

Vaccination anti-COVID-19 & Thromboses

Nicolas Gendron



Service d'Hématologie Biologique
Hôpital européen Georges Pompidou
Laboratoire de Recherches Biochirurgicales
INSERM_1140



Vaccination anti-COVID-19

Vaccins anti-COVID-19 disponible en France



▪ Vaccins à ARNm

- ✓ *Comirnaty* (**Pfizer**/BioNTech)
- ✓ *Spikevax*, mRNA-1273 (**Moderna**)

▪ Vaccins à Adénovirus

- ✓ ChAdOx1 nCov-19 (Oxford/**AstraZeneca**)
- ✓ Ad26.OV2.S (**Janssen**/Johnson & Johnson)

➔ **Vaccins sont tous efficaces pour empêcher forme sévère COVID-19, hospitalisation > réanimation > décès.
Et sur TOUS les variants (avec 2 doses)**



Vaccination against COVID-19: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from VigiBase

- Rareté des complications thrombotiques possiblement associées avec la vaccination COVID-19 : **0,21 [IC₉₅ % 0,19–0,22] cas d'événements thrombotiques par millions de personnes-vaccinés/jour**
- **Événements thrombotiques dans les 3 vaccins** (Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca)
- **Epidémiologie de la thrombose veineuse différente avec vaccin ChAdOx1 nCov-19 ?**
- Quelques cas d'événements thrombotiques dans des sites inhabituels : veines sinusales ou splanchniques, et souvent en association avec une thrombopénie, signalés en relation avec le vaccin ChAdOx1 nCov-19

Thrombopénie et thrombose post-vaccination AstraZeneca ?

Greinacher et al. NEJM 2021

ORIGINAL ARTICLE

Thrombotic Thrombocytopenia
after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination

Schultz et al. NEJM 2021

BRIEF REPORT

Thrombosis and Thrombocytopenia
after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination

Scully et al. NEJM 2021

ORIGINAL ARTICLE

Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4
after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination

- **11 patients** : 5-16 days after AZ vaccination with thrombosis and thrombocytopenia.
- 9 CVST, 3 splanchnic vein thrombosis, 3 pulmonary embolism
- In one patient who died from cerebral bleeding, CVST could not be excluded.
- circulating antibodies **IgG against PF4-heparin**
- **5 patients** admitted to hospital with thrombosis and thrombocytopenia 7 to 10 days after AZ vaccination
- 4 CVST and 1 portal vein)
- high levels of **IgG against PF4-polyanion complexes** and also had platelet activation detected with a functional assay
- **23 patients presenting** 6-24 days after AZ vaccination with thrombosis and thrombocytopenia → CVST +++
- positive for **IgG anti-PF4 antibodies** on two HIT ELISA tests confirmed with functional assay (P-selectin detection by flow cytometry)

Thrombopénie et thrombose post-vaccination Johnson&Johnson/Janssen ?

