

Orientations sur la prise en charge clinique du syndrome de thrombose-thrombocytopénie (TTS) après la vaccination contre la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)

Orientations provisoires

19 juillet 2021

L'OMS continue à suivre de près la situation et reste attentive à tout changement susceptible d'avoir une incidence sur ces orientations provisoires. Si certains facteurs devaient évoluer, l'OMS publierait une nouvelle mise à jour. Dans le cas contraire, ce document d'orientation provisoire expirera 2 ans après sa date de publication.

© Organisation mondiale de la Santé 2021. Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

WHO reference number: WHO/2019-nCoV/TTS/2021.1

Table des matières

Abréviations et acronymes	iv
Points essentiels	v
Contexte, champ d'application, et justification	1
Définition des cas	1
Incidence	4
Vue d'ensemble	4
Incidence des TVC dans la population générale et chez les patients COVID-19	4
Incidence des TVC observées après l'administration d'un vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénoviral non répliatif	4
Facteurs de risque	5
Physiopathologie	5
Tableau clinique	6
Diagnostic biologique	7
Diagnostic par imagerie	8
Prise en charge clinique des cas	8
Recommandations sur les traitements	10
Recommandations concernant la vaccination, la prévention et les changements de mode de vie chez les patients convalescents après un TTS et dans la population générale	11
Références	11
Remerciements	19
Annexes	21
Annexe 1 : Facteurs de risque de thrombose	21
Annexe 2 : PICO 1 : formulation des décisions fondée sur des données probantes	22
Annexe 3 : PICO 2 : formulation des décisions fondée sur des données probantes	24
Annexe 4 : Tableaux	27
Tableau 1. Incidence cumulée du TTS observé après l'administration d'un vaccin à vecteur adénoviral non répliatif (27 mai 2021)	28
Tableau 2. Syndromes cliniques évocateurs d'une thrombose ou d'une thromboembolie	29
Tableau 3. Tests de laboratoire pour le diagnostic différentiel du TTS	31
Tableau 4. Autres affections qui devraient être incluses dans le diagnostic différentiel de la thrombose/thrombose disséminée et de la thrombocytopenie	32
Tableau 5. Méthodes diagnostiques spécifiques dont les résultats peuvent être compatibles avec ou évocateurs d'une thrombose/thromboembolie	33
Tableau 6. Examens d'exploration optimaux et alternatifs utilisés pour les bilans de TTS et résultats diagnostiques types	34
Tableau 7. Exemples de traitements du TTS par anticoagulants non hépariniques	36
Annexe 5 : Méthodes utilisées pour l'élaboration des lignes directrices	37
Résumé	37
Méthodologie	37
Élaboration des lignes directrices	37
Directives thérapeutiques	39
Formulation des recommandations	40
Examen externe	40
Limites	41
Annexe 6 : Informations supplémentaires sur les méthodes d'examen de la littérature et les résultats	42
Questions PICO retenues pour guider l'examen rapide des données probantes	44
Stratégies de recherche pour les bases de données bibliographiques : PubMed, WHO COVID-19 et Global Index Medicus	45
Diagramme de flux du processus d'identification, de sélection et d'inclusion des études	49
Cadre d'élaboration des tableaux décisionnels fondés sur des données probantes	50
Synthèse des résultats	51
Lacunes possibles de la recherche pour la prise en charge prophylactique future	54
Tableaux des données probantes	55

Abréviations et acronymes

Ad26.COV2-S (vaccin)	Vaccin de Janssen (Johnson & Johnson, J&J) Ad26.COV2-S contre la COVID-19
aTIH	Thrombocytopénie auto-immune induite par l'héparine
ChAdOx-1 (vaccin)	Vaccin d'AstraZeneca ChAdOx-1 contre la COVID-19
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CTPA	Angiographie pulmonaire par tomodensitométrie, aussi appelée angioscanner thoracique
ECG	Électrocardiogramme
ELISA	Titration immunoenzymatique ELISA
EP	Embolie pulmonaire
EtD	Prise de décisions fondée sur des données probantes
GACVS	Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins
GDG	Groupe d'élaboration des lignes directrices
GRADE	En anglais, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (méthode d'évaluation du niveau de certitude/fiabilité des données probantes)
IGIV	Immunoglobulines intraveineuses
IRM	Imagerie à résonance magnétique
IVB	Département Vaccination, vaccins et produits biologiques
MAPI	Manifestation postvaccinale indésirable
MNT	Département Maladies non transmissibles
MSD	Département Santé mentale et usage de substances psychoactives
PCR	Amplification en chaîne par polymérase
PF4	Facteur plaquettaire 4
PICO	Patient/intervention/comparateur/résultat
PRFI	Pays à revenu faible ou intermédiaire
PTI	Purpura thrombopénique immunologique
PTT	Purpura thrombotique thrombocytopénique
QNS	Assurance de la qualité des normes et des critères
RPQ	Réglementation et préqualification
SMR	Ratio standardisé de morbidité
TCA	Temps de céphaline activée
TDM	Tomodensitométrie ou tomographie assistée par ordinateur, aussi appelée scanner
TIH	Thrombocytopénie induite par l'héparine
TTS	Syndrome de thrombose-thrombocytopénie
TVC	Thrombose veineuse cérébrale
TVP	Thrombose veineuse profonde
TVS	Thrombose veineuse splanchnique
UEF	Unités équivalent fibrinogène
WHE	Programme OMS de gestion des situations d'urgence sanitaire

Points essentiels

Contexte	La survenue d'un syndrome de thrombose-thrombocytopénie (TTS) a été signalée chez des personnes ayant été vaccinées avec des vaccins anti-COVID-19 à vecteur adénoviral non répliquatif (vaccin anti-COVID-19 d'AstraZeneca ChAdOx-1 et vaccin anti-COVID-19 de Johnson & Johnson (J&J)/Janssen Ad26.COV2-S).
Champ d'application	Le présent document vise à fournir des orientations provisoires sur l'identification et la prise en charge du syndrome de thrombose-thrombocytopénie (TTS) observé après la vaccination contre la COVID-19.
Définition des cas	Le syndrome de thrombose-thrombocytopénie est défini par la présence d'une thrombose/thromboembolie, généralement de localisation atypique, telle que les sinus veineux cérébraux ou les veines splanchniques, et d'une thrombocytopénie marquée ($<50 \times 10^9/L$) après l'administration d'un vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénoviral non répliquatif. Des cas de thromboses/thromboembolies (c'est-à-dire pulmonaires, thromboses veineuses profondes, artères coronaires ou artères cérébrales) de localisation plus courante ont également été rapportés après l'administration d'un vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénoviral non répliquatif.
Incidence	L'incidence cumulée du TTS observé après l'administration d'un vaccin à vecteur adénoviral non répliquatif varie de 0,5 à 6,8 cas pour 100 000 vaccinés. Les taux d'incidence diffèrent selon le vaccin, l'âge, le sexe, la distribution géographique et l'interprétation de la définition des cas. Le taux observé/attendu est plus élevé en cas de vaccination avec le vaccin ChAdOx-1, chez les femmes et chez les patients âgés de moins de 60 ans. La plupart des cas de TTS ont été signalés dans les 3 à 30 jours suivant l'administration d'un vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénoviral non répliquatif. Les informations provenant des pays à revenu faible ou intermédiaire seront fondamentales pour mieux comprendre l'incidence du TTS, sachant que les vaccins à vecteur adénoviral ont été plus largement utilisés dans ces pays.
Facteurs de risque	Les principaux facteurs de risque de TTS après la vaccination avec des vaccins anti-COVID-19 à vecteur adénoviral sont : l'utilisation de vaccins à vecteur adénoviral non répliquatif et un âge plus jeune. Rien ne prouve actuellement que les facteurs de risque traditionnels de thrombose/thromboembolie augmentent le risque de TTS dans ce contexte.
Physiopathologie	Le TTS a été associé à la présence d'anticorps dirigés contre le facteur plaquettaire 4 (anti-PF4). Il existe des similitudes avec la thrombocytopénie auto-immune induite par l'héparine (aTIH). Le TTS peut être causé par la liaison des anti-PF4 aux plaquettes, qui provoque une activation et une agrégation des plaquettes, une thrombose, une consommation de plaquettes et une thrombocytopénie. Cependant, les mécanismes exacts ne sont toujours pas clairs et doivent faire l'objet d'études plus approfondies.
Tableau clinique	Un TTS doit être recherché chez les patients présentant des maux de tête sévères et inhabituels, des douleurs abdominales avec ou sans vomissements, des difficultés respiratoires d'apparition soudaine, des douleurs thoraciques ou des douleurs dans les membres, en particulier chez les personnes âgées de moins de 60 ans, dans les quatre semaines suivant la vaccination. Les patients présentant une symptomatologie clinique évocatrice doivent rapidement subir des examens pour exclure les événements thrombotiques et la présence d'une thrombocytopénie.
Diagnostic biologique	Les personnes qui présentent une thrombose dans les quatre semaines suivant la vaccination doivent être examinées à la recherche d'une thrombocytopénie, d'une élévation des D-dimères et d'une positivité pour les anticorps anti-PF4. Pour détecter les anticorps anti-PF4, il est préférable d'utiliser un titrage immunoenzymatique ELISA, car les tests immunologiques rapides ne sont pas aussi sensibles que l'ELISA. La présence d'anticorps anti-PF4 chez un patient présentant un événement thrombotique et une thrombocytopénie après une vaccination contre la COVID-19 est

fortement évocatrice d'un TTS. D'autres biomarqueurs peuvent être utiles au diagnostic biologique du TTS, notamment les D-dimères, le fibrinogène, et le frottis sanguin pour confirmer le taux bas de plaquettes et exclure l'agglutination des plaquettes. Pour appliquer la définition de cas, il faudra qu'il n'y ait pas d'autre meilleure explication trouvée pour cette affection.

