du vaccin [38].
- Il faut donc les protéger contre la COVID-19, une maladie à tropisme vasculaire particulier, par la vaccination et un suivi rigoureux [39, 40].

En Angleterre, les autorités sanitaires ont maintenu les programmes de seconde injection avec le même vaccin pour tous les patients qui avaient reçu leur première injection d'AstraZeneca sans inquiétude particulière [8].

En France, le Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) a obtenu des garanties importantes pour protéger les médecins dans leur décision de proposer le vaccin à leurs patients [41].

L'article L.3131-15 du Code de la santé publique français offre aux personnes vaccinées et aux professionnels de santé les mêmes garanties juridiques que celles prévues dans le cadre des vaccinations obligatoires [42].

La réparation intégrale des accidents imputables à la campagne de vaccination sera donc assurée par l'Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux au nom de la solidarité nationale.

### *Principe d'éducation*

Dans un récent rapport anglais, le risque annuel de décès par accident de la route était estimé à :

- 110 sur 1 000 000 d'individus à l'âge de 25 ans,
- Et à 180 sur 1 000 000 à l'âge de 55 ans [43].

À titre de comparaison, le risque de subir un événement grave lié à la vaccination contre le SARS-CoV-2 a été estimé à :

- 11 sur 1 000 000 d'individus à l'âge de 25 ans,
- Et à 4 sur 1 000 000 à l'âge de 55 ans [43].

La TIH est un syndrome prothrombotique paradoxal dont les conséquences sont potentiellement mortelles [44].

Concernant l'incidence de la TIH chez les patients héparinés, elle varie en fonction du contexte clinique étant comprise entre 0,1 % en médecine avec l'héparine de bas poids moléculaire à plus de 3 % en chirurgie cardiaque avec l'héparine non fractionnée [44].

Compte tenu de son bénéfice clinique avéré, l'utilisation de l'héparine n'est pas interdite, mais les patients et leur taux de plaquettes sont étroitement surveillés pour limiter ces risques.

- Les bénéfices attendus de la vaccination sont bien supérieurs aux risques encourus quelle que soit la tranche d'âge en fonction du taux d'exposition virale au sein de la population. **(Tableaux 2 A et 2B)** [45].
- Les avantages de la vaccination contre le SARS-CoV-2 restent reconnus dans le monde entier, notamment pour éviter les formes graves, réduire le risque d'hospitalisations, de réduire la transmission virale et de procurer une immunité de groupe.
- L'approche auprès des personnes non encore vaccinées, des médias de masse et d'autres leaders d'opinion (enseignants, responsables de grandes entreprises, chefs religieux) en ce qui concerne la réassurance et la promotion de la vaccination, ainsi qu'auprès des médecins et des infirmières de soins primaires et d'urgence, susceptibles d'être en contact avec les personnes signalant des symptômes suspects, consiste à les informer pour savoir comment identifier et prendre en charge de manière appropriée le risque de VITT.

### *Principe de vigilance*

**Tous les vaccins contre le SARS-CoV-2 comportent-ils un risque de thrombose ?**

- Des dizaines de candidats vaccins COVID-19 de différents types sont en cours de développement, y compris des vaccins inactivés, vivants atténués, des vecteurs viraux et des formes à base d'acide nucléique.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



| Risque potentiel de VITT n/100 000 | Âge (ans) | Bénéfice potentiel Décès par COVID-19 évités selon le taux d'infection dans la population | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Faible 55/100 000 | Modéré 400/100 000 | Elevé 900/100 000 |
| 1,9 | 20-29 | 0 | 0 | 0 |
| 1,8 | 30-39 | 0 | 2 | 3 |
| 2,1 | 40-49 | 1 | 7 | 10 |
| 1,1 | 50-59 | 1 | 8 | 14 |
| 1,0 | 60-69 | 3 | 25 | 45 |
| 0,5 | 70-79 | 14 | 87 | 172 |
| 0,4 | +80 | 90 | 197 | 733 |

