

**CONSEIL SUPERIEUR DES MALADIES
INFECTIEUSES**

Luxembourg, le 23 avril 2021

Présidente : Dr Thérèse STAUB

Service National des Maladies Infectieuses

Vice-présidente : Dr Isabel de la FUENTE GARCIA

Expert permanent en infectiologie pédiatrique

Secrétaire : Dr Françoise BERTHET

Direction de la Santé,
Directeur adjoint

Membres :

Dr Armand BIVER

Société Luxembourgeoise de
Pédiatrie

Dr Jean FABER

Société Luxembourgeoise de
Pneumologie

Dr Carine FEDERSPIEL

Société Médicale
Luxembourgeoise de
Géronto-Gériatrie

Thibault FERRANDON

Fédération Luxembourgeoise
des Laboratoires d'Analyses
Médicales

Dr André FOLSCHETTE

Association des Médecins-
Dentistes

Dr Silvana MASI

Direction de la Santé,
Division de la Médecine
scolaire et de la santé des
enfants et adolescents

Dr Monique PERRIN

Laboratoire National de
Santé

Dr Jean-Claude SCHMIT

Direction de la Santé,
Directeur

Dr Jean-Paul SCHWARTZ

Cercle des Médecins
Généralistes

Dr Nguyen TRUNG NGUYEN

Laboratoire National de
Santé

Dr Anne VERGISON

Direction de la Santé,
Division de l'Inspection
sanitaire

Marcin WISNIEWSKI

Direction de la Santé,
Division de la Pharmacie et
des médicaments

Expert permanent :

Dr Vic ARENDT

Service national des maladies
infectieuses

**Recommandation du Conseil supérieur des maladies infectieuses
Concernant la thrombopénie et les thromboses suite à une vaccination contre
la COVID-19**

Le Conseil supérieur des maladies infectieuses, après avoir consulté le service national d'hémo-oncologie, les recommandations de la Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) et la bibliographie relative aux événements thromboemboliques avec thrombopénie observés après vaccination contre la COVID-19, considère que l'information préparée par la Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis constitue une guidance utile pour la reconnaissance et la prise en charge de ces événements.

Avec l'accord de la BSTH, le CSMI vous adresse cette information, également disponible sous www.bsth.be

Au Luxembourg, la notification des événements indésirables se fait par formulaire disponible en ligne sous [Notification obligatoire des effets indésirables des médicaments \(pharmacovigilance\) — Entreprises — Guichet.lu - Guide administratif - Luxembourg \(public.lu\)](#)



INFORMATION POUR LES MÉDECINS

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

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

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

Quel est le problème?

Depuis début 2021, plusieurs cas de **thrombopénie associée à des thromboses** ont été signalés **chez des personnes récemment vaccinées contre la COVID-19** en Europe et au Royaume-Uni. Certains cas - mais pas tous - incluent des thromboses veineuses cérébrales (TVC). Des thromboses dans les vaisseaux sanguins mésentériques (thrombose splanchnique) ou autres, et une embolie pulmonaire ont également été décrites. Quelques cas ont conduit au décès.

Quelle est la fréquence de ce problème?

En date du 4 avril 2021, un total de 169 cas de TVC et 53 cas de thrombose splanchnique ont été rapportés à l'EudraVigilance suite à la vaccination anti-COVID-19 en Europe et au Royaume-Uni pour 34 millions de personnes vaccinées. Il est toutefois possible que l'ampleur du problème ait été sous- ou sur-évaluée. Il est à présent crucial d'obtenir une estimation correcte du nombre de cas. **Tout cas suspect doit être signalé à l'AFMPS.** Ce problème doit être considéré comme un **effet secondaire rare, bien que possible**.

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

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



l'activation des plaquettes. L'activation des plaquettes peut causer à la fois des thromboses et un risque hémorragique accru dû à la consommation des plaquettes dans les thrombi et la chute subséquente du compte plaquettaire. La dénomination proposée de ce mécanisme est '**Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia**' ou '**VIPIT**'.

La vaccination en est-elle la cause?

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

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

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

Les cas rapportés jusqu'à présent ont été décrits après vaccination avec le vaccin AstraZeneca (Vaxzevria®).

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

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

Quels sont les patients à risque de développer cette complication?

