

# Vaccination anti-Covid-19 et thrombose : mythe ou réalité ?



AtlasStudio-istock

plusieurs pays européens à suspendre et/ou restreindre l'utilisation de certains vaccins. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a conclu que les avantages du vaccin dans la lutte contre l'épidémie de Covid-19 étaient supérieurs aux risques d'effets secondaires.

## Un lien de causalité ?

Nous avons précédemment analysé la fréquence des événements thrombotiques liés à la vaccination contre la Covid-19 rapportés dans la base de données mondiale de l'OMS (VigiBase) mi-mars 2021<sup>1</sup>.

Il a été constaté que des événements thrombotiques, y compris des thromboses veineuses cérébrales, étaient très rares (0,21 [IC95 % 0,19–0,22] cas d'événements thrombotiques par millions de personnes vaccinées/jour) et pouvaient survenir en association avec les trois vaccins disponibles à cette période en Europe, sans qu'il y ait de preuve d'un lien de causalité entre les vaccins et l'événement thrombotique<sup>1</sup>.

Cependant, en avril 2021, plusieurs études ont décrit des cas de thrombopénie associée à des thromboses après les vaccins ChAdOx1 nCov-19 et Ad26. COV2.S (vaccin Johnson & Johnson/Janssen)<sup>2-5</sup>.

Ce syndrome rare et potentiellement mortel a été nommé VITT pour *vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*<sup>6</sup> et se caractérise par l'association d'une thrombopénie, d'une thrombose et d'un taux élevé de D-dimères (>4000 ng/mL) après une vaccination anti-Covid-19 associée à la présence d'anticorps activateurs de plaquettes, dirigés contre le facteur plaquettaire 4 (PF4).

La VITT doit être suspectée entre 4 et 28 jours après la première injection d'un vaccin anti-Covid-19 chez les personnes de tous âges, comme le décrivent les rapports de la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* au Royaume-Uni (rapport



Le diagnostic de VITT doit être suspecté à l'aide d'un test ELISA anti-PF4 approuvé et non sur la base des tests rapides.

**Un syndrome nommé VITT, et caractérisé par une thrombopénie associée à une thrombose, a été relié à la vaccination contre la Covid-19. Le point des connaissances actuelles sur ce syndrome très rare, mais potentiellement mortel.**

**D**epuis décembre 2020, des campagnes de vaccination de masse contre la pandémie à SARS-CoV-2 (Covid-19) ont commencé dans le monde entier. Début mars, l'observation de rares cas de thromboses de localisations atypiques et de cas de thrombopénie suite à la vaccination par ChAdOx1 nCov-19 (vaccin Oxford/AstraZeneca) a amené

du 30 juin 2021), mais il semble toucher principalement les personnes âgées de moins de 55 ans<sup>7</sup>.

Le diagnostic de VITT doit être suspecté à l'aide d'un test ELISA anti-PF4 approuvé et non sur la base des tests rapides qui peuvent être utilisés pour le diagnostic de thrombopénie induite à l'héparine (TIH), en raison d'une fréquence élevée de résultats faussement négatifs<sup>6,8</sup>. Ensuite, le diagnostic de VITT doit être confirmé par un test fonctionnel d'activation plaquettaire effectué par un laboratoire centre expert<sup>6</sup>. Ce syndrome prothrombotique présente de fortes similitudes avec la TIH « atypique » ou « auto-immune » décrite historiquement par Theodore Warkentin<sup>9</sup>. Cependant, contrairement aux patients TIH « atypique » ou « auto-immune », ceux atteints de VITT n'ont généralement pas reçu d'héparine. L'héparinothérapie et/ou la transfusion de plaquettes pourraient aggraver le pronostic de ces patients<sup>10</sup>. Il est donc recommandé de recourir à d'autres anticoagulants (argatroban, danaparotide sodique, voire fondaparinux ou anticoagulants oraux directs) et à des immunoglobulines polyclonales intraveineuses (IgIV) à forte dose<sup>6,11</sup>.

### L'importance des études

Le taux global de létalité de VITT était de 22 % dans la cohorte britannique<sup>7</sup>. Conduite entre mars et juin 2021 sur 294 patients dont 170 avec un VITT confirmé, et 50 avec un VITT probable, cette étude de cohorte est la plus grande publiée à ce jour. Il est frappant de constater que les patients atteints de VITT ne présentaient aucun facteur de risque médical identifiable, et notamment pas de thrombophilie ni d'antécédents de thrombose ou de maladies auto-immunes<sup>7</sup>.