JAMA | Original Investigation

US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021

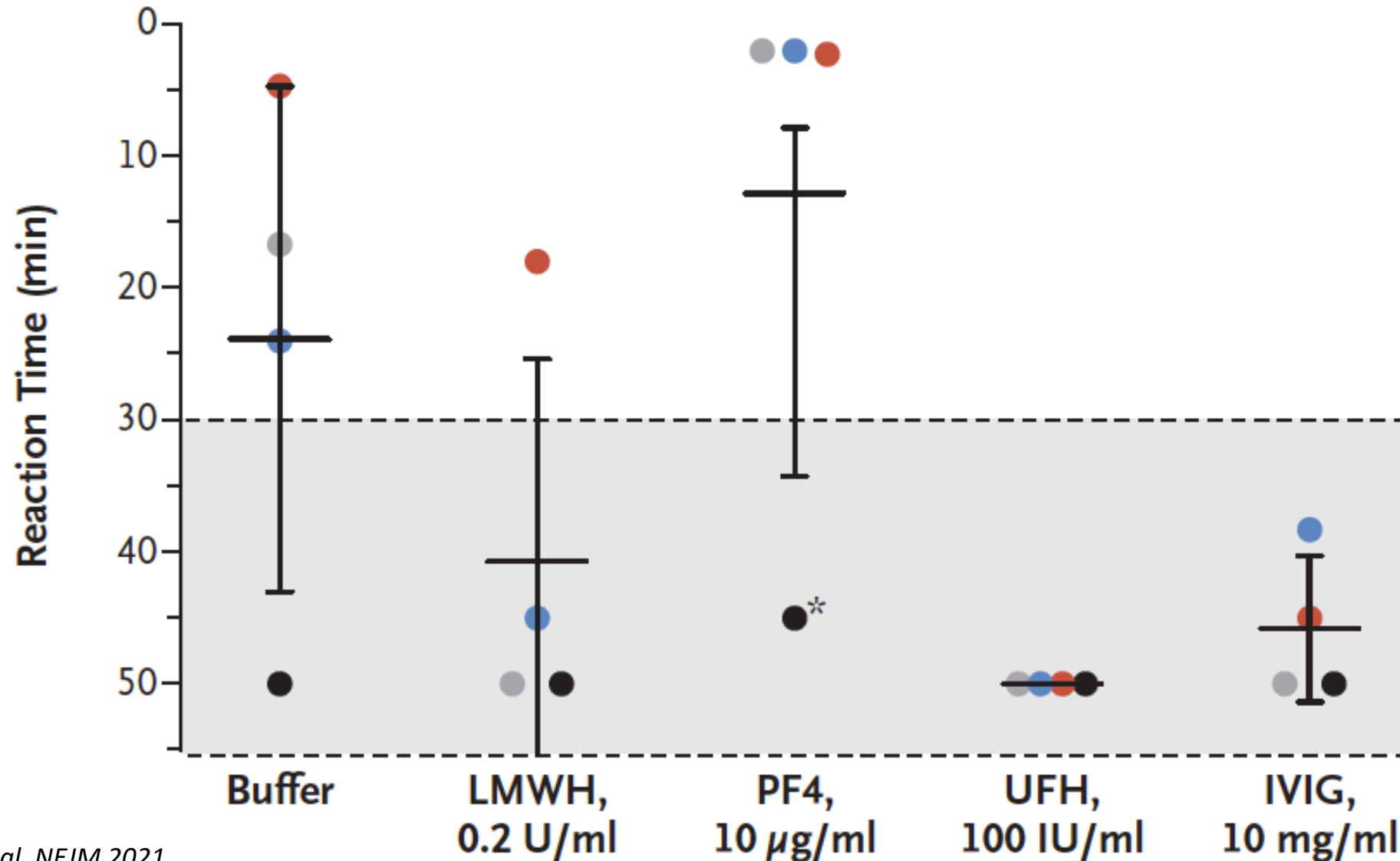
Table 3. Results From Hematology and SARS-CoV-2 Testing for Initial 12 Patients With Cerebral Venous Sinus Thrombosis and Thrombocytopenia Following Emergency Authorization Receipt of Ad26.COV2.S Vaccine—US, 2021^a

Patient No.	Platelet nadir, $\times 10^3/\mu\text{L}^b$	D-dimer peak, $\mu\text{g/mL}^b$	Fibrinogen nadir, mg/dL^b	Initial		SARS-CoV-2		Heparin-PF4 ELISA test (optical density) ^{b,c}	Functional platelet assay test results ^c
				INR	aPTT, s	Serology	Viral assay		
1	12	>20.0	93	1.4	31	Not done	Negative (PCR)	Not done	Not done
2	69	1.1	166	1.2	22.3	Nucleocapsid antibody negative	Negative (PCR)	Positive (1.2)	Negative SRA
3	18	8.46	82	1.5	31.1	Not done	Negative (PCR)	Positive (2.7)	Negative SRA
4	127	5.45	240	1.1	31.2	Not done	Negative (PCR)	Positive (3.0)	Negative SRA
5	10	7.05	141	1.1	18.1	Antibody negative ^d	Negative (PCR)	Positive (1.6)	Negative SRA
6	13	112.07	59	1.3	34.5	Spike antibody negative	Negative (PCR)	Positive (3.2)	Negative SRA, negative LIA
7	64	7.84	77	1.2	- ^e	Not done	Not done	Positive (1.4)	Not done
8	90	6.7	239	0.9	28	Not done	Negative (antigen)	Positive (2.3)	Negative SRA
9	15	>4	332	1.1	26.9	Nucleocapsid antibody negative	Negative (PCR)	Positive (2.5)	Negative SRA
10	9	13.47	128	1.2	24.1	Not done	Negative (PCR)	Positive (2.2)	Not done
11	102	41.71	206	1.2	30.2	Not done	Negative (PCR)	Positive (2.6)	Negative SRA, negative LIA
12	20	45.57	149	- ^f	26.4	Not done	Negative (PCR)	Positive (2.1)	Positive SRA and PEA, negative LIA