Selon le mécanisme suspecté, la complication serait un phénomène auto-immun, idiosyncratique et accidentel. **Il n'y a donc AUCUNE association avec une thrombose classique, des antécédents de thrombose(s), des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire ou de thrombose, ou un traitement par antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant. LES PERSONNES PRESENTANT DES FACTEURS DE RISQUE DE THROMBOSE OU DES ANTÉCÉDENTS DE THROMBOSE OU DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES NE DOIVENT DÉFINITIVEMENT PAS CRAINDRE LA VACCINATION DANS CE GROUPE DE PERSONNES LES BÉNÉFICIES DE LA VACCINATION PRIMENT LARGEMENT.**

Presque tous les cas qui ont été signalés concernaient des personnes de moins de 60 ans. Une sous-déclaration des cas chez les personnes âgées peut cependant apporter un biais à cette observation.



Plus de cas ont également été signalés chez les femmes que chez les hommes. Ici aussi, cette association n'est pas claire. En effet, plus de (jeunes) femmes que d'hommes ont été vaccinés avec le vaccin AstraZeneca et les thromboses, y compris les thromboses cérébrales, sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes.

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

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

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

Que doit-on rechercher?

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

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

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

2. Plaintes ou symptômes pouvant indiquer des causes alternatives

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

3. Imagerie en cas de suspicion de thrombose

Sur la base de plaintes:

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

4. Analyses de laboratoire

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

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

Fibrinogène: taux normal ou diminué

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



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

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

Chez les cas suspects, la recherche d'anticorps contre le complexe PF4/Héparine (diagnostic HIT) doit être effectuée. Il s'agit du test immunologique.

Nous recommandons de conserver du serum et du plasma citraté congelé pour réalisation d'analyses complémentaires.

Comment le traitement doit-il être envisagé?

Évitez la transfusion de plaquettes si possible.