Imagerie

Des examens d'imagerie appropriés doivent être réalisés dès que possible chez les patients présentant un TTS présumé, en fonction de la localisation anatomique, en particulier chez ceux qui présentent une thrombocytopénie dans les 30 jours suivant la vaccination.

Prise en charge clinique des cas

Il faut conseiller aux personnes vaccinées de consulter immédiatement un médecin si elles présentent des symptômes tels que des maux de tête sévères ou persistants, une vision trouble, un essoufflement, des douleurs thoraciques, un gonflement des jambes, des douleurs abdominales persistantes ou des ecchymoses inhabituelles sur la peau et/ou des pétéchies (petites taches violettes, rouges ou brunes sur la peau) dans les quatre semaines suivant la vaccination, bien que certains cas aient été signalés plus de 30 jours après la vaccination. Une thrombose et une thrombocytopénie doivent être recherchées chez ces patients. Il est indispensable que les personnes ayant reçu un vaccin puissent très facilement signaler ces symptômes, par exemple au moyen de lignes d'assistance téléphonique ou de systèmes de déclaration en ligne ou présents dans les centres de vaccination hospitaliers.

Traitement

L'OMS déconseille l'utilisation d'héparine chez les personnes présentant un TTS dans un contexte de vaccination contre la COVID-19 (*recommandation conditionnelle, très faible niveau de certitude*).

L'OMS recommande de ne pas recourir aux perfusions de plaquettes chez les personnes présentant un TTS dans un contexte de vaccination contre la COVID-19 dans tous les cas, sauf dans les situations d'urgence où une chirurgie est fortement indiquée, la thrombocytopénie est sévère (plaquettes $<50\,000/\mu\text{L}$), et une transfusion de plaquettes est nécessaire pour pouvoir procéder à une intervention chirurgicale en urgence (*recommandation forte, très faible niveau de certitude*).

L'OMS recommande d'utiliser des immunoglobulines intraveineuses (IGIV) et/ou des anticoagulants non hépariniques chez les personnes présentant un TTS après la vaccination contre la COVID-19 (*recommandation forte, très faible niveau de certitude*).

L'OMS n'émet aucune recommandation concernant le traitement par stéroïdes, mais prend note de la généralisation de l'usage des stéroïdes et précise qu'il est probable que des stéroïdes soient classiquement administrés en association avec d'autres traitements.

Contexte, champ d'application, et justification

Depuis mars 2021, des cas de thromboses associées à une thrombocytopénie ont été signalés chez des personnes ayant été vaccinées avec les vaccins anti-COVID-19 ChAdOx1-S d'Oxford-AstraZeneca et Ad26.COV2-S de Johnson & Johnson (J&J) Janssen. L'évaluation de ces cas par des organismes nationaux et internationaux a permis de conclure à l'existence d'un lien de causalité plausible entre ces deux vaccins à vecteur adéroviral et les événements signalés (1-3).

Ce lien de causalité s'appuyait sur plusieurs éléments : l'association temporelle avec la vaccination, une incidence accrue par rapport aux taux de base attendus, pour la thrombose veineuse cérébrale, la présence de thromboses multiples simultanées chez certains patients, la présence d'une thrombocytopénie et d'anticorps anti-facteur plaquettaire 4 (anti-PF4), et un taux de mortalité plus élevé que celui rapporté dans la littérature (1-30).

Le présent document vise à fournir des orientations provisoires sur l'identification et la prise en charge clinique de cet événement indésirable rare, connu sous le nom de syndrome de thrombose-thrombocytopénie (TTS), après une vaccination. On a donné à ce syndrome récemment observé différents noms, notamment thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin (TTIIV), thrombocytopénie immunitaire prothrombotique induite par le vaccin (TIPIV) et thrombocytopénie thrombotique induite par le vaccin (TTIV). **Dans le présent document, on utilisera l'acronyme TTS dans le cadre de la vaccination contre la COVID-19 avec des vaccins anti-COVID-19 à virus adéroviral, sauf indication contraire.**

Les connaissances sur l'apparition d'un TTS après l'administration d'un vaccin anti-COVID-19 à vecteur adéroviral ne cessent d'évoluer. Ce document a pour but de sensibiliser au TTS dans le cadre de la vaccination contre la COVID-19 et d'aider ainsi les prestataires de soins de santé à évaluer et à prendre en charge les cas potentiels de TTS. La population et les prestataires de soins de santé doivent connaître les symptômes d'un possible TTS pour qu'un diagnostic rapide et un traitement précoce puissent être apportés. Les prestataires de soins de santé doivent connaître les tests de diagnostic utiles et savoir quels sont les traitements à administrer et ceux à éviter. Le présent document passe en revue les informations existantes sur l'épidémiologie, les facteurs de risque, l'étiologie, le diagnostic et le protocole de prise en charge clinique du TTS, avec des considérations spécifiques pour les pays à revenu faible ou intermédiaire. Il sera révisé au fur et à mesure de l'émergence de nouvelles preuves scientifiques. Des données détaillées sur la méthodologie utilisée pour l'élaboration des lignes directrices sont disponibles à l'[Annexe 5 : Méthodes utilisées pour l'élaboration des lignes directrices](#). Le syndrome de thrombose-thrombocytopénie est une manifestation postvaccinale indésirable très rare et les avantages de la vaccination contre la COVID-19 l'emportent nettement sur les risques potentiels.

Définition des cas

Une définition de cas provisoire qui pourrait être pratique à utiliser en milieu clinique a été élaborée avec la contribution d'un représentant du groupe de la Brighton Collaboration, afin d'assurer l'harmonisation avec la définition de la Brighton Collaboration pour le TTS (*version 10.16.3, 23 mai 2021*). La présente définition de cas provisoire vise à offrir le meilleur équilibre entre sensibilité et spécificité tout en garantissant son applicabilité dans toutes les configurations de ressources. Elle est basée sur les données probantes existantes et, si nécessaire, pourra être mise à jour lorsque de nouveaux cas et de nouvelles données seront publiés (32).

Il est important de noter qu'il existe une différence entre la prise en charge clinique d'un cas potentiel et la définition de cas. Les algorithmes de prise en charge clinique (voir ci-dessous) cherchent à identifier tous les cas possibles dans le but de proposer les traitements les plus adaptés tout en continuant à confirmer ou à exclure le TTS, et à éviter les traitements potentiellement dangereux. Étant donné que la numération plaquettaire peut évoluer dans le temps et que les résultats de certains examens ne sont pas disponibles instantanément, il faudrait dans l'idéal finaliser la classification des cas une fois que toutes les données disponibles et existantes auront été analysées. Les examens doivent être renouvelés si les symptômes ne disparaissent pas.

La définition du TTS repose sur la présence d'une thrombose combinée à une thrombocytopénie d'apparition récente ([Tableau 1](#)). Trois niveaux de certitude sont proposés, en fonction du siège anatomique de la thrombose, de la sévérité de la thrombocytopénie et des résultats des analyses de laboratoire ([Tableau 2](#)). Les thromboses les plus fréquentes dans la population générale sont la thrombose veineuse des membres, la thrombose d'une artère/d'une veine pulmonaire, la thrombose d'une artère cérébrale ou la thrombose d'une artère myocardique. Cependant, dans le cas du TTS, les thromboses ont été observées principalement dans les veines cérébrales ou splanchniques. Des thromboses de plusieurs organes ont également été observées, mais

moins fréquemment. Au vu de ces observations, le terme de thrombose « de localisation atypique (ou inhabituelle) » est utilisé pour décrire les thromboses dans le cadre du TTS.

La classification par l'OMS du TTS observé après l'administration d'un vaccin anti-COVID-19 est basée sur le niveau de certitude (**Tableau 2**). Elle comprend trois critères obligatoires (A, B et C), C définissant le niveau de certitude basé sur la combinaison de critères majeurs et mineurs présentés dans le **Tableau 1** :

- A. Vaccination contre la COVID-19 dans les 30 derniers jours.
- B. Aucune autre explication trouvée pour cette affection (autrement dit, pas d'exposition à l'héparine au cours des 100 jours précédents).
- C. Association d'une thrombose et d'une thrombocytopénie.