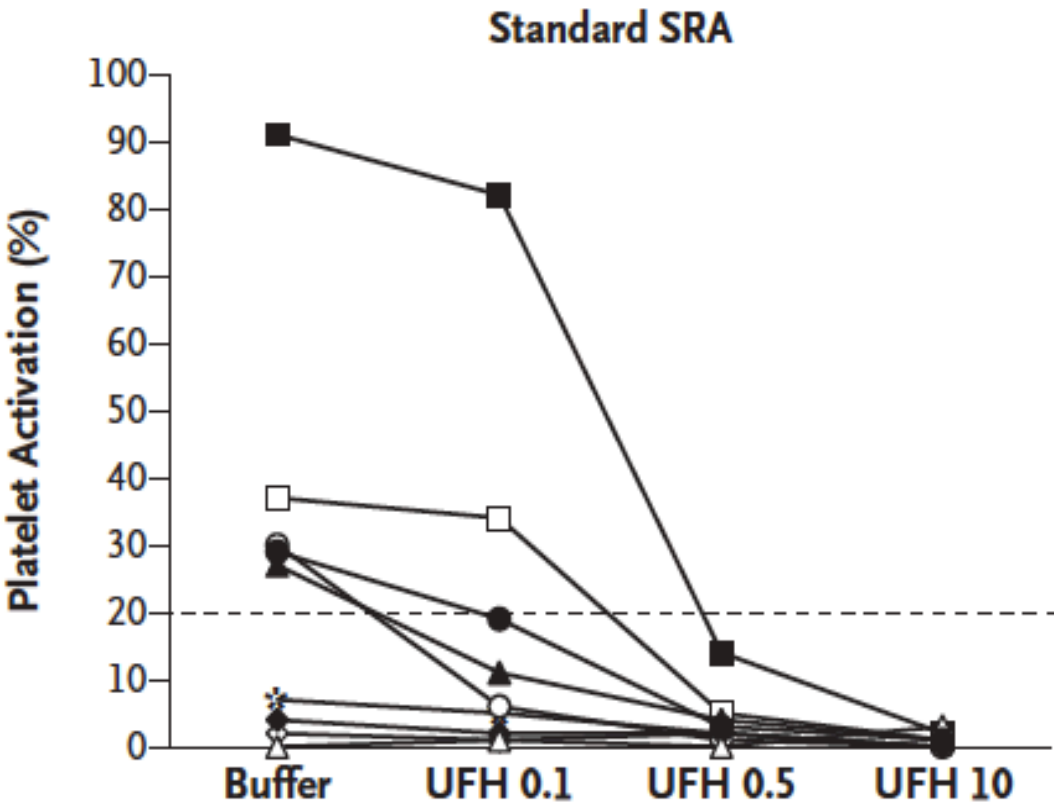
See *I et al., JAMA 2021*

Confirmation du diagnostic de VITT

Platelet-Activation Assays in 4 Patients with VITT



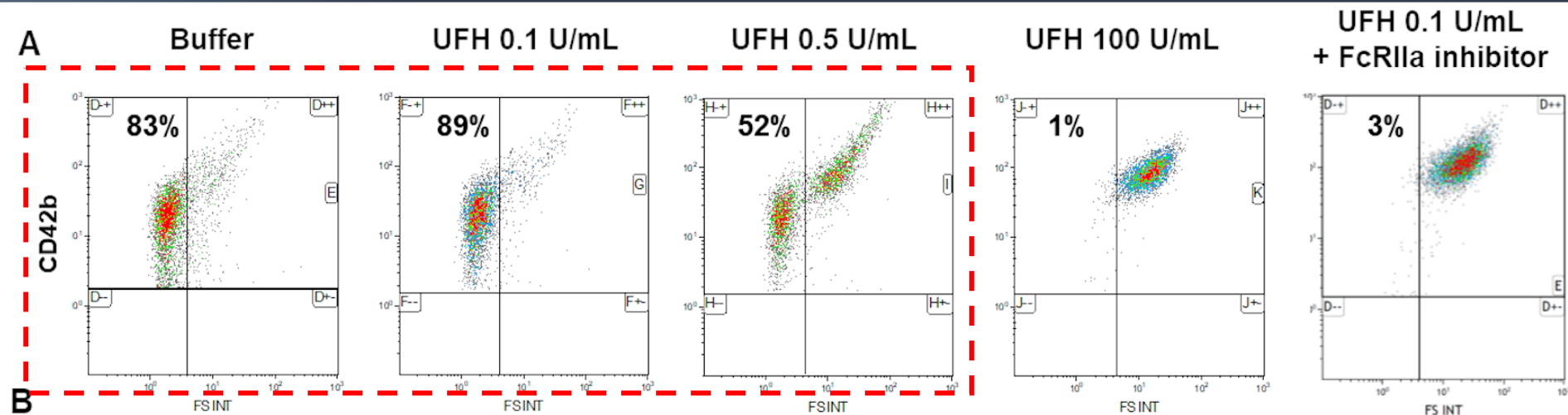
Confirmation du diagnostic de VITT



➔ Nécessité de sensibiliser les tests fonctionnels plaquettaires au PF4 ?