Une étude récente a montré que les anticorps anti-PF4 au cours de la VITT ciblaient une région restreinte à 8 acides aminés à la surface du PF4 et pouvaient induire une activation plaquettaire via les récepteurs FcγRIIIa en présence de PF4, sans héparine<sup>12</sup>. Ainsi, cette étude suggère que les anticorps de VITT peuvent imiter l'effet de l'héparine en se liant à un site similaire sur le

PF4, permettant aux tétramères de PF4 de se regrouper et de former des complexes immuns, qui à leur tour provoqueront une activation plaquettaire dépendante du FcγRIIIa.

Il est à noter que la fréquence de positivité de la recherche d'anticorps anti-PF4 après la vaccination anti-Covid-19 (avec vaccins ChAdOx1 nCov-19 et BNT162b2) semble se situer entre 1,2 et 6,8 %, sans développement ultérieur de thrombopénie, thrombose ou VITT<sup>13-15</sup>.

D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre cette pathologie rarissime liant les anticorps anti-PF4, la thrombopénie et la thrombose après une vaccination. Une étude récente d'Andreas Greinacher suggère que les anticorps de VITT seraient dirigés contre un complexe du PF4 et d'un composé présent dans la formulation des vaccins à adénovirus<sup>16</sup>.

### Une incidence très faible

L'incidence de la VITT reste très faible : au Royaume-Uni, un total de 395 cas de VITT après la vaccination par ChAdOx1 nCov-19 a été rapporté après 45,2 millions de doses administrées et, aux États-Unis, 38 cas de VITT après la vaccination Ad26. COV2.S ont été rapportés après 12,3 millions de doses<sup>17</sup>.

De manière surprenante, un cas de VITT a été décrit après le vaccin RNA-1273 (Moderna)<sup>18</sup>, ainsi qu'un cas après BNT162b2 (BioNTech/Pfizer)<sup>19</sup>. Ces risques, cependant, doivent être mis en balance avec les risques de la Covid-19 qui elle-même entraîne des effets indésirables, en particulier la thrombose veineuse et le décès, ainsi qu'un risque de Covid long encore mal connu.

### Nicolas Gendron

AP-HP, HÔPITAL EUROPÉEN GEORGES-POMPIDOU, SERVICE D'HÉMATOLOGIE BIOLOGIQUE, PARIS - UNIVERSITÉ DE PARIS, UMR-S1140 ET LABORATOIRE DE RECHERCHES BIOCHIRURGICALES (FONDATION CARPENTIER).



### Références

- Smadja D.M., et al., *Eur Respir J*. juill 2021; 58(1): 2100956.
- Greinacher A., et al., *N Engl J Med*. 3 juin 2021; 384(22): 2092-101.
- Schultz N.H., et al., *N Engl J Med*. 3 juin 2021; 384(22): 2124-30.
- Scully M., et al., *N Engl J Med*. 10 juin 2021; 384(23): 2202-11.
- Vayne C., et al., *N Engl J Med*. 22 juill 2021; 385(4): 376-8.
- Nazy I., et al., *J Thromb Haemost JTH*. juin 2021; 19(6): 1585-8.
- Pavord S., et al., *N Engl J Med*. 11 août 2021.
- Platton S., et al., *J Thromb Haemost*. 2021 Aug; 19(8): 2007-2013.
- Warkentin T.E., et al., *J Thromb Haemost JTH*. déc 2011; 9(12): 2498-500.
- Bérezné A., et al., *Res Pract Thromb Haemost*. août 2021; 5(6): e12572.
- Bourguignon A., et al., *N Engl J Med*. 2021 Aug 19; 385(8): 720-728.
- Huynh A., et al., *Nature*. 2021 Aug; 596(7873): 565-569.
- Servoll I.H., et al., *J Thromb Haemost JTH*. juill 2021; 19(7): 1813-8.
- Thiele T., et al., *Blood*. 14 mai 2021; blood. 2021012217.
- Peyvandi F., et al., *N Thrombosis Update*. 2021 Aug; 4: 100059.
- Greinacher A., et al., *Blood*. 29 sept 2021; blood.2021013231.
- Connors J.M., et al., *Eur Heart J*. 21 sept 2021; ehab585.
- Sangli S., et al., *Ann Intern Med*. 2021 Oct; 174(10): 1480-1482.
- Rodríguez C., et al., *Thromb Res*. 9 oct 2021; 208:1-3.