Tableau 1 : Critères majeurs et mineurs définis pour la thrombocytopénie, les événements thrombotiques et les analyses biologiques.

Classification	Critères majeurs	Critères mineurs
Thrombose	<p>Diagnostic CONFIRMÉ de thrombose posé sur les signes observés en imagerie, chirurgie et anatomopathologie, compatibles avec une thrombose/thromboembolie de localisation atypique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • veines cérébrales OU • veines splanchniques OU • multisite (plusieurs organes touchés) 	<p>Diagnostic CONFIRMÉ de thrombose posé sur les signes observés en imagerie, chirurgie et anatomopathologie, compatibles avec une thrombose/thromboembolie de localisation typique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • artères/veines pulmonaires OU • veines des membres OU • artères coronaires OU • artères cérébrales OU • autres artères/veines <p>OU</p> <p>Thrombose ÉVOQUÉE devant des résultats d'imagerie ou de laboratoire venant l'étayer, évocateurs, mais sans caractère définitif, d'une thrombose/thromboembolie à n'importe quel endroit</p> <p>OU</p> <p>Thrombose ÉVOQUÉE devant des syndromes cliniques spécifiques compatibles avec un événement thrombotique ou thromboembolique à n'importe quel endroit</p>
Thrombocytopénie	<p>Numération plaquettaire : <50 x 10⁹/L ET Frottis sanguin périphérique de confirmation montrant une diminution des plaquettes ET Aucun signe d'agglutination des plaquettes</p>	<p>Numération plaquettaire : >50 x 10⁹/L - <150 x 10⁹/L</p> <p>OU</p> <p>Diminution >50 % par rapport à la numération plaquettaire de base</p>
Biologie (sauf pour thrombocytopénie)	<p>Test positif pour la présence d'anticorps anti-facteur plaquettaire 4 (par ELISA) ou test fonctionnel des plaquettes (à savoir, test de libération de sérotonine)</p>	<p>D-dimères >4000 µg/L en unités équivalent fibrinogène (UEF)</p>

Tableau 2. La classification OMS du TTS observé après l'administration d'un vaccin anti-COVID-19 est basée sur le niveau de certitude.

Classification	Niveau 1 (Cas confirmé)		Niveau 2 (Cas probable)		Niveau 3 (Cas possible)
	Majeur / Mineur	Majeur	Mineur	Majeur	Mineur
Thrombose	Majeur / Mineur	Majeur	Mineur	Majeur	Mineur
Thrombocytopénie	Majeur / Mineur	Majeur	Majeur	Mineur	Mineur
Biologie (Sauf pour thrombocytopénie)	Majeur	Mineur	Mineur	Mineur	Mineur / Pas de biologie

Les cas pour lesquels les examens sont incomplets ou pour lesquels il existe d'autres explications possibles doivent être classés comme des cas possibles de TTS jusqu'à ce que l'on dispose de preuves plus concluantes. Des informations complémentaires sur ces critères de diagnostic, notamment les modalités d'imagerie, les signes chirurgicaux et anatomopathologiques et les manifestations cliniques du TTS, sont présentées plus loin en détail.

Le diagnostic clinique du TTS est résumé sur la [Figure 1](#).

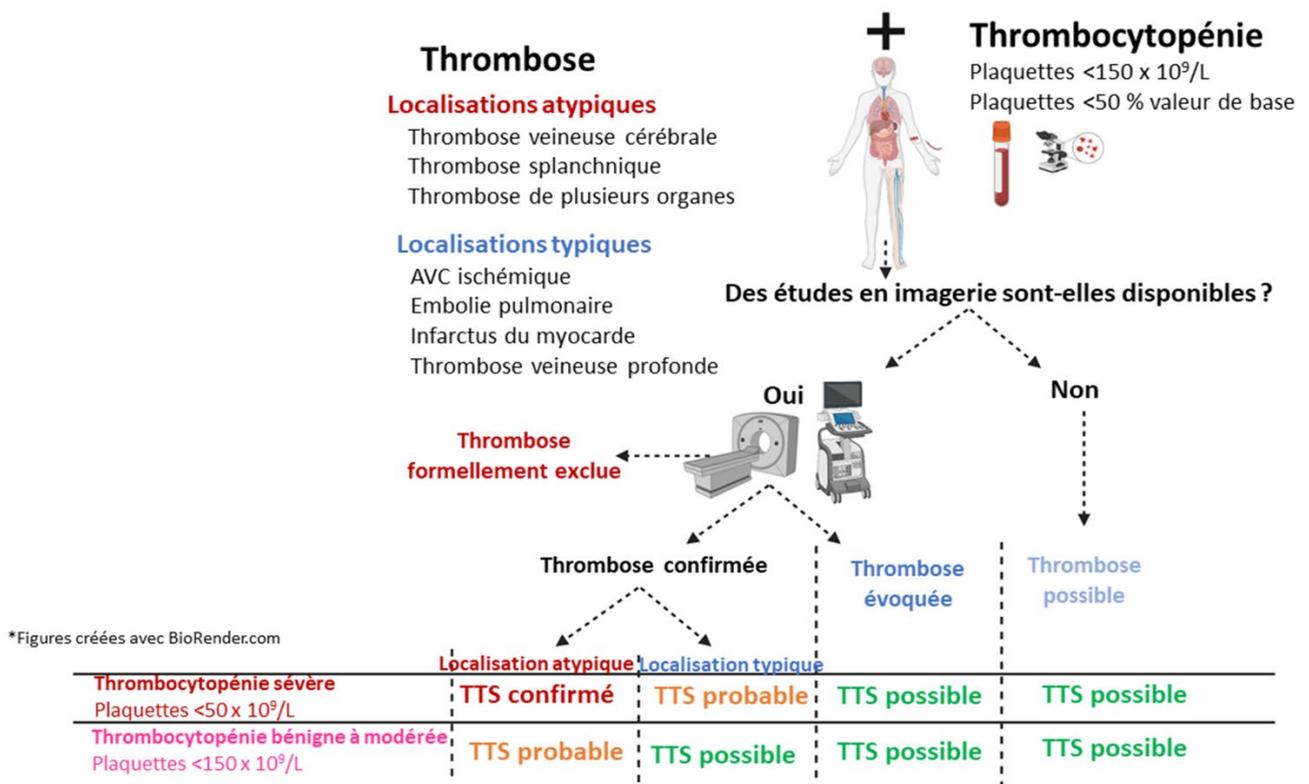


Figure 1 : Algorithme de diagnostic clinique du syndrome de thrombose-thrombocytopénie

Figure créée avec BioRender.com

Incidence

Vue d'ensemble

L'épidémiologie du TTS est un domaine qui évolue rapidement, dont l'interprétation nécessite une attention toute particulière. L'incidence peut être influencée par le profil des patients dans chaque pays et par les vaccins spécifiques utilisés. Le risque peut dépendre de l'âge, du sexe ou d'autres facteurs. Le niveau de sensibilisation du public peut également influencer sur l'issue clinique, car les patients qui se présentent à la consultation plus tôt peuvent recevoir un traitement plus rapidement, ce qui fait baisser la morbidité/mortalité. Dans la plupart des études et des rapports officiels, les taux de cas observés proviennent de déclarations spontanées ; il s'agit donc de taux de notification plutôt que de taux de cas réels, qui peuvent alors être sous-estimés s'il y a sous-notification. En outre, l'épidémiologie des événements thrombotiques de siège inhabituel, tels que la thrombose splanchnique, n'est pas bien connue dans la population générale, si bien que le surrisque peut être difficile à estimer. De plus, il faut connaître précisément le dénominateur, c'est-à-dire le nombre de personnes vaccinées dans les différentes tranches d'âge et par sexe. Une étude ayant analysé les taux de base de TTS dans huit pays a relevé une hétérogénéité importante des taux à l'échelle de la population ; cette hétérogénéité donne à penser que les estimations pour un pays ou une région doivent être interprétées avec prudence, du fait d'une erreur systématique associée aux bases de données utilisées pour estimer les taux témoins (33-35).

L'incidence du TTS peut être estimée à l'aide de l'incidence cumulée brute pour 100 000 personnes ou à l'aide du rapport de morbidité standardisé (SMR), également connu sous le nom d'analyse observé/attendu, qui analyse le rapport entre le nombre de cas observés dans la population et le nombre de cas qui seraient attendus d'après l'incidence de base, avec un intervalle de confiance (IC) de 95 % (1-3).

Incidence des TVC dans la population générale et chez les patients COVID-19

Selon les estimations, l'incidence des TVC dans la population générale est comprise entre 1,2 et 2,0 cas/100 000 personnes/an (36). Dans une étude nationale réalisée aux États-Unis d'Amérique entre 2006 et 2016, l'incidence variait selon le sexe (plus fréquente chez les femmes), l'âge (plus fréquente entre 18 et 44 ans) et la race (plus fréquente chez les Afro-Américains > Caucasiens > Asiatiques). Il a été rapporté que l'incidence de la thromboembolie veineuse est presque 70 % moins fréquente dans les populations d'Asie du Sud-Est que dans celles d'origine européenne (36).