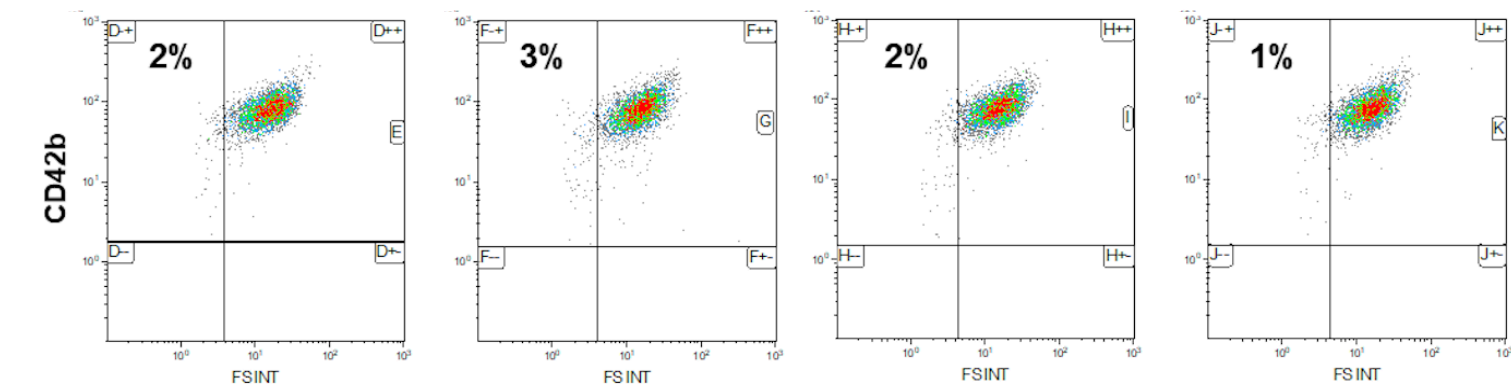
Confirmation du diagnostic de VITT

VITT



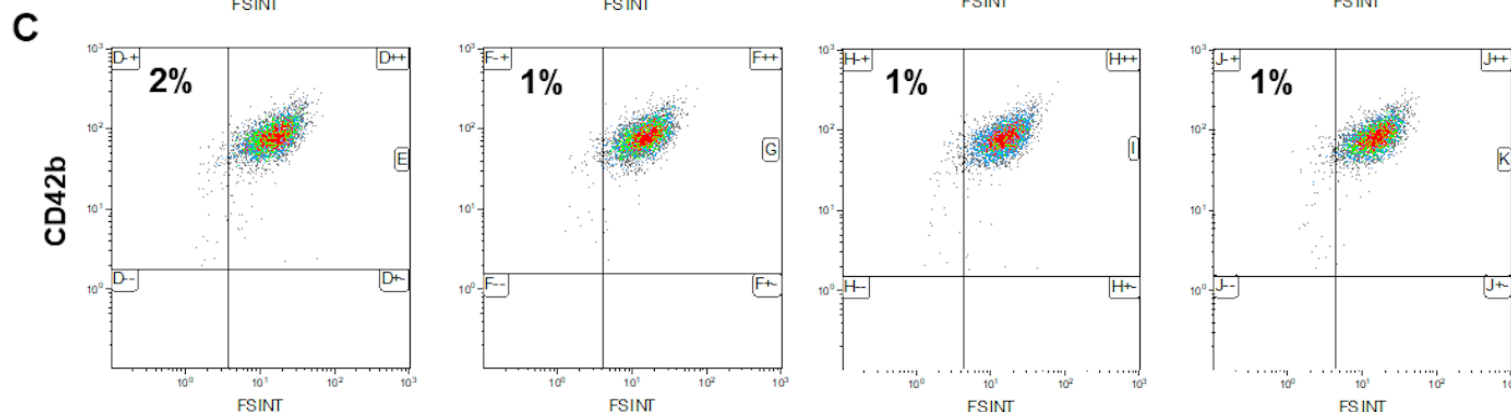
Thrombosis after **AZ vaccine**
without thrombocytopenia