*(A). Nombre de cas équilibrant le risque entre les effets secondaires graves potentiels liés au vaccin et les avantages liés au vaccin évitant les décès liés à la COVID-19*

| Risque potentiel de VITT n/100 000 | Âge (ans) | Bénéfice potentiel Admissions en USI évitées selon le taux d'infection dans la population | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Faible 55/100 000 | Modéré 400/100 000 | Elevé 900/100 000 |
| 1,9 | 20-29 | 0 | 3 | 6 |
| 1,8 | 30-39 | 0 | 5 | 8 |
| 2,1 | 40-49 | 1 | 10 | 15 |
| 1,1 | 50-59 | 1 | 15 | 28 |
| 1,0 | 60-69 | 3 | 28 | 50 |
| 0,5 | 70-79 | 6 | 39 | 78 |
| 0,4 | +80 | 13 | 29 | 110 |

*(B). Nombre de cas équilibrant le risque entre les effets secondaires graves potentiels liés au vaccin et les avantages liés au vaccin évitant les admissions en Unité de Soins Intensifs liées à la COVID-19*

***TABLEAU 2 :** Modélisation du rapport bénéfice/risque du Vaccin Vaxzevria pour 100 000 personnes en fonction de l'âge et du contexte d'exposition à l'infection par SARS-CoV-2 (d'après 45)*

- Il convient de rester vigilant quant aux injections à grande échelle de vaccins, qui reposent également sur l'utilisation de divers vecteurs adénoviraux.
- Aucune information sur un éventuel risque thrombotique avec le vaccin Spoutnik V utilisant différents adénovirus dans chaque injection (Ad26 et Ad5 CoV2-S) n'a été publiée à ce jour.
- Ce type d'incidents n'a pas été rapporté en Inde jusqu'à présent, malgré une utilisation particulièrement élevée du vaccin d'AstraZeneca. Avec l'estimation donnée par l'agence européenne des médicaments (EMA), l'Inde aurait dû avoir 320 cas pour les 80 millions de doses déjà administrées [46].

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



- La question se pose de savoir si les vaccins à ARN messager simple brin, qui forment des anticorps contre la protéine spike, sont plus ciblés et présentent moins d'effets secondaires vasculaires. En effet, de rares cas de thrombose et de myocardite ont également été signalés chez des patients vaccinés avec ces vaccins à ARNm.

**Le « risque zéro » n'existe pas, et il est essentiel de maintenir la surveillance de tous les patients, quel que soit le vaccin utilisé. La vigilance doit accroître la confiance et non la défiance.**

***Principe de précaution***

Nous devons informer, rassurer et soutenir nos patients au moment de la prescription. Diverses orientations sont ainsi proposées par les experts et les sociétés scientifiques, tant pour les cliniciens que pour les patients [35, 46, 47].

Ces informations compréhensibles doivent être vulgarisées et partagées autant que possible afin que chacun soit informé mais pas effrayé. Il faut donc proposer une information large, complète et simplifiée comme cela a été fait pour la reconnaissance des accidents vasculaires cérébraux (AVC) par exemple avec l'acronyme « V.I.T.E. ».

**VITE est un acronyme simple à retenir qui signifie :**

- **V**isage : est-il affaissé ? Il parait inhabituel ? difficulté de sourire ?
- **I**ncapacité : pouvez-vous lever les deux bras normalement ?
- **T**rouble de la parole : trouble de prononciation ? trouble d'élocution ?
- **E**xtrême urgence : appelez les secours immédiatement.

**À partir de ces observations, nous proposons un acronyme pour le suivi des patients vaccinés afin de repérer au plus vite une éventuelle thrombose et de permettre une prise en charge efficiente et rapide : « E.C.O.V.I.T.A.L. »**

- **E**cchymoses extensives et douloureuses
- **C**éphalées intenses et aiguës ou **C**onvulsions
- **Œ**dème inflammatoire d'un membre
- **V**ision brouillée ou double persistante ou **V**ertiges
- **I**ntervalle de 4 jours à 4 semaines post-vaccination
- **T**horax douloureux avec **T**achycardie et/ou essoufflement
- **A**bdomen douloureux avec vomissement et/ou diarrhée
- **L**ourdeur d'un membre ou **L**éthargie de la moitié du corps

***« ECOVITAL : En cas de signes apparaissant dans les 4 jours et s'intensifiant suivant la vaccination, consultez vite pour éviter un VITT ».***

Les patients doivent consulter d'urgence leur médecin ou se rendre à l'hôpital en cas de manifestations cliniques émergentes et persistantes.