Les complications thrombotiques sont fréquentes chez les patients présentant une infection en cours ou récente par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) (37). La survenue d'une thrombocytopénie (<150 000 plaquettes/ μ L) a été signalée chez environ 15 % des patients COVID-19 atteints de TVC. Selon les estimations, le risque relatif de présenter une TVC, pour les patients atteints de COVID-19 par rapport à ceux non atteints, est au moins 14 fois plus élevé. L'incidence des TVC chez les patients COVID-19 a été analysée dans le cadre d'une étude collectant des données en temps réel à partir de dossiers médicaux électroniques entre le 24 mars 2020 et le 1^{er} mars 2021. Parmi les 667 551 patients COVID-19 à risque, il y a eu 42 cas de TVC et parmi les 65 796 480 patients sans COVID-19, il y a eu 1022 cas (rapport 0,0001 vs. 0,000002, OR : 41,0 ; IC à 95 % : 30,1-55,8), avec un taux de mortalité plus élevé dans le groupe COVID-19 (11,9 % vs. 2,8 %, OR : 4,6 ; IC à 95% : 1,3-13,0) (35). Une thrombocytopénie peut également être constatée chez les patients infectés par le virus de la COVID-19, y compris chez les patients présentant des complications thrombotiques, mais elle est généralement plus légère que la thrombocytopénie rapportée chez les patients atteints de TTS (37). La présence d'une infection en cours par le SARS-CoV-2 a été écartée dans la plupart des cas de TTS signalés à ce jour (1-30).

Incidence des TVC observées après l'administration d'un vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénoviral non répliquatif

[Le Tableau 1 à l'annexe 4](#) regroupe les données probantes existantes issues des études ayant évalué l'incidence du TTS observé après l'administration d'un vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénoviral non répliquatif au 27 mai 2021 (18, 39, 41-48). Un rapport de l'Agence européenne des médicaments (EMA), publié le 8 avril 2021, évaluant le nombre de cas signalés dans les États Membres de l'Espace économique européen et au Royaume-Uni jusqu'au 22 mars 2021, en utilisant les bases de données de l'Italie (Agenzia Regionale di Sanità, ARS) et de l'Espagne (Fondation pour la promotion de la santé et de la recherche biomédicale de la région de Valence, FISABIO) comme comparateurs, a rapporté un taux global observé/attendu de 7,73 (IC à 95 % : 5,3-10,8) pour 100 000 personnes sur 14 jours (7). Une étude en population menée au Danemark et en Norvège chez des patients ayant reçu la première dose du vaccin ChAdOx-1, du 9 février 2021 au 11 mars

2021, a rapporté une incidence observée/attendue de 20,25 (IC à 95 % : 8,14-41,73) cas dans les 28 jours suivant la vaccination, et un excès de 2,5 (IC à 95 % : 0,9-5,2) cas de TVC pour 100 000 vaccinations sur 28 jours. Le taux observé/attendu d'événements thromboemboliques veineux était de 1,97 (IC à 95 % : 1,5-2,54) avec 11 (IC à 95 % : 5,6-17,0) événements en excès pour 100 000 doses (38).

L'incidence des TVC observées après l'administration d'un vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénoviral non répliquatif est par ailleurs proportionnellement plus élevée chez les femmes (bien que cela puisse être dû à la vaccination de groupes prioritaires qui ont pu inclure davantage de femmes) et chez les patients âgés de moins de 60 ans (1, 2). Dans une étude allemande, l'incidence des événements cérébrovasculaires pour 100 000 personnes-années après vaccination par le ChAdOx1-S s'est révélée plus élevée chez les femmes (29,4 ; IC à 95 % : 19,8-42,0) que chez les hommes (6,2 ; IC à 95 % : 1,3-18,0) dans un délai d'un mois après la vaccination (18). L'âge médian était de 40 ans, peu de cas étant survenus chez des patients âgés de plus de 60 ans. Cette étude a rapporté un taux de TVC de 20,52 (IC à 95 % : 5,59-52,5) pour 100 000 personnes-années chez les femmes âgées de plus de 60 ans, mais pas chez les hommes âgés de plus de 60 ans (18). Le rapport de l'EMA sur l'évaluation des signaux détectés, publié le 8 avril 2021, a fait état d'une augmentation du SMR pour les TVC en l'espace de 14 jours, chez les patients ayant reçu le vaccin anti-COVID-19 ChAdOx1-S, par rapport au taux de base, en particulier chez les patients âgés de 18 à 60 ans présentant ou non une thrombocytopenie. L'association avec une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou d'autres événements emboliques et thrombotiques était peu concluante à ce moment-là.

La plupart des cas de TTS ont été signalés après la première dose de ChAdOx-1, mais les données sont encore insuffisantes pour déterminer si le risque de TTS diffère entre la première et la deuxième dose, car il y a eu sensiblement moins de deuxièmes doses de vaccin ChAdOx-1 administrées. Le vaccin Ad26.COVS-2 est administré en une seule dose. Les premiers rapports sur les données concernant le vaccin Ad26.COVS-2 proviennent des États-Unis d'Amérique. Le Center for Disease Control and Prevention a signalé 28 cas confirmés de TTS parmi 8 739 657 personnes vaccinées, au 12 mai 2021, une fréquence qui semble moins élevée que pour le ChAdOx1-S ; le taux le plus élevé était de 12,4 cas par million de doses pour les femmes âgées de 30 à 39 ans (39). Au moment de la publication de ces orientations provisoires, aucun cas de TTS n'a été signalé après la vaccination avec d'autres vaccins anti-COVID-19 à vecteur adénoviral ou des vaccins anti-COVID-19 à ARNm (40). Il est également important de reconnaître que, même si des événements thrombotiques thrombocytopeniques ont été signalés après la vaccination avec les deux vaccins à vecteur adénoviral, les autres vaccins utilisant un adénovirus comme vecteur doivent également faire l'objet d'une surveillance attentive, car l'absence de cas de TTS pourrait être la conséquence d'une sous-notification, étant donné l'absence de systèmes de pharmacovigilance bien établis dans certains pays. Une surveillance active à l'échelle nationale pourrait être envisagée en plus des systèmes de surveillance passive.

Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque de TTS sont l'âge (41-48) et le type de vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénoviral non répliquatif, avec un risque majoré pour ChAdOx1-s par rapport à Ad26.COVS-2 (1-30). À ce jour, rien ne permet d'affirmer qu'il existe un risque accru de TTS lié au vaccin ou un tableau clinique plus sévère chez les patients présentant des facteurs de risque thrombotiques préexistants. La fréquence des facteurs de risque thrombotique dans le TTS (environ 30 %) ne semble pas différer de la fréquence des facteurs de risque thrombotique rapportée (37-84 %) chez les patients présentant des événements thrombotiques non liés à la vaccination (49-58). Cependant, s'agissant des thromboses, la présence de causes supplémentaires doit être évaluée en fonction des normes de soins locales, afin de s'assurer que les patients sont traités de manière appropriée, chaque fois que cela est nécessaire, en particulier pour les thromboses de localisation typique, comme la thrombose veineuse profonde (TVP) ou l'embolie pulmonaire (EP). La liste des facteurs de risque de thrombose est disponible à l'[annexe 1](#).

Physiopathologie

On pense que l'étiologie du TTS repose sur un processus à médiation immunitaire (59). La présence d'anticorps anti-PF4, la relation temporelle avec la vaccination, l'apparition clinique des symptômes et la présence de thromboses multiples appuient cette hypothèse. Comme il existe plusieurs similitudes avec la thrombocytopenie auto-immune induite par l'héparine (aTIH), on pense que la physiopathologie du TTS est similaire à celle de l'aTIH. Ainsi, comme pour l'aTIH, le TTS pourrait être causé par la liaison d'anticorps anti-PF4 à un polyanion inconnu (ou encore à décrire), qui entraîne alors un changement conformationnel des

anticorps anti-PF4 mettant à jour un nouvel épitope antigénique, et conduisant au développement d'anticorps IgG dirigés contre ce néocomplexe d'anticorps anti-PF4-polyanion (4-6, 10, 59-64). Le PF4-polyanion lié aux anticorps anti-PF4 se lie ensuite aux récepteurs Fc gamma des plaquettes, réticulant ainsi les plaquettes, ce qui entraîne leur activation et leur agrégation. Il en résulte une consommation de plaquettes et une thrombocytopénie ainsi que la production de microparticules et la génération de thrombine, qui contribuent au développement de la thrombose (59-69). Il existe des similitudes visibles aux plans clinique et biologique entre le TTS et l'aTIIH, mais on ne sait pas encore expliquer les localisations atypiques (veines intracrâniennes ou splanchniques) de ce syndrome. Certains des cas rapportés présentaient une numération plaquettaire normale mais un test positif pour les anticorps anti-PF4/un test fonctionnel des plaquettes anormal, ou un tableau clinique très évocateur mais une recherche d'anticorps anti-PF4 négative (1-30). On ne sait toujours pas si les cas sans thrombocytopénie sont des variantes du même syndrome ou s'ils sont dus à une cause différente. La technique employée pour les tests de laboratoire et le moment où ceux-ci sont réalisés peuvent expliquer en partie les résultats négatifs. (69–74)