anti-PF4/H negative



Thrombosis after **Pfizer vaccine**
without thrombocytopenia

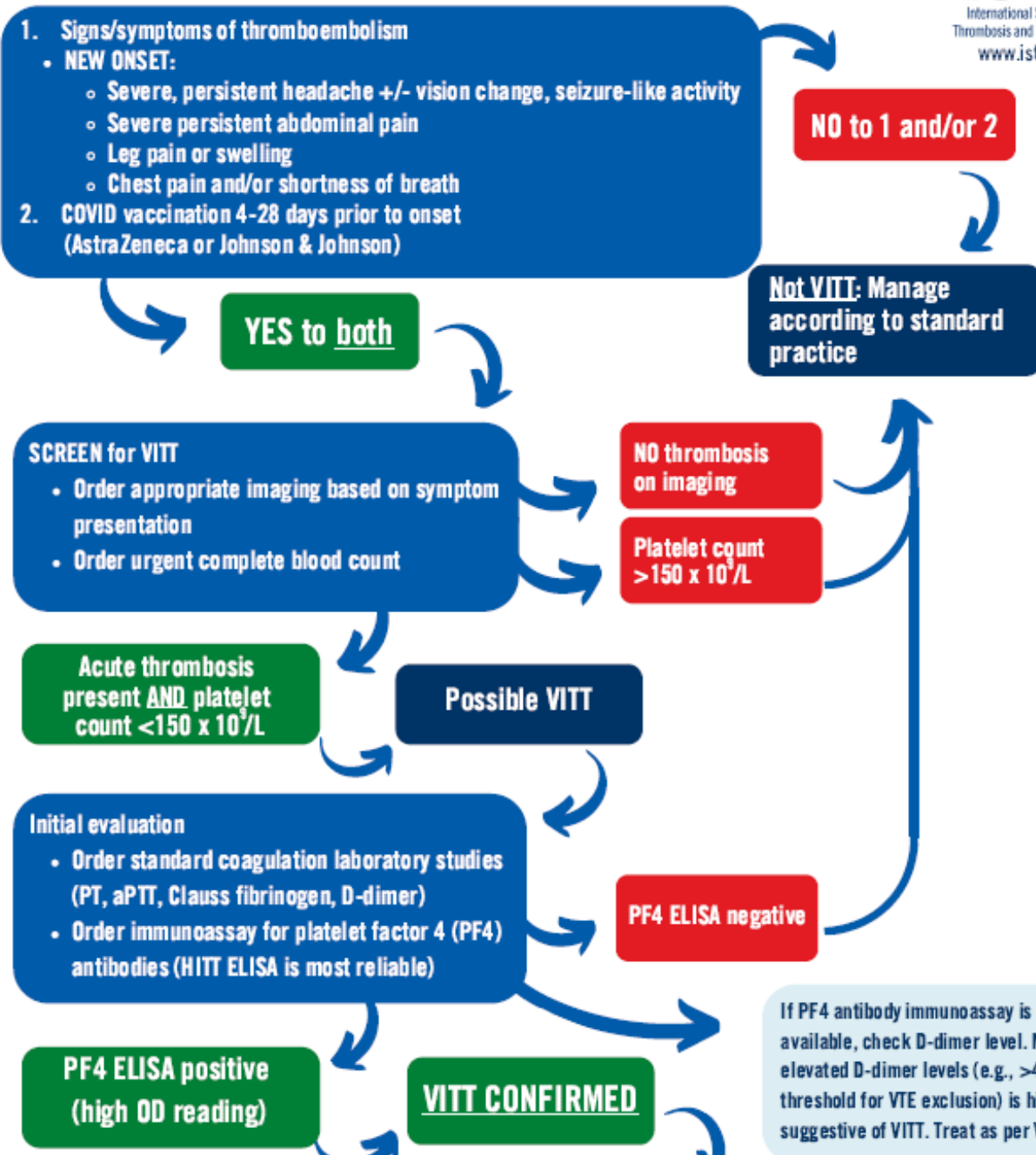
anti-PF4/H negative



Thrombopénie thrombotique post-vaccination

- ✓ Vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia = **VIPIT**
 - ✓ Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia = **VITT**
 - ✓ Thrombotic thrombocytopenic syndrome = **TTS**
-
- ▶ ChAdOx1 nCov-19 (vaxzevria, **Oxford-AstraZeneca**, AZD1222)
 - ▶ Ad26.COV2.S (**Johnson & Johnson/Janssen**)

Thrombopénie ± Thromboses
entre 4 à 28 jours après vaccination
+ présence d'anticorps anti-PF4 (par test ELISA)
(Après la 1^{ère} injection++++)



① Traitement anticoagulant avec molécules non-hépariniques :

- Argatroban +++ (demi-vie courte)
- AOD, fondaparinux (ARIXTRA), danaparoïde sodique (ORGARAN)
- Eviter les AVK

② Pas de transfusion plaquettaire

③ Traitement immuno-modulateur

- IgIV +++
- Corticoïdes ? Echanges plasmatique ?