## Attitude pratique : algorithme et paradigme

**Suspecter c'est agir et traiter !**

On confirme en urgence l'état d'hypercoagulabilité et l'éventualité d'une thrombose évolutive.

On traite au plus vite pour stériliser la génération explosive de thrombine intravasculaire et limiter l'activation pluricellulaire immune.

On établit le diagnostic de VITT.

On déclare à la pharmacovigilance. **(Figure 3)**

- **Les examens de laboratoire simples après l'examen physique permettront d'identifier la coagulopathie :**
  - Numération sanguine complète avec numération plaquettaire,
  - D-dimères (>2 000 ng/ml),
  - Rechercher un état d'hypercoagulabilité :
    - Avec consommation de plaquettes (Plts < 120 G/L),
    - Ou coagulation intravasculaire disséminée avec une diminution du fibrinogène (<2 g/L).
- **La confirmation objective des thromboses en cas ou non de signes d'appel par l'imagerie en différents sites est nécessaire pour compléter le tableau de VITT :**
  - Échographie-Doppler veineux,
  - IRM,
  - Angio-scanner.
- **La recherche d'une auto-TIH en cas de thrombopénie (plaquettes < 120 G/L)** par le biais de :
  - Dépistage des anticorps anti-F4P-héparine par :
    - Un test ELISA (Lifecodes PF4 IgG -Immucor-),
    - Ou Asserachrom HPIA - IgG (Stago).
  - L'évaluation de la capacité de ces anticorps à activer les plaquettes par un test fonctionnel rapide en présence de F4P, doit être demandée auprès d'un centre expert et spécialisé [48-50] :
    - Méthode d'agrégométrie multi-électrodes induite par l'héparine (HIMEA),
    - Ou test spécialisé par cytométrie en flux.
- **La mise en place sans délai d'un traitement antithrombotique non héparinique efficace :**
  - Par anticoagulant injectable (danaparoïde, argatroban) en fonction des disponibilités, l'expérience et les possibilités de surveillance biologique rapprochée du traitement.
  - En fonction du contexte et de l'évolution clinique, le passage à un anticoagulant oral direct (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) peut aussi être proposé.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