Tableau clinique

Les éléments les plus spécifiques du TTS sont l'**apparition retardée** après la vaccination et une **plus grande sévérité** (1-30). La plupart des événements indésirables et des symptômes postvaccinaux surviennent dans les 72 premières heures et ont tendance à disparaître spontanément, tandis que le TTS lié au vaccin se manifeste généralement après qu'ils ont disparu. Le délai médian d'apparition des symptômes après la vaccination est de 8-9 jours (variant entre 1 et 37 jours). Au 27 mai 2021, une seule des 21 séries de cas a fait mention de cas survenus dans les 72 premières heures (18). L'apparition dans les 72 premières heures a été décrite pour 4 des 62 cas qui avaient tous reçu le vaccin ChAdOx-1 dans cette étude (18), tandis que les 165 autres cas rapportés jusqu'alors étaient tous apparus dans les 3 à 25 jours, selon les données disponibles, avec un cas apparu après le 30^e jour, rapporté le 37^e jour (1-30). On peut s'attendre à ce que les cas apparaissent dans les 30 jours suivant la vaccination, soit le temps d'élimination estimé des anticorps. Par conséquent, tout cas de thrombose et de thrombocytopénie concomitante dans les 30 jours suivant l'administration d'un vaccin à vecteur adénoviral doit être pris en charge comme un cas potentiel de TTS, avec une surveillance de la numération plaquettaire. Toutefois, les cas survenant dans un délai compris entre 30 et 100 jours devront également être surveillés de près.

Le TTS est associé à un profil de thrombose plus sévère, avec une plus grande extension des thrombi (caillots sanguins) et une fréquence plus élevée d'hémorragies intracrâniennes concomitantes dans le cas de la TVC. Les taux de mortalité (20-25 %) sont deux à trois fois plus élevés que les taux d'événements thrombotiques non liés au vaccin, mais il peut y avoir un biais de notification significatif et les raisons de ces résultats doivent encore être clarifiées. De plus, l'utilisation d'anticoagulants à base d'héparine pourrait avoir influencé l'issue clinique des premiers cas à avoir été rapportés. Il est important de noter que les manifestations cliniques des thromboses dans le cas du TTS **peuvent être similaires** à celles des événements thrombotiques dans la population générale (75-82).

[Le Tableau 2 à l'annexe 4](#) résume le tableau clinique des localisations les plus couramment observées pour les thromboses dans le cas du TTS. Il faut absolument savoir reconnaître les signes et symptômes possibles, mais l'évaluation clinique n'est ni sensible ni spécifique, de sorte qu'un indice de suspicion élevé s'applique aux patients à risque de TTS. Comme les manifestations cliniques du TTS ne sont pas spécifiques et peuvent être associées à d'autres problèmes de santé, les médecins doivent être informés de la possibilité de survenue d'un TTS chez les patients ayant reçu un vaccin anti-COVID-19.

1. Thrombose veineuse cérébrale

La localisation du TTS lié au vaccin la plus souvent rapportée est la thrombose des sinus veineux cérébraux, ou thrombose veineuse cérébrale (TVC). Le symptôme le plus fréquent de la TVC est la céphalée (50 %), le plus souvent sévère, qui s'accompagne généralement d'autres signes ou symptômes ([Tableau 2 à l'annexe 4, Figure 2](#)). La TVC liée au vaccin s'accompagne d'une fréquence accrue d'hémorragies intracrâniennes (environ 40 % des patients) et d'un taux de mortalité plus élevé que la TVC non liée au vaccin. Le taux de mortalité due à la TVC chez les patients atteints de COVID-19 est similaire au taux observé chez les patients atteints de TTS lié au vaccin. Cependant, la thrombocytopénie est moins fréquente dans la TVC liée à la COVID-19 et, lorsqu'elle est présente, elle tend à être moins marquée (entre 100 000 et 150 000 plaquettes par μ L).

2. Thrombose veineuse splanchnique

La deuxième cause la plus fréquente de TTS est la thrombose des veines splanchniques, ou thrombose veineuse splanchnique (TVS), touchant notamment les veines porte, mésentérique supérieure et/ou splénique ; elle est signalée chez environ 30 % des cas. Les symptômes de la TVS seraient similaires dans le TTS lié au vaccin et dans le TTS lié à une autre étiologie, le symptôme le plus fréquent étant la douleur abdominale.

3. Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire

Des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) ont été décrites chez des cas rapportés de patients présentant un TTS après l'administration d'un vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénoviral. Les manifestations cliniques de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire ne sont pas spécifiques, et les symptômes observés peuvent aussi bien être le fait d'une TVP ou d'une EP que d'autres diagnostics. Par conséquent, des outils de prédiction clinique, tels que le score de Wells pour l'EP et la TVP, qui prend en compte les signes et symptômes de TVP/EP, les facteurs de risque et la possibilité d'un autre diagnostic, ont été élaborés et validés. Les patients considérés comme « probables » sur la base de ces scores de prédiction doivent subir des examens complémentaires avec les techniques d'imagerie appropriées pour confirmer ou exclure une TVP ou une EP.

4. Thromboses multisites

Environ 20 à 25 % des patients souffrant d'un TTS lié au vaccin présentent des thromboses de plusieurs organes, ce qui nécessite un examen clinique approfondi et des examens appropriés, si nécessaire.

Diagnostic biologique

1. Numération plaquettaire

Un hémogramme (formule sanguine complète) doit être effectué pour tous les patients. La thrombocytopénie se caractérise par une numération plaquettaire $<150\,000/\mu\text{L}$ ou diminuée de 50% par rapport à une numération plaquettaire antérieure récente, si celle-ci est connue. Dans la plupart des cas rapportés, le nadir plaquettaire était $<50\,000$ plaquettes/ μL , avec une valeur médiane autour de 25 000 plaquettes/ μL (83-88).

Quelques-uns des cas rapportés présentaient une numération plaquettaire normale mais ils étaient positifs pour les anticorps anti-PF4, ce qui ne s'expliquait pas par une autre cause de thrombose. Si la numération plaquettaire est normale, un hémogramme de suivi doit être refait quotidiennement, car il se peut que le patient en soit aux premiers stades du TTS. Dans les cas non concluants, une augmentation des valeurs des D-dimères peut être également évocatrice et d'autres paramètres biologiques peuvent être utiles (1-30).

2. Film/frottis sanguin

Un frottis de sang périphérique doit être effectué pour exclure une pseudo thrombocytopénie, causée par une agglutination des plaquettes. La présence de schistocytes (globules rouges fragmentés) a été signalée dans un cas de TTS (6).

3. D-dimères

Une valeur de D-dimères égale à quatre fois la limite supérieure de la fourchette normale (c'est-à-dire généralement $>4000\ \mu\text{g/L}$ UEF (unités équivalents fibrinogène)) est également très évocatrice, et une valeur comprise entre 2000 et 4000 $\mu\text{g/L}$ UEF peut aussi faire évoquer un TTS (3-6).

4. Anticorps dirigés contre le facteur plaquettaire 4

La présence d'anticorps anti-PF4, en l'absence d'héparinothérapie, est hautement spécifique du TTS (4-6). Cependant, la sensibilité du test est influencée par le type de technique utilisée (idéalement basée sur l'ELISA, car les tests immunologiques rapides ne sont ni sensibles ni spécifiques et ne devraient pas être utilisés, dans la mesure du possible) et par le moment de l'analyse. Le test ELISA servant à détecter les anticorps anti-PF4 doit être réalisé sur un échantillon prélevé avant l'administration d'un traitement par immunoglobulines intraveineuses (IGIV), car les IGIV peuvent interférer avec les résultats.

5. Fibrinogène

Les concentrations de fibrinogène ont tendance à augmenter dans le TTS, mais lorsque les concentrations sanguines de fibrinogène diminuent ou restent faibles ($<1,5\ \text{g/L}$), cela doit être considéré comme un signe d'aggravation du TTS.

6. Autres paramètres de la coagulation : temps de prothrombine, temps de céphaline activée

Le temps de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activée (TCA) doivent être mesurés chaque fois que possible, dans le cadre d'un diagnostic différentiel pour d'autres troubles de la coagulation, comme la CIVD.

7. Tests de détection du SARS-CoV-2

Un test d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) en temps réel du SARS-CoV-2 sur un échantillon d'écouvillon nasopharyngé doit être effectué pour tous les patients présentant un TTS présumé et le résultat doit être présenté au moment de la notification. Une recherche d'anticorps sériques doit également être envisagée pour évaluer une éventuelle exposition antérieure au SARS-CoV-2.