Thrombopénie thrombotique post-vaccination

ORIGINAL ARTICLE

Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis

Sue Pavord, F.R.C.Path., Marie Scully, M.D., Beverley J. Hunt, M.D.,
William Lester, M.D., Catherine Bagot, M.D., Brian Craven, M.B., B.Ch.,
Alex Rampotas, M.R.C.P., Gareth Ambler, Ph.D., and Mike Makris, M.D.

Parmi 220 cas de VITT au Royaume Uni = **mortalité de 20 % !**

Facteur de mauvais pronostique => plaquettes <30 G/L et saignement intracrânien

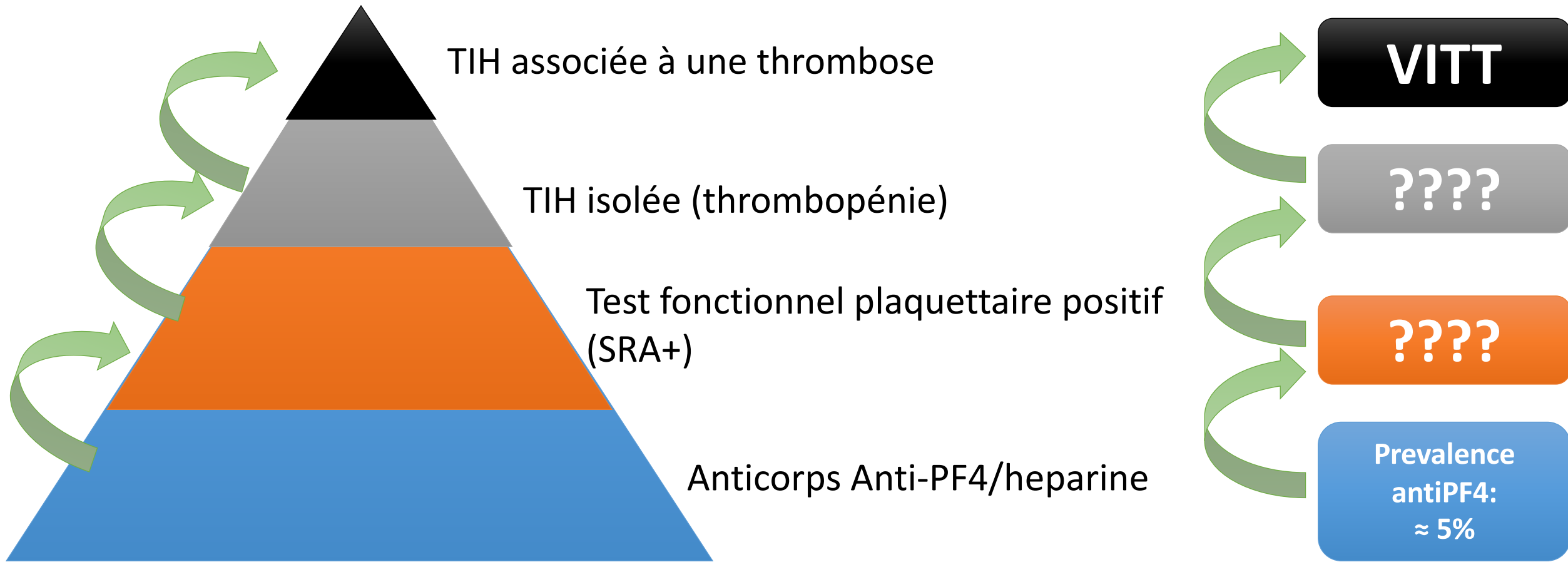
Pas de facteur de prédisposition !

