

Synthèses du Comité scientifique temporaire « Vaccins Covid et thromboses rares atypiques »

Séance du jeudi 29 avril 2021

Membres présents :

Christian GACHET – Établissement français du sang Grand Est
Yves GRUEL – Hématologie – CHU Tours
Cécile LAVENU-BOMBLED – Biologie médicale – CHU Bicêtre
Bruno LINA – Virologue Hospices Civils de Lyon
Nathalie MASSY – Institut de biologie clinique - CHU Rouen
Marc PALLARDY - Toxicologie fondamentale et clinique – Université Paris Saclay
Jean-Pierre THIERRY – Représentant France Assos Santé (FAS)
Sylvie VAN DER WERF – Virologue – Institut Pasteur
Thierry VIAL – Centre de pharmacovigilance – Hospices civils de Lyon

Représentants institutionnels :

Lise ALTER – Haute autorité de santé
Brigitte AUTRAN – Immunologue – Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale
Élisabeth BOUVET – Haute autorité de santé

Excusés :

Xavier DE LAMBALLERIE – Virologue - Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale
Joseph EMMERICH - Médecine Vasculaire - Cardiologie Hôtel Dieu - Conseiller médical ANSM
Daniel LEVY-BRUHL – Santé publique France

Personnes auditionnées :

Delphine BORGEL – AP-HP Université Paris Saclay
Charlotte CORDONNIER – Neurologie - CHU Lille
Marc MICHEL – CHU Henri Mondor

Participants de l'ANSM :

Caroline SEMAILLE – Directrice générale adjointe
Pierre DEMOLIS – Direction générale
Mehdi BENKEBIL – Directeur adjoint de la surveillance
Matthew BURBANK - Direction des métiers scientifiques
Elodie CHAPEL – Directrice Europe et innovation
Laure DE LIGNIVILLE – Direction des métiers scientifiques
Alessandro EVOLA – Direction de l'information de la communication
Adrien INOUBLI – Direction Europe et innovation
Léo LAMBART – Direction de la surveillance
Gaëlle LOUIN – Direction des métiers scientifiques
Sarah MALBURET-TESTORI – Centre d'Appui aux Situations d'urgence, aux Alertes sanitaires et à la gestion des Risques
Isabelle PARENT DU CHATELET – Direction médicale 2
Béatrice POROKHOV – Direction de la surveillance
Jean-Michel RACE – Direction Europe et innovation
Alain RICHARD – Directeur adjoint des métiers scientifiques
Isabelle SAINTE-MARIE – Directrice adjointe Direction médicale 1
Valérie SALOMON – Directrice des métiers scientifiques
Youssef SHAIME – Direction de la surveillance
Eymeric SUDREAU – Direction de l'information de la communication
Tiphaine VAILLANT – Direction Europe et innovation
Stéphane VIGNOT – Direction Europe et innovation

Déclarations des liens d'intérêts des personnes auditionnées

Mme Charlotte CORDONNIER	Participation à une réunion scientifique internationale sur le thème de la prévention secondaire des infarctus cérébraux suite à la publication des études de phase 3 portant sur le ticagrelor (AstraZeneca) - 3/12/2020
Mme Delphine BORGEL	Aucun lien d'intérêt avec les entreprises fabriquant ou exploitant les vaccins Comirnaty (BioNTech/Pfizer), Covid-19 Vaccine (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca), Ad26.COV2.S (Janssen)
M. Marc MICHEL	Aucun lien d'intérêt avec les entreprises fabriquant ou exploitant les vaccins Comirnaty (BioNTech/Pfizer), Covid-19 Vaccine (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca), Ad26.COV2.S (Janssen)

Est-il possible d'émettre des hypothèses sur un mécanisme déclencheur des thromboses rares atypiques ?

L'hypothèse auto-immune avec un rôle central des anticorps anti facteur plaquettaire 4 (Ac anti-FP4) est à ce jour la plus vraisemblable. Certaines analogies avec les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) sont pertinentes : formation de complexes facteur plaquettaire 4 (FP4)/poly-anions, en particulier en contexte inflammatoire (qui pourrait favoriser la libération de FP4 circulant) pouvant chez certains patients aboutir à la production d'immunoglobuline G (IgG) et produire activation plaquettaire, consommation plaquettaire et thromboses. Le parallèle n'est pas total (localisations particulières des thromboses post-vaccin par exemple) mais la présentation pourrait s'approcher de celle des TIH atypiques. La nature de l'élément stimulant est encore inconnue. Le vecteur adénoviral occupe une place centrale, mais la part d'autres facteurs doit être précisée (rôle de l'inflammation locale et/ou systémique post vaccination notamment). La protéine S virale semble à ce stade hors de cause.

Pouvons-nous alors identifier des populations présentant un risque majoré dans le cadre de la vaccination COVID-19 ? Ce risque serait-il restreint pour ces sujets aux vaccins à plateforme adénovirale ?

Le rôle d'une infection préalable à SARS-CoV 2 semble peu plausible. La piste d'une immunisation préalable contre le facteur plaquettaire 4 (FP4) n'est pas établie à ce jour. S'abstenir de vacciner avec Vaxzevria (AstraZeneca) ou Janssen en cas d'antécédent de TIH ou de syndrome des antiphospholipides répond à une logique théorique à la lumière des hypothèses physiopathologiques mais ne repose sur aucune évidence concrète. Par contre, exclure les antécédents de thrombose ou de pathologies auto-immunes paraît contestable pour le comité.

La notion de limite d'âge est de moins en moins justifiée si on se base sur le risque. C'est surtout le bénéfice attendu qui incite à réserver le vaccin Vaxzevria (AstraZeneca), et Janssen par extension, aux sujets de plus de 55 ans. Ce point sera spécifiquement discuté lors de la 3^e réunion du Comité scientifique temporaire (CST).

A la lumière des hypothèses physiopathologiques, le risque paraît-il équivalent pour les différents vaccins à plateforme adénovirale ? L'injection d'une 2^e dose homologue présenterait-elle un risque spécifique ?

L'expérience croisée entre vaccins plaide pour un rôle particulier des vecteurs adénoviraux et aucun élément ne permet de distinguer s'il existe un risque différent pour les vaccins Vaxzevria (AstraZeneca) ou Janssen. Il n'est de même pas possible d'émettre des hypothèses sur le risque lié à une 2^e injection homologue : le suivi de pharmacovigilance et le partage d'expérience avec les autres Etats sera essentiel.

Quels sont les axes de recherche à privilégier ?

- Etude de prévalence des anticorps anti facteur plaquettaire 4 (Ac anti FP4) en population générale.
- Caractérisation des épitopes cibles des Ac anti FP4 isolés chez les patients, clonage des lymphocytes B et séquençage des immunoglobulines. Un profil hypermuté sera notamment en faveur d'une immunisation préexistante clones lymphocytaires et des immunoglobulines (Ig) produites en recherchant des polymutations). Rôle des anti FP4 pré-existants ?
- Analyse des interactions potentielles entre adénovirus et plaquettes / FP4.
- Développement d'un modèle préclinique, mieux comprendre la nature et le rôle des Ac anti FP4.
- Etude de l'immunisation et de la réponse T de novo contre de nouveaux épitopes anti-FP4 apportés par le vecteur adénoviral combiné avec FP4.
- Etude des facteurs permettant/prédisposant une immunisation de novo contre FP4 après vaccination (rupture de tolérance, rôle de la formation de particules, etc.).