[Le Tableau 3 à l'annexe 4](#) résume le diagnostic biologique différentiel entre le TTS, le purpura thrombopénique immunologique (PTI), le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et la CIVD. Les patients présentant une thrombocytopénie isolée et une absence persistante de thrombose peuvent avoir un PTI postvaccinal et non un TTS. D'autres entités qui devraient être incluses dans le diagnostic différentiel de la thrombose/thrombose disséminée et de la thrombocytopénie sont énumérées dans le [Tableau 4 à l'annexe 4](#).

Diagnostic par imagerie

L'imagerie et le bilan clinique pour la recherche de thromboses doivent se fonder sur la symptomatologie et la localisation. Le [Tableau 5 à l'annexe 4](#) résume les modalités diagnostiques spécifiques permettant d'orienter vers un diagnostic confirmé de thrombose ou de thromboembolie, et les modalités diagnostiques qui peuvent venir étayer un tel diagnostic, mais sans être définitivement concluantes (89-98).

Le [Tableau 6 à l'annexe 4](#) résume les signes radiologiques typiques et spécifiques et les modalités d'imagerie optimales et/ou alternatives qui peuvent être utiles pour le diagnostic du TTS. Le concept d'optimum repose sur la sensibilité, la spécificité et la disponibilité. En cas de suspicion d'une thrombose veineuse cérébrale, des études en imagerie doivent être réalisées rapidement, non seulement pour confirmer/appuyer le diagnostic, mais aussi pour exclure la présence d'atteintes intracrâniennes susceptibles d'augmenter le risque de complications ou de nécessiter un traitement neurochirurgical en urgence. Il importe d'avoir ces éléments à l'esprit face à des patients présentant des modifications du fond de l'œil, une diminution de l'état de conscience, des convulsions ou des signes/symptômes neurologiques focaux.

Prise en charge clinique des cas

Les patients présentant un TTS présumé dans les 30 jours suivant la vaccination doivent être adressés en urgence à un service d'urgence hospitalier ou un service de soins d'urgence en vue d'une évaluation. La prise en charge des patients présumés atteints de TTS peut tirer profit d'une évaluation multidisciplinaire, lorsqu'elle est disponible, incluant des cliniciens des services d'hématologie, de neurologie, de neurochirurgie, de radiologie, de soins intensifs, de médecine interne et des services d'urgence. Les patients doivent impérativement être hospitalisés et, dans la mesure du possible, transférés dans un hôpital de soins tertiaires équipé de tous les services et équipements afférents énumérés ci-dessus (83, 84, 99-102).

L'évaluation clinique des patients doit inclure la présence des signes et symptômes de thrombose. La TVC peut se manifester par des maux de tête, des troubles visuels, des convulsions, une altération de l'état mental, une diminution de l'état de conscience, des symptômes neurologiques focaux et/ou des vomissements ; la thrombose splanchnique peut se manifester par des douleurs abdominales, des nausées, des diarrhées/constipation, de la fièvre, une anorexie, des douleurs dorsales ou des saignements gastro-intestinaux ; la thrombose veineuse profonde se manifeste par un gonflement, une douleur ou une sensibilité des membres, une rougeur et une distension des veines ; l'embolie pulmonaire peut se manifester par une dyspnée, une douleur thoracique, des difficultés à effectuer un exercice physique, une hémoptysie, une syncope ou des palpitations ; l'infarctus du myocarde peut se manifester par une douleur dans la poitrine ou le bras gauche, un essoufflement ou une cyanose ; et l'accident vasculaire cérébral ischémique peut se manifester par des symptômes neurologiques focaux d'apparition soudaine (pour de plus amples informations, veuillez consulter le [Tableau 2 à l'annexe 4](#)). Dans les milieux où l'incidence et la transmission de la COVID-19 sont élevées, les patients devraient être soumis à un test de dépistage de la COVID-19 et, dans la mesure du possible, à un examen du fond de l'œil à la recherche d'un œdème papillaire. Des examens d'imagerie devraient être demandés en fonction des indices cliniques de suspicion et ne devraient pas attendre le résultat de la PCR ou du fond d'œil. Les différentes options diagnostiques, notamment les examens optimaux et les examens à utiliser en alternative, sont décrites dans le [Tableau 6 à l'annexe 4](#). Les patients doivent être surveillés de près, car la survenue d'une nouvelle thrombose ne peut être exclue ; des thromboses multiples ont été signalées chez 20-25 % des patients

Si une thrombose veineuse ou artérielle est diagnostiquée ou suspectée et qu'elle a une relation temporelle avec l'administration d'un vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénoviral, un bilan biologique doit être demandé comme indiqué ci-dessus, avec au moins un **hémogramme** (formule sanguine complète) et, si possible, un dosage des D-dimères. Si l'indice de suspicion de TTS reste élevé chez un patient qui présente une numération plaquettaire normale, la **numération plaquettaire doit être recontrôlée au moins une fois par jour**. Il est possible d'effectuer d'autres tests de laboratoire, parmi lesquels le frottis de sang périphérique, le dosage des D-dimères, la mesure de la concentration de fibrinogène, d'autres paramètres de coagulation et la recherche de la présence d'anticorps anti-PF4. Le diagnostic différentiel de thrombose, basé sur les résultats de laboratoire, est décrit dans le **Tableau 3** à l'annexe 4.

Il est important de bien penser que les patients présentant un taux élevé de D-dimères et un nombre de plaquettes continuellement bas, ou des anomalies biologiques propres à un organe (telles qu'une augmentation des enzymes hépatiques) peuvent être atteints d'une thrombose subtile ou paucisymptomatique.

Il est indispensable que les personnes ayant reçu un vaccin puissent très facilement signaler ces symptômes, par exemple au moyen de lignes d'assistance téléphonique ou de systèmes de déclaration en ligne ou présents dans les centres de vaccination hospitaliers.

Les **Figures 2 et 3** récapitulent le bilan clinique des patients.

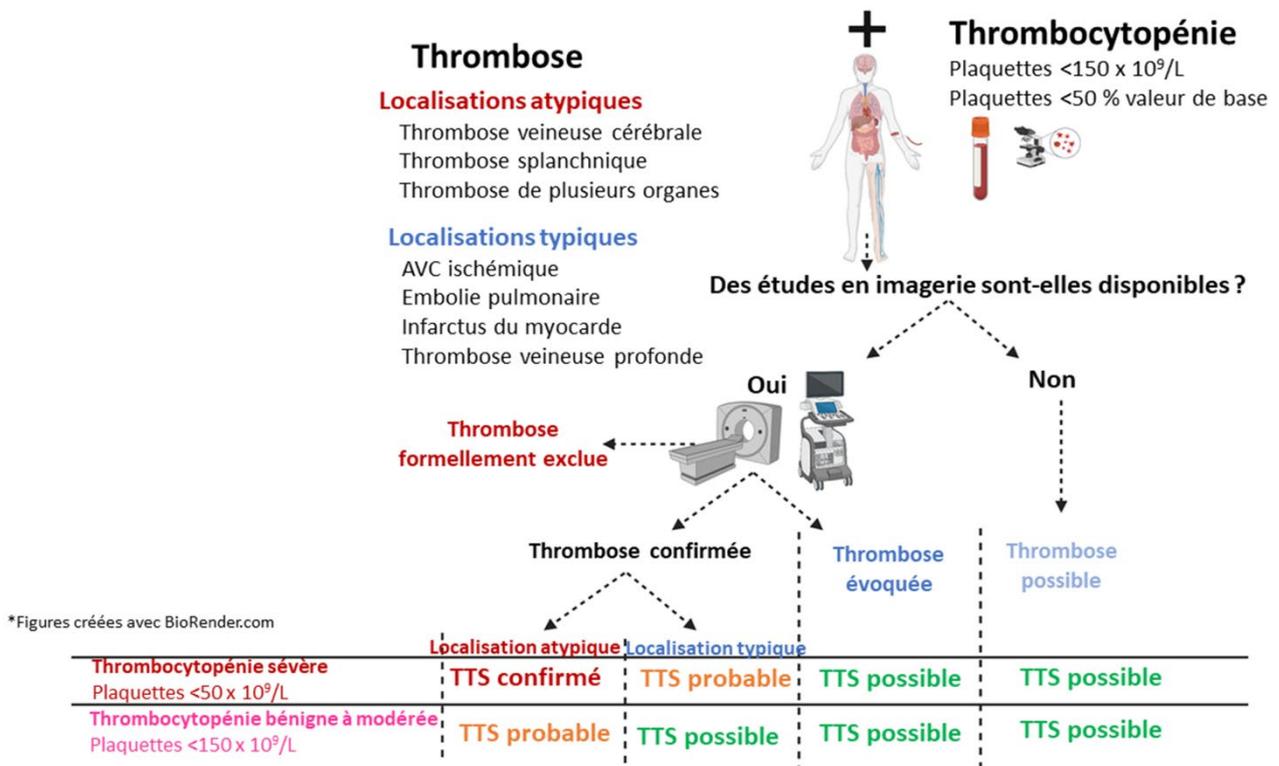
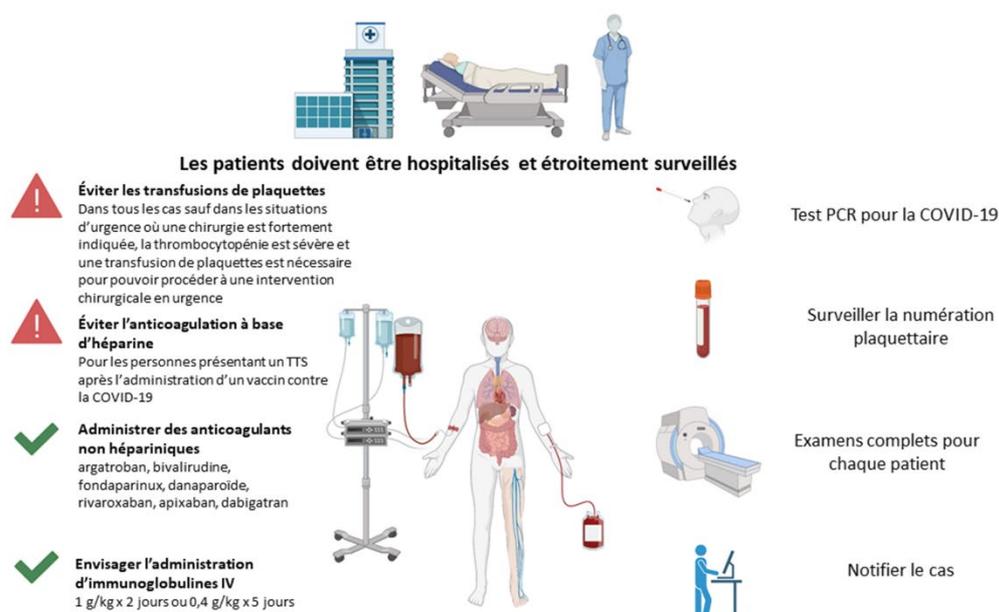