- Pas de thrombophilie et/ou d'antécédent de thrombose
- Pas d'antécédent de maladie auto-immune
- Tout âge mais <55 ans +++

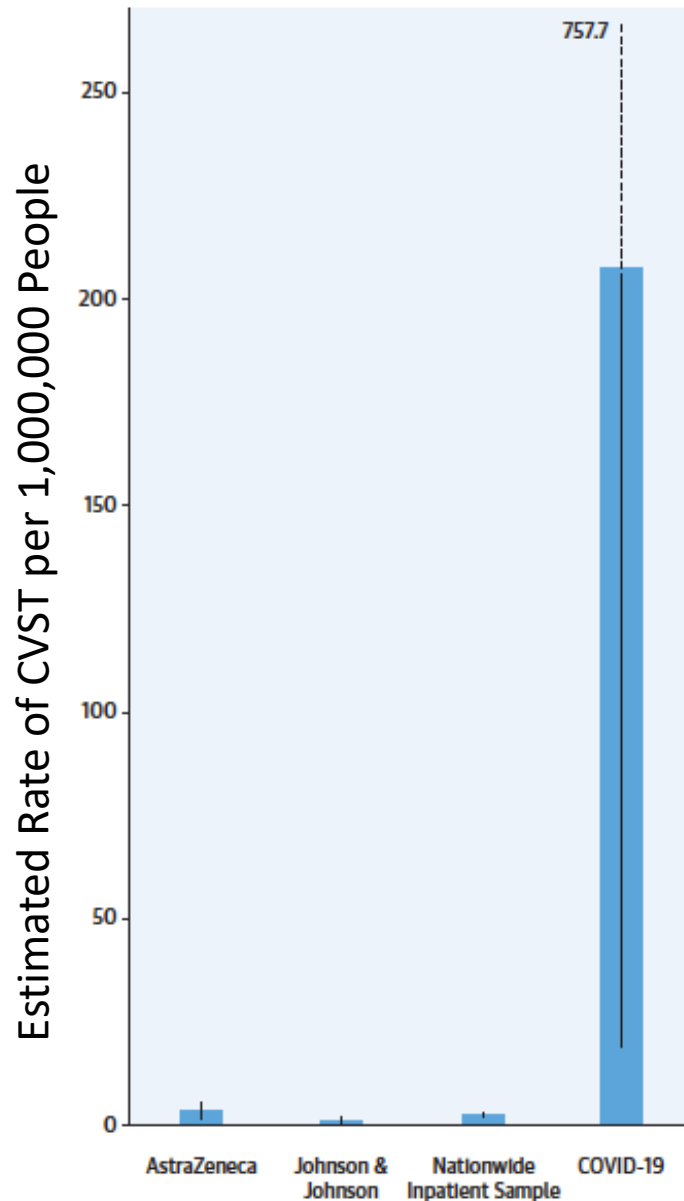
VITT : épidémiologie ?

- ❑ **Estimations publiées d'incidence de VITT : 1/100 000 à 1/50 000 doses (<55 ans) d'AstraZeneca administrées.**
- ❑ **Estimations variant selon les pays,**
 - Norvège et le Danemark signalant les taux les plus élevés : 1/40 000
 - Allemagne $\approx$ 1/76 000
 - Canada, (mai 2021), taux de VITT $\approx$ 1 /55 000
 - Sri Lanka (6 cas) $\approx$ 1/150 000
- **Presque tous les cas signalés sont survenus après la première dose.**
- Peu de cas de VITT signalés avec le vaccin **Johnson & Johnson/Janssen**, difficile de calculer un taux précis, mais incidence semble être $\approx$ 1 / 500 000 doses de vaccin administrées
- **Aucun cas décrit à ce jour avec les vaccins à ARN comme Pfizer, un cas décrit avec Moderna**

Thrombopénie induite à l'héparine (TIH) et VITT : similarités ?



Risque thrombotique associée à la vaccination anti-COVID-19 ?



Study design



Self-controlled case series

Compared **exposed** with **unexposed** periods in the same patient

Population

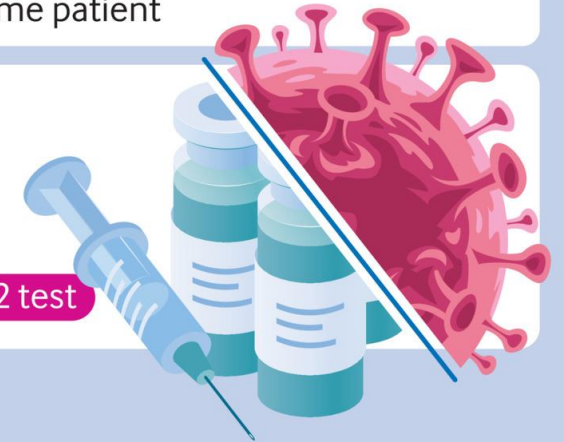
Data from 1 December 2020 to 24 April 2021

