



(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)

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

- 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 :

- **Visage** : est-il affaissé ? Il paraît inhabituel ? difficulté de sourire ?
- **Incapacité** : pouvez-vous lever les deux bras normalement ?
- **Trouble de la parole** : trouble de prononciation ? trouble d'élocution ?
- **Extrême 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. »

- **Ecchymoses** extensives et douloureuses
- **Céphalées** intenses et aiguës ou **Convulsions**
- **Œdème** inflammatoire d'un membre
- **Vision** brouillée ou double persistante ou **Vertiges**
- Intervalle de 4 jours à 4 semaines post-vaccination
- **Thorax** douloureux avec **Tachycardie** et/ou essoufflement
- **Abdomen** douloureux avec vomissement et/ou diarrhée
- **Lourdeur** d'un membre ou **Léthargie** 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 (danaparoiide, 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.

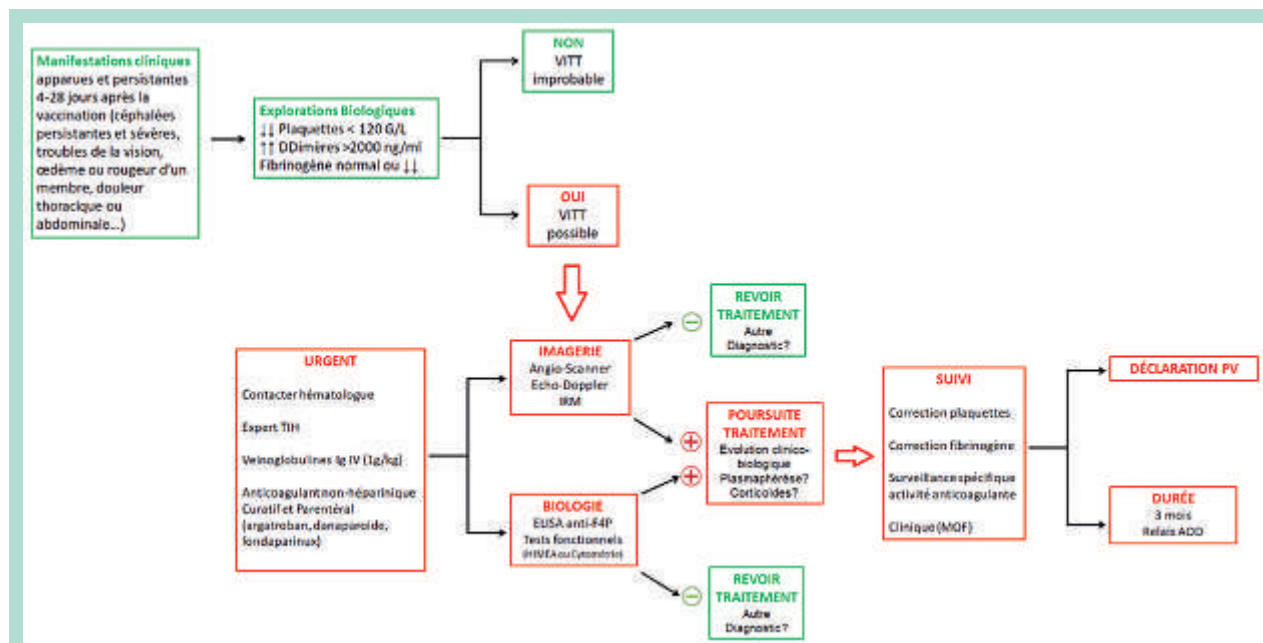


FIGURE 3 : Algorithme décisionnel en cas de suspicion de VITT [d'après 52-55].

- 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-Immune).

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.

Références

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-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bickdeli 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

- 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 resembling 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-inducedprothrotic-immune-thrombocytopenia_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.