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

Traiter la réponse immunitaire

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

Prévenir et traiter les saignements

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

Évitez l'héparine

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

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

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

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

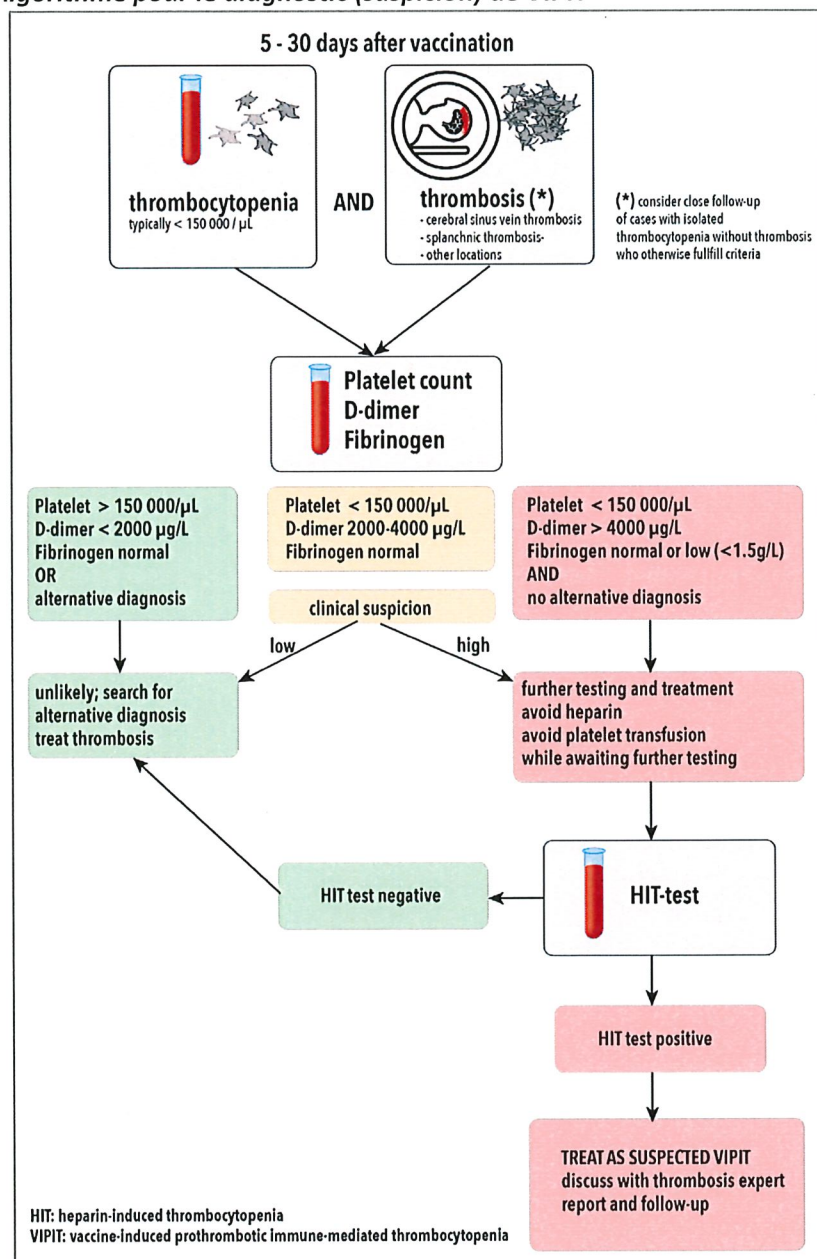
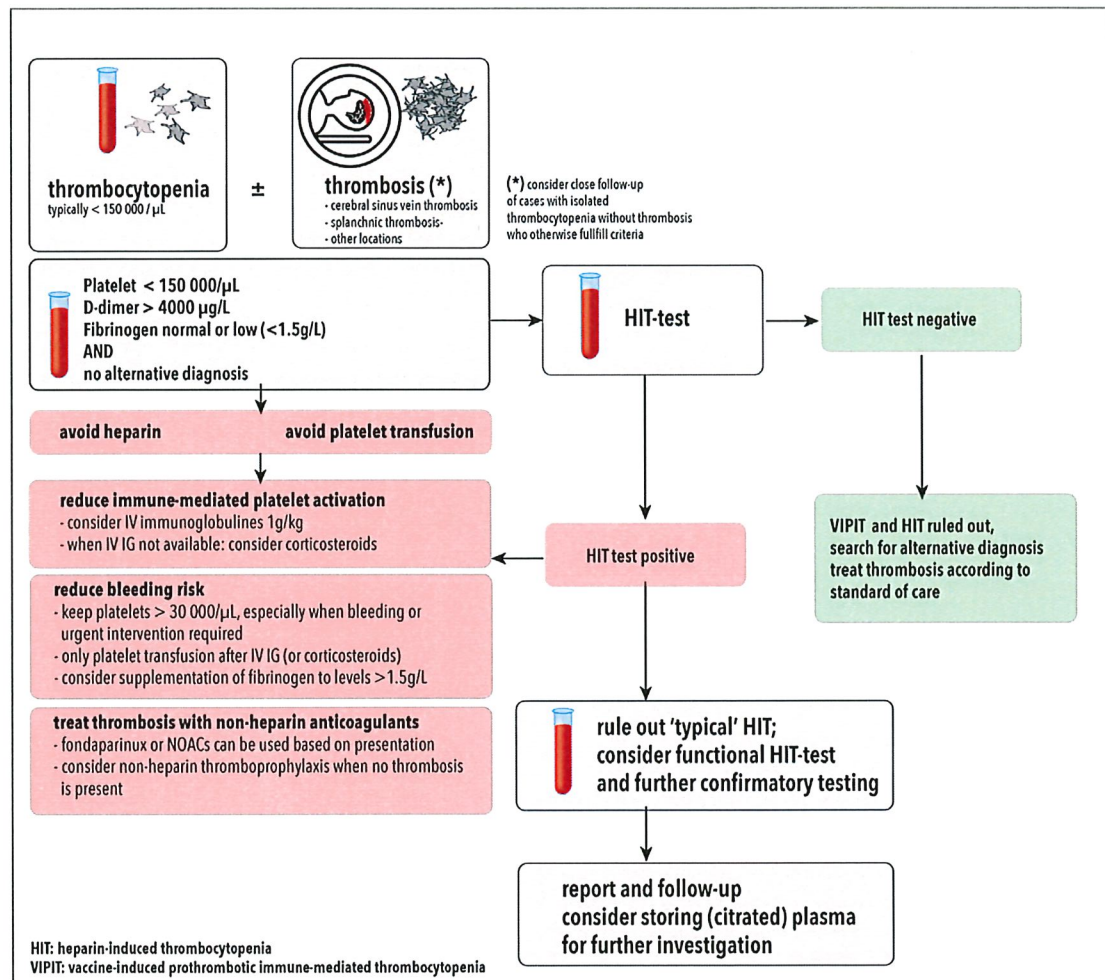


Figure 2 – Algorithm pour le traitement (suspicion) de VIPIT



Références

- Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on Covid-19 Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT) Updated Guidance on Management. Version 1.3 (https://b-s-h.org.uk/media/19530/guidance-version-13-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210407.pdf)
- Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT) Following AstraZeneca COVID-19 Vaccination <https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.17.1.0>
- A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-362354/v1>