29.1 million people vaccinated with first doses in England

19.6 million ChAdOx1 nCoV-19 *

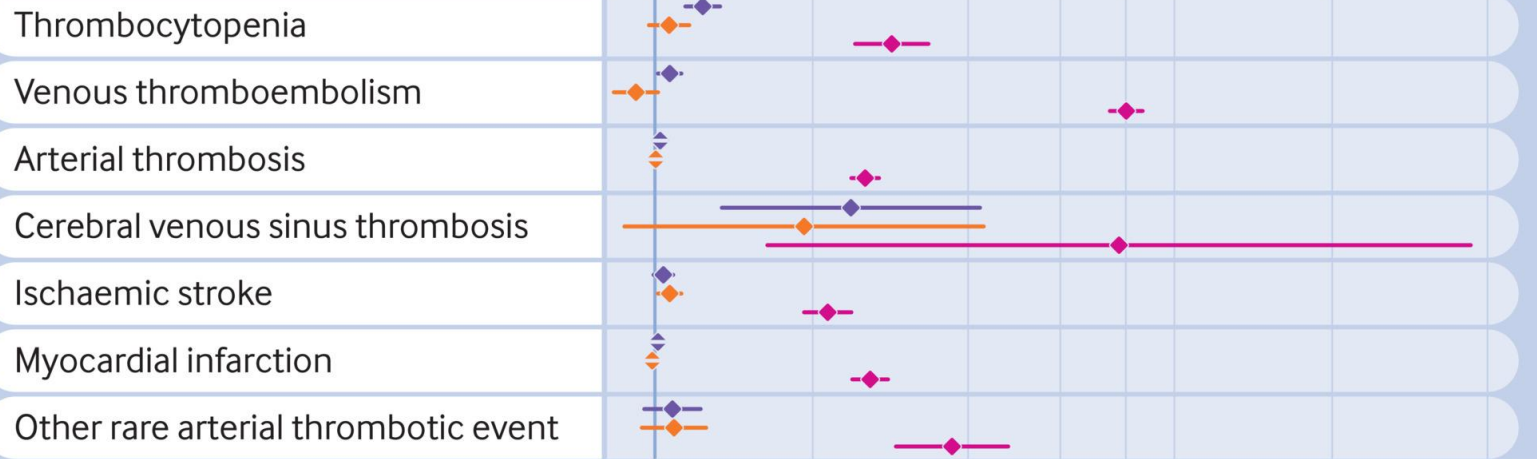
9.5 million BNT162b2 mRNA †

1.8 million had positive SARS-CoV-2 test



Outcomes 8-28 days after exposure

- with ChAdOx1 nCoV-19 vaccine
- with BNT162b2 mRNA vaccine
- with SARS-CoV-2 infection



<https://bit.ly/BMJc19ae>

* Oxford-AstraZeneca

† Pfizer-BioNTech

© 2021 BMJ Publishing group Ltd.

Conclusion and Perspectives

- Rares complications thrombotiques (veineuse ou artérielle) après la vaccination COVID-19
- ➔ **Thrombopénie thrombotique post-vaccination (VITT)** avec adénovirus +++
 - VITT phénomène semblable à la TIH mais sans héparine au préalable ?
 - Pas de terrain prédisposant (âge <55 ans)
 - Phénomène extrêmement rare. Recherche d'anticorps anti-PF4 en ELISA +++
 - Prendre avis en Centre Expert
 - VITT spécifique à la vaccination anti-COVID-19 ?
- Complications thrombotiques associées à la COVID-19 sont largement supérieures ainsi que les complications respiratoires et séquelles à long termes.

Mécénat « collecte crise covid », APHP.CUP

Agence nationale pour la recherche et Fondation de France, SARCODO Study

*Critical Covid-19 France investigateurs,
Société Française de Cardiologie*

*Team SARCODO, Hôpital Cochin
M. FONTENAY, B TERRIER, CM SAMAMA...*

Team SARCODO, Hôpital Européen Georges Pompidou, Inserm 1140

DM SMADJA, JL DIEHL, T MIRALT, O SANCHEZ, B PLANQUETTE, R CHOCRON, L KHIDER, G. GOUDOT, D HELLEY, A PHILIPPE, M. GRUEST, O. BORY, A BEAUVAIS, ZECO F, C GUERIN.

→ Vaccinons-Nous !



Fondation Alain Carpentier



**Hôpital européen
Georges-Pompidou
AP-HP**



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