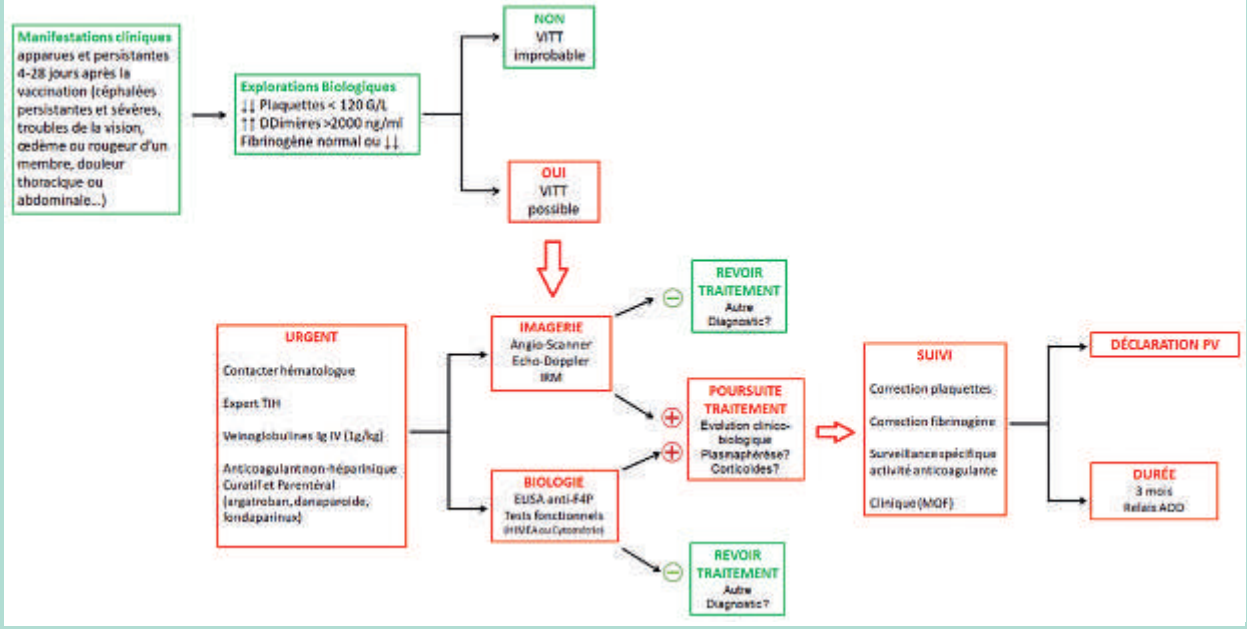



*FIGURE 3 : Algorithme décisionnel en cas de suspicion de VITT [d'après 52-55].*

- En cas d'événements thrombotiques :
  - Perfuser des immunoglobulines (1 g/kg) en association avec l'antithrombotique pendant 48 heures (pour occuper les sites membranaires CD32 et ainsi limiter l'excitabilité multicellulaire généralisée) [51].
  - Les corticostéroïdes ou les échanges plasmatiques sont également des options pour réduire la présence de ces auto-anticorps incendiaires.
- Il est intéressant de noter que les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (Btk), qui ciblent de manière pléiotropique de multiples voies en aval de l'activation du CD32 et qui sont approuvés pour certaines hémopathies lymphoïdes (par exemple, l'ibrutinib), sont proposés comme une autre option thérapeutique potentielle dans le VITT [32].

**Après avoir vu ce qu'il est recommandé de faire, voyons ce qu'il n'est pas recommandé de faire. [52]**

1. Thromboprophylaxie systématique en cas de vaccination (prise d'héparine de bas poids moléculaire, d'anticoagulant oral direct ou d'aspirine).
2. Dépistage systématique d'une thrombophilie constitutionnelle avant la vaccination.
3. Mesure systématique des anticorps anti-F4P avant et après vaccination.
4. Suivi systématique de l'évolution des D-dimères avant et après vaccination.
5. Utilisation systématique d'un examen écho-doppler veineux avant et après vaccination.
6. Contre-indication de la vaccination anti-SARS-CoV-2 en cas d'antécédent de thrombose.
7. Contre-indication de la vaccination anti-SARS-CoV-2 en cas de maladie auto-immune.
8. Contre-indication de la vaccination anti-SARS-CoV-2 en cas d'antécédents de TIH mais en raison d'une « susceptibilité immune croisée « potentielle il est préférable de choisir un vaccin à ARNm.
9. Contre-indiquer systématiquement la vaccination anti-SARS-CoV-2 en cas d'antécédents allergiques.
10. Contre-indiquer la vaccination anti- SARS-CoV-2 en cas de thrombopénie immune (Purpura Thrombopénique auto-Immun).

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



## Conclusion

La vaccination a des objectifs sanitaires, économiques et sociétaux clairs et accessibles. L'évaluation scientifique de l'Agence européenne des médicaments a conclu à l'utilisation sûre et efficace des vaccins anti-SARS-CoV-2 et les données les plus récentes ne modifient pas les recommandations du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).

Tous les vaccins doivent être administrés sous étroite surveillance, avec un traitement médical approprié disponible [15].

La plupart des sociétés scientifiques médicales internationales, dont la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS), ont publié des déclarations encourageant les populations des pays où le vaccin d'AstraZeneca était disponible à continuer à l'utiliser [46, 47, 53-55].

Le rôle de toute médecine préventive est d'offrir une protection sûre et de contrôler les effets indésirables potentiels, bien que ce dernier point fasse partie du risque de la décision médicale.

L'abstention n'est pas une solution, car elle entraîne une non-assistance à une large population qui reste en danger.

L'action avec une vigilance soutenue et une compréhension plus grande avec l'actualisation régulière de nos connaissances sont les meilleures options dans notre mission de santé publique.

