



Thromboses insolites et thrombopénies après vaccination anti-Covid-19 : proposition de conduite à tenir

Plusieurs cas de thromboses de localisations atypiques associées à des thrombopénies sévères ont été rapportés chez des patients, dans les jours suivant la vaccination par le vaccin ChAdOx1 nCov-19 d'Astra-Zeneca.

Greinacher A *et al*⁽¹⁾ ont étudié 11 patients, en Allemagne et Autriche, chez qui sont survenus un ou plusieurs événements thrombotiques (ou, pour un patient, une hémorragie cérébrale fatale) dans les 5 à 16 jours suivant l'injection vaccinale. Il s'agissait le plus souvent de thrombophlébites cérébrales, mais aussi de thromboses des veines splanchniques et/ou d'autres localisations inhabituelles. Ces thromboses étant très rares dans la population générale, un lien a été établi avec la vaccination ; néanmoins, les mécanismes pourraient être multiples et il ne s'agit que d'une hypothèse.

Dans cette étude, les auteurs ont montré que le mécanisme de ces phénomènes thrombotiques s'apparente à ce qui est observé au cours des thrombopénies induites par l'héparine (TIH), bien qu'aucun des patients n'ait reçu préalablement d'héparine. En effet, dans la TIH, le développement d'anticorps anti PF4-héparine induit l'activation des plaquettes et la survenue de thromboses.

Tous les patients présentaient une thrombopénie avec un nadir médian à 20 G/L environ (9-103 G/L), associée à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) chez cinq patients, objectivée par des anomalies des tests d'hémostase dont une augmentation importante des D-dimères et une hypofibrinogénémie.

Dans tous les cas, des Ac anti-PF4-héparine ont été détectés, associés à des tests fonctionnels d'agrégation plaquettaire positifs. Ainsi les auteurs ont-ils proposé de nommer ce phénomène « vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) » soit « thrombopénie thrombotique immunitaire induite par vaccin ».

Pour expliquer pourquoi des patients qui n'ont pas été exposés à l'héparine pourraient développer de telles thromboses TIH-like, il convient d'évoquer une étude du John Hopkins Hospital ayant montré que la protéine *spike* du SARS-CoV-2 pouvait, en se liant à l'héparane sulfate, une molécule présente dans notre organisme, activer la voie alterne du complément et déclencher une cascade d'activation cellulaire aboutissant à des thromboses, en l'absence d'héparine⁽²⁾.

Conduite à tenir

Compte tenu de l'aspect novateur et encore mal connu de ces événements thrombotiques, le Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT) a émis des recommandations⁽³⁾.

Chez des patients présentant une thrombose de localisation inhabituelle, associée ou non à une thrombopénie, dans le mois suivant une injection de vaccin contre la Covid-19 et ce, quel que soit le vaccin, il est recommandé de réaliser le **bilan suivant** :

- ▶ **Bilan de thrombophilie** : dosages d'antithrombine (AT), protéine C (PC) et protéine S, recherche d'anticoagulant lupique, recherche d'Ac anti-bêta2-GpI et d'anticardiolipine, recherche du facteur V Leiden et de la mutation G20210A du gène de la prothrombine
- ▶ **Recherche de microangiopathie thrombotique**, incluant le dosage d'activité d'ADAMTS13.

Penser également à conserver plusieurs aliquotes congelées de plasma citraté, pour de futures analyses complémentaires (et faire signer un formulaire de non-opposition à l'utilisation des fonds de tube).

Il importe de déclarer tous les cas aux Centres régionaux de pharmacovigilance⁽⁴⁾. Par ailleurs, Ph. Nguyen du CHU de Reims collige tous les cas et il est souhaitable de les lui signaler (pnyuyen@chu-reims.fr).

Dans une interview récente⁽⁵⁾, il rappelait, à l'instar du GTH (groupe allemand d'études sur les thromboses)⁽⁶⁾, que toutes les autres causes de thrombopénie et/ou de thrombose doivent être envisagées et recherchées ; de fait, le bilan biologique sus-cité devrait être complété par des examens à la recherche d'une hémopathie maligne (syndrome myéloprolifératif) et d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Prise en charge des patients

En collaboration avec le GTH⁽⁶⁾, Greinacher *et al*⁽⁵⁾ proposent l'attitude suivante :

Chez un patient n'ayant pas été exposé à l'héparine et chez qui survient un événement thrombotique associé à une thrombopénie dans les 5 à 20 jours suivant la vaccination anti-Covid-19, il convient d'éviter toute anticoagulation par l'héparine et d'effectuer un bilan d'hémostase incluant TP, TCA, fibrinogène et D-dimères, associé à la recherche d'Ac anti-PF4-héparine.

Si tout est négatif, le patient peut être traité par héparine ; dans le cas contraire, effectuer des tests d'activation plaquettaire : si ces tests d'activation sont positifs, notamment en présence d'héparine ou de PF4 avec inhibition par de fortes doses d'héparine, peut être posé le diagnostic de VITT ; dans ce cas, l'héparine doit impérativement être proscrite.

Les options thérapeutiques sont d'administrer de fortes doses d'immunoglobulines intraveineuses (1 g/kg pendant 2 jours) et d'avoir recours à des anticoagulants habituellement utilisés dans la TIH : danaparoiide, fondaparinux ou anti-Xa oraux directs (apixaban, rivaroxaban) ; des transfusions plaquettaires peuvent être indiquées (à éviter en cas de saignement, en raison d'un risque prothrombotique théorique). Les AVK sont contre-indiqués pendant toute la période de thrombopénie et/ou CIVD (en raison de microthromboses suite à la diminution de la protéine C).

Ces recommandations pourraient évoluer rapidement et le GFHT préconise que, dans chaque établissement, le référent en hémostase soit contacté pour participer à la prise en charge globale des patients.

Dans tous les cas, les patients qui ressentent dans les une à quatre semaines suivant une vaccination anti-Covid-19, un essoufflement, des céphalées, une douleur abdominale ou thoracique ou évoquant une thrombose (gonflement des jambes...), sont invités à consulter rapidement leur médecin et, le cas échéant, doivent être référés à un Centre spécialisé.

Bibliographie

- (1) Greinacher A, *et al*. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med 2021; édition avancée du 9 avril 2021.
- (2) Yu J, Yuan X, Chen H, *et al*. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. Blood (2020) 136 (18): 2080–2089.
- (3) https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2021-03_gfht_vaccination_et_thrombose.pdf
- (4) <https://www.rfcrpv.fr/contacter-votre-crpv/>
- (5) Nguyen P. Thromboses inhabituelles post-vaccination AstraZeneca : le Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose propose une marche à suivre - Medscape - 30 mars 2021.
- (6) http://site.geht.org/app/uploads/2021/03/GTH_AstraZeneca_engl_3_22_2021.pdf