## Réferences

1. https://www.who.int/immunization/sage/fr/
2. https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019
3. Johns Hopkins Coronavirus Disease Resource Center. April 2021 (https://coronavirus .jhu.edu).
4. World Bank. Global economic prospects. Washington, DC: World Bank, 2020.
5. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. Lancet Infect Dis. 2021 Feb;21(2):e26-e35.
6. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. Lancet. 2020 Nov 14;396(10262):595-1606.
7. Cox, R.J., Brokstad, K.A. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. Nat Rev Immunol 20, 581–582 (2020)
8. https://yellowcard.mhra.gov.uk/
9. https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19 vaccine
10. Meo SA, Bukhari IA, Akram J, Meo AS, Klonoff DC. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021 Feb;25(3):1663-9.
11. Wise Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots BMJ 2021;372:n699.
12. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, Goldblatt D, Kotoucek P, Thomas W, Lester W. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021 Apr 16. doi: 10.1056/NEJMoa2105385.
13. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa2104840.
14. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattør TH, Tjønnfjord GE, Holme PA. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa2104882
15. https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood
16. Mahase E. Covid-19: AstraZeneca vaccine is not linked to increased risk of blood clots, finds European Medicine Agency BMJ 2021; 372 :n774 doi:10.1136/bmj.n774
17. Merchant Can post immunisation increase in acute phase proteins explain the recent thrombotic events with CoViD vaccines? BMJ 2021; 373 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.n883
18. https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-04/03-COVIDShimabukuro-508.pdf
19. https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-davril-2021
20. Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. Nat Rev Neurol. 2017 Sep;13(9):555-65.
21. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. Curr Neurol Neurosci Rep. 2019 Aug 23;19(10):74. doi: 10.1007/s11910-019-0988
22. Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S, Robyn L, Büller HR, Rosendaal FR. The absolute risk of venous thrombosis after air travel: a cohort study of 8,755 employees of international organisations. PLoS Med. 2007 Sep;4(9):e290.
23. https://www.who.int/cardiovascular_diseases/wright_project/phase1_report/WRIGHT %20REPORT.pdf
24. Jiménez D, García-Sanchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, Le Mao R, Rodríguez C, Hunt BJ, Monreal M. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. Chest. 2021 Mar;159(3):1182-96.
25. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Res Pract Thromb Haemost.2020 Sep 25;4(7):1178-91.
26. Roubinian NH, Dusendang JR, Mark DG, et al. Incidence of 30-Day Venous Thromboembolism in Adults Tested for SARS-CoV-2 Infection in an Integrated Health Care System in

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



Northern California. JAMA Intern Med. Published online April 05, 2021. doi:10.1001/jamainternmed.2021.0488

27. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 - NICE guidelines [NG188] https://www.nice.org.uk/GUIDANCE/ng188
28. Østergaard SD, Schmidt M, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Sørensen HT. Thromboembolism and the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? Lancet. 2021 Mar 30: S0140-6736(21)00762-5. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00762-5
29. Warkentin et al Spontaneous prothrombotic disorder ressembling to HIT. Am J Med 2008; 121 :632-6
30. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost. 2017 Nov;15(11):2099-2114. doi: 10.1111/jth.13813. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28846826.
31. Thiele T, Ulm L, Holtfreter S, Schönborn L, Kuhn SO, Scheer C, Warkentin TE, Bröker B, Becker K, Aurich K, Selleng K, Hübner NO, Greinacher A. Frequency of positive anti-PF4/polyanion antibody tests after COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. Blood. 2021 May 14:blood.2021012217. doi: 10.1182/blood.2021012217.
32. von Hundelshausen P, Lorenz R, Siess W, Weber C. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): targeting pathomechanisms with Bruton tyrosine kinase inhibitors. Thromb Haemost. 2021 Apr 13. doi: 10.1055/a-1481-3039. Epub ahead of print. PMID: 33851389
33. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. Lancet Rheumatol. 2020 Jul;2(7):e437-e445. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
34. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Nat Rev Immunol. 2020 Jun;20(6):355-62.
35. Yu J, Yuan X, Chen H, Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. Blood. 2020 Oct 29;136(18):2080-2089. doi: 10.1182/blood.2020008248
36. Greinacher et al soumis https://www.researchsquare.com/article/rs-404769/v1
37. Hursting MJ, Pai PJ, McCracken JE, Hwang F, Suvarna S, Lokhnygina Y, Bandarenko N, Arepally GM. Platelet factor 4/heparin antibodies in blood bank donors. Am J Clin Pathol. 2010 Nov;134(5):774-80.
38. Gencer S, Lacy M, Atzler D, van der Vorst EPC, Döring Y, Weber C. Immunoinflammatory, Thrombohaemostatic, and Cardiovascular Mechanisms in COVID-19. Thromb Haemost. 2020;120(12):1629-1641. doi:10.1055/s-0040-1718735
39. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Favaloro EJ, Lavie CJ, Henry BM. Coronavirus Disease 2019-Associated Coagulopathy. Mayo Clin Proc. 2021 Jan;96(1):203-17.
40. Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 - A vascular disease. Trends Cardiovasc Med. 2021 Jan;31(1):1-5
41. Bulletin de l'Ordre National des Médecins. 71; Janv-Fev 2021
42. https://www.conseilnational.medecin.fr/publications/responsabilite-medecins-decision-vaccinale
43. Cuffe R. AstraZeneca vaccine: How do you weigh up the risks and benefits? https://www.bbc.com/news/explainers-56665396
44. Sahu KK, Jindal V, Anderson J, Siddiqui AD, Jaiyesimi IA. Current Perspectives on Diagnostic Assays and Anti-PF4 Antibodies for the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia. J Blood Med. 2020 Aug 17;11:267-277. doi: 10.2147/JBM.S232648
45. EMA 23 April 2021 EMA/234525/2021 European Medicines Agency Annex to Vaxzevria Art.5.3 - Visual risk contextualisation
46. https://thrombosiscanada.ca/wp-uploads/uploads/2021/04/51.-Vaccine-inducedprothrobotic-immune-thrombcytopenia_02April2021.pdf
47. https://b-s-h.org.uk/about-us/news/guidance-produced-from-the-expert-haematology-panel-ehp-focussed-on-syndrome-of-thrombosis-and-thrombocytopenia-occurring-after-coronavirus-vaccination
48. Galea V, Khaterchi A, Robert F, Gerotziafas G, Hatmi M, Elalamy I. Heparin-induced multiple electrode aggregometry is a promising and useful functional tool for heparin-induced thrombocytopenia diagnosis: confirmation in a prospective study. Platelets. 2013;24(6):441-7.
49. Morel-Kopp MC, Mullier F, Gkalea V, Bakchoul T, Minet V, Elalamy I, Ward CM; subcommittee on platelet immunology. Heparin-induced multi-electrode aggregometry method for heparin-induced thrombocytopenia testing: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2016 Dec;14(12):2548-2552.
50. Tardy-Poncet B, Montmartin A, Piot M, Alhenc-Gelas M, Nguyen P, Elalamy I, Greinacher A, Maistre E, Lasne D, Horellou MH, Le Gal G, Lecompte T, Tardy B, On Behalf Of The Gfht-Hit Study Group. Functional Flow Cytometric Assay for Reliable and Convenient Heparin-Induced Thrombocytopenia Diagnosis in Daily Practice. Biomedicines. 2021 Mar 25;9(4):332.
51. Padmanabhan A, Jones CG, Pechauer SM, Curtis BR, Bougie DW, Irani MS, Bryant BJ, Alperin JB, Deloughery TG, Mulvey KP, Dhakal B, Wen R, Wang D, Aster RH. IVIg for Treatment of Severe Refractory Heparin-Induced Thrombocytopenia. Chest. 2017 Sep;152(3):478-485.
52. Elalamy I, Gerotziafas G, Alamowitch S, Laroche JP, van Dreden P, Ageno W, Beyer-Westendorf J, Cohen AT, Jiménez D, Brenner B, Middeldorp S, Cacoub P. SARS-CoV-2 vaccine and thrombosis: An Expert Consensus on Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. Thromb Haemost. 2021 May 4. doi: 10.1055/a-1499-0119. Epub ahead of print.
53. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-Vaccines
54. https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/news/ISTH_VITT_Guidance_on_Letter.pdf
55. MacNeil JR, Su JR, Broder KR, Guh AY, Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Scobie HM, Blain AE, Moulia D, Daley MF, McNally VV, Romero JR, Talbot HK, Lee GM, Bell BP, Oliver SE. Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine After Reports of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Among Vaccine Recipients - United States, April 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Apr 30;70(17):651-6.