Figure 2 : Bilan clinique chez les patients présentant des signes cliniques et des symptômes évocateurs d'une thrombose dans les 30 jours suivant l'administration d'un vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénoviral

Figure créée avec BioRender.com



*Figures créées avec BioRender.com

Figure 3 : Prise en charge clinique des patients présentant un TTS lié à la vaccination confirmé, probable ou possible

Figure créée avec BioRender.com

Recommandations sur les traitements

Des détails plus complets sur les méthodes utilisées pour l'évaluation des données probantes et la formulation de ces recommandations se trouvent à l'[annexe 2](#) et à l'[annexe 3](#). La [Synthèse des résultats](#) et les [Tableaux des données probantes](#) sont consultables pour obtenir des détails complets sur les données utilisées pour formuler les présentes recommandations.

Recommandation 1 : L'OMS déconseille l'utilisation d'héparine chez les personnes présentant un TTS après l'administration d'un vaccin anti-COVID-19 (*recommandation conditionnelle, très faible niveau de certitude*)

Recommandation 2 : L'OMS recommande de ne pas recourir aux perfusions de plaquettes chez les personnes présentant un TTS après l'administration d'un vaccin anti-COVID-19 dans tous les cas, sauf dans les situations d'urgence où une chirurgie est fortement indiquée, la thrombocytopénie est sévère, et une transfusion de plaquettes est nécessaire pour pouvoir procéder à une intervention chirurgicale en urgence (*recommandation forte, très faible niveau de certitude*).

L'OMS recommande d'utiliser des immunoglobulines intraveineuses et/ou des anticoagulants non hépariniques chez les personnes présentant un TTS après l'administration d'un vaccin anti-COVID-19 (*recommandation forte, très faible niveau de certitude*).

Des détails plus complets sur le processus décisionnel fondé sur des données probantes sont disponibles à l'[annexe 6](#).

Le Tableau 7 à l'annexe 4 donne des exemples d'anticoagulants non hépariniques tirés des lignes directrices et des recommandations nationales relatives à la prise en charge du TTS qui sont disponibles à ce jour (103 - 150). Une évaluation GRADE des cas existants a été réalisée sur la base des informations disponibles avec ces options. Une évaluation GRADE de chaque option thérapeutique individuelle n'a pas pu être effectuée pour le moment en raison du nombre insuffisant de cas pour chaque option. L'évaluation GRADE des options

thérapeutiques sera possible dans les futures versions de ces orientations au fur et à mesure que l'expérience acquise partout dans le monde sur la prise en charge des cas de TTS augmentera.

Le GDG n'a pas formulé de jugement concernant le traitement par stéroïdes, mais a constaté la généralisation de l'usage des stéroïdes et précisé qu'il est probable que des stéroïdes soient classiquement administrés en association avec d'autres traitements.

Recommandations concernant la vaccination, la prévention et les changements de mode de vie chez les patients convalescents après un TTS et dans la population générale

Aucune étude fournissant des informations sur la vaccination, la prophylaxie et le mode de vie post-guérison des patients ayant présenté un TTS postvaccinal n'a été identifiée. Les éléments importants à considérer sont notamment les suivants :

1. Future vaccination

Les patients ayant présenté un TTS après l'administration d'un vaccin à vecteur adénoviral non répliquatif ne devraient pas recevoir la deuxième dose de ce vaccin afin d'éviter d'être exposés à nouveau à l'antigène qui a provoqué le syndrome.

2. Médicaments prophylactiques possibles pour prévenir les événements thrombotiques ou thrombopéniques ou autres mesures prophylactiques

Bien qu'aucune étude n'ait encore évalué l'utilisation de médicaments prophylactiques chez les patients ayant présenté un TTS postvaccinal, il existe quelques études sur l'utilisation à long terme de médicaments antithrombotiques pour prévenir le TTS chez les patients convalescents de la COVID-19. Il n'existe actuellement aucune indication ni ligne directrice concernant les traitements prophylactiques, y compris l'anticoagulation ou antiagrégation prophylactique chez les patients présentant d'autres facteurs de risque de thrombose.

3. Médicaments contre-indiqués

L'utilisation d'anticoagulants à base d'héparine n'est pas recommandée chez les patients présentant un TTS présumé. Il n'existe pas de preuves suffisantes pour contre-indiquer d'autres médicaments ayant été associés au syndrome de thrombocytopenie immunitaire.

4. Contre-indication aux vaccins anti-COVID-19 à vecteur adénoviral

Les vaccins anti-COVID-19 à vecteur adénoviral et les autres vaccins à vecteur adénoviral doivent être évités chez les patients ayant des antécédents de thrombose induite par l'héparine ou de thromboses veineuses et artérielles importantes accompagnées d'une thrombocytopenie.

Références

1. European Medicines Agency. 29 March 2021 update. COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca AB. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-29-march-2021_en.pdf, accessed 22 April 2021.
2. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. 20 April 2021. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>, accessed 30 April 2021.
3. European Medicines Agency. 14 April 2021 update. COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca AB. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-april-2021_en.pdf, accessed 22 April 2021.
4. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2202-2211.
5. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2092-2101.
6. Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood* 2021: blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.

7. European Medicines Agency. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) (Other viral vaccines). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant_en.pdf, accessed 30 May 2021.
8. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
9. D'Agostino V, Caranci F, Negro A, Piscitelli V, Tuccillo B, Fasano F, et al. A rare case of cerebral venous thrombosis and disseminated intravascular coagulation temporally associated to the COVID-19 vaccine administration. *J Pers Med.* 2021;11(4):285
10. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
11. Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. *J Clin Med.* 2021;10(8):1599.
12. Castelli GP, Pognani C, Sozzi C, Franchini M, Vivona L. Cerebral venous sinus thrombosis associated with thrombocytopenia post-vaccination for COVID-19. *Crit Care.* 2021;25(1):137.
13. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COVS.2 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1964-1965.
14. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
15. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-56.
16. Yocum A, Simon EL. Thrombotic thrombocytopenic purpura after Ad26.COV2-S vaccination. *Am J Emerg Med.* 2021:S0735-6757(21)00376-4. doi: 10.1016/j.ajem.2021.05.001.
17. Jamme M, Mosnino E, Hayon J, Franchineau G. Fatal cerebral venous sinus thrombosis after COVID-19 vaccination. *Intensive Care Med.* 2021:1–2. doi: 10.1007/s00134-021-06425-y.
18. Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
19. Bjørnstad-Tuveng TH, Rudjord A, Anker P. Fatal cerebral haemorrhage after COVID-19 vaccine. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2021;141. 10.4045/tidsskr.21.0312.
20. Blauenfeldt RA, Kristensen SR, Ernstsens SL, Kristensen CCH, Simonsen CZ, Hvas AM. Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1771-1775.
21. Porres-Aguilar M, Lazo-Langner A, Panduro A, Uribe M. COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: An emerging cause of splanchnic vein thrombosis. *Ann Hepatol.* 2021;23:100356. doi: 10.1016/j.aohep.2021.100356.
22. Hocking J, Chunilal SD, Chen V, Brighton T, Nguyen J, Tan J, et al. The first known ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia in Australia. Preprint. *Med J Austral* Available at: <https://www.mja.com.au/journal/2021/first-known-chadox1-ncov-19-vaccine-induced-thrombotic-thrombocytopenia-australia>, accessed 17 May 2021.
23. Chatterjee S, Ojha UK, Vardhan B, Tiwari A. Myocardial infarction after COVID-19 vaccination-casual or causal? *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(3):1055–1056.
24. McCrae KR. Thrombotic thrombocytopenia due to SARS-CoV-2 vaccination. *Cleve Clin J Med.* 2021. doi: 10.3949/ccjm.88a.ccc078.
25. Colarossi G, Schnöring H, Trivellas A, Betsch M, Hatam N, Eschweiler J, et al. Prognostic factors for patients with heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review. *Int J Clin Pharm.* 2020;43(3):449-460.
26. Borhani Haghighi A, Edgell RC, Cruz-Flores S, Feen E, Piriyyawat P, Vora N, et al. Mortality of cerebral venous-sinus thrombosis in a large national sample. *Stroke.* 2012 Jan;43(1):262-264.
27. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004 Mar;35(3):664-670.
28. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet.* 2020;395(10240):1845-1854.

29. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10249):467-478.
30. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;396(10249):479-488.
31. GRADE Handbook Available at: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.ged5uqebmir9>, accessed 30 May 2021.
32. Brighton Collaboration. Interim case definition of thrombosis with thrombocytopenia syndrome. Available at: <https://brightoncollaboration.us/thrombosis-with-thrombocytopenia-syndrome-interim-case-definition/>, accessed 22 April 2021.
33. Burn E, Li X, Kotska K, Stewart HM, Reich C, Seager S, et al. Background rates of five thrombosis with thrombocytopenia syndromes of special interest for COVID-19 vaccine safety surveillance: incidence between 2017 and 2019 and patient profiles from 20.6 million people in six European countries. medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.12.21257083>. Version May 14, 2021.
34. Li X, Ostropelets A, Makadia R, Shaoibi A, Rao G, Sena AG, et al. Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.25.21254315>; version posted April 17, 2021
35. Smadja DM, Yue QY, Chocron R, Sanchez O, Lillo-Le Louet A. Vaccination against COVID-19: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from VigiBase. *Eur Respir J*. 2021:2100956. doi: 10.1183/13993003.00956-2021.
36. Otite FO, Patel S, Sharma R, Khandwala P, Desai D, Latorre JG, et al. Trends in incidence and epidemiologic characteristics of cerebral venous thrombosis in the United States. *Neurology*. 2020 Oct 20;95(16):e2200-e2213.
37. Thakur KT, Tamborska A, Wood GK, McNeill E, Roh D, Akpan IJ, et al. Clinical review of cerebral venous thrombosis in the context of COVID-19 vaccinations: Evaluation, management, and scientific questions. *J Neurol Sci*. 2021;427:117532.
38. Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Hallas J, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ*. 2021;373:n1114.
39. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
40. Pawlowski C, Rincon-Hekking J, Awasthi S, Pandey V, Lenehan P, Venkatakrishnan AJ, et al. Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is not significantly linked to COVID-19 vaccines or non-COVID vaccines in a large multi-state US health system. medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.20.21255806>. Version April 23, 2021.
41. Spanish Agency of Medicine and Healthcare products. Pharmacovigilance report, published on 9 April 2021. Available at: <https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/boletines-de-la-aemps/boletin-mensual-de-farmacovigilancia/>, accessed 22 April 2021.
42. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting. Updated 27 May 2021. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting#contents>, accessed 30 May 2021.
43. Chan BTB, Bobos P, Odutayo A, Pai M. Meta-analysis of risk of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia following ChAdOx1-S recombinant vaccine. medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.04.21256613>. version posted May 8, 2021.
44. Shay DK, Gee J, Su JR, Myers TR, Marquez P, Liu R, et al. Safety Monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine - United States, March-April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(18):680-684.
45. MacNeil JR, Su JR, Broder KR, Guh AY, Gargano JW, Wallace M, et al. Updated recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine after reports of thrombosis with thrombocytopenia syndrome among vaccine recipients - United States, April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(17):651-656.
46. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers) emergency use authorization (EUA) of the JANSSEN COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://www.fda.gov/media/146304/download>, accessed 15 May 2021.
47. Australian Government, Department of Health. ATAGI update following weekly COVID-19 meeting – 23 June 2021. Available at: <https://www.health.gov.au/news/atagi-update-following-weekly-covid-19-meeting-23-june-2021>, accessed 2 July 2021.

48. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine – summary of yellow card reporting. First published on 5 February 2021, Updated on 10 June 2021. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/992984/20210610_Coronavirus_vaccine_-_summary_of_Yellow_Card_reporting.pdf, accessed 16 June 2021).
49. Valeriani E, Riva N, Di Nisio M, Ageno W. Splanchnic vein thrombosis: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:449-461.
50. Qi X, De Stefano V, Senzolo M, Xu H, Mancuso A. Splanchnic vein thrombosis: etiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:506136.
51. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2001;344(17):1286-1292.
52. De Stefano V, Qi X, Betti S, Rossi E. Splanchnic vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms: molecular-driven diagnosis and long-term treatment. *Thromb Haemost.* 2016;115(2):240-249.
53. Ramrakhiani N, Sharma DK, Dubey R, Gupta P, Sharma A, Sharma KK. Clinical profile, risk factors and outcomes in patients with cerebral venous sinus thrombosis: a study from Western India. *J Assoc Physicians India.* 2019;67(9):49-53.
54. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004;35(3):664-670.
55. Kalita J, Misra UK, Singh RK. Do the risk factors determine the severity and outcome of cerebral venous sinus thrombosis? *Transl Stroke Res.* 2018;9(6):575-581.
56. Pan L, Ding J, Ya J, Zhou D, Hu Y, Fan C, et al. Risk factors and predictors of outcomes in 243 Chinese patients with cerebral venous sinus thrombosis: A retrospective analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;183:105384.
57. McBane RD 2nd, Tafur A, Wysokinski WE. Acquired and congenital risk factors associated with cerebral venous sinus thrombosis. *Thromb Res.* 2010;126(2):81-87.
58. Saadatnia M, Fatehi F, Basiri K, Mousavi SA, Mehr GK. Cerebral venous sinus thrombosis risk factors. *Int J Stroke.* 2009;4(2):111-123.
59. Greinacher A, Selleng K, Wesche J, Handtke S, Palankar R, Aurich K, et al. Towards understanding ChAdOx1 nCov-19 vaccine immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). Preprint. Research Square. 10.21203/rs.3.rs-440461/v1. Posted 20 April 2021.
60. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1883-1884.
61. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2017;15(11):2099-2114.
62. Hofherr SE, Mok H, Gushiken FC, Lopez JA, Barry MA. Polyethylene glycol modification of adenovirus reduces platelet activation, endothelial cell activation, and thrombocytopenia. *Hum Gene Ther.* 2007;18(9):837-838.
63. Cichon G, Schmidt HH, Benhidjeb T, Löser P, Ziemer S, Haas R, et al. Intravenous administration of recombinant adenoviruses causes thrombocytopenia, anemia and erythroblastosis in rabbits. *J Gene Med.* 1999;1(5):360-371.
64. Schnell MA, Zhang Y, Tazelaar J, Gao GP, Yu QC, Qian R, et al. Activation of innate immunity in nonhuman primates following intraportal administration of adenoviral vectors. *Mol Ther.* 2001;3(5 Pt 1):708-722.
65. Wolins N, Lozier J, Eggerman TL, Jones E, Aguilar-Córdova E, Vostal JG. Intravenous administration of replication-incompetent adenovirus to rhesus monkeys induces thrombocytopenia by increasing in vivo platelet clearance. *Br J Haematol.* 2003;123(5):903-905.
66. Varnavski AN, Calcedo R, Bove M, Gao G, Wilson JM. Evaluation of toxicity from high-dose systemic administration of recombinant adenovirus vector in vector-naive and pre-immunized mice. *Gene Ther.* 2005;12(5):427-436.
67. AbdelMassih A, Hozaien R, El Shershaby M, Kamel A, Ismail HA, Fouda R. Is the heparin-induced thrombocytopenia-like syndrome associated with ChAdOx vaccine related to the vaccine itself or to an autoimmune reaction to severe acute respiratory syndrome 2 coronavirus: insights and implications from previous reports in infected cases? *New Microbes New Infect.* 2021;41:100884.
68. Smith CW, Kardeby C, Di Y, Lowe GC, Lester WA, Watson SP. Platelet activation by vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) patient serum is blocked by COX, P2Y₁₂ and kinase inhibitors. medRxiv. Doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.24.21255655>. Version posted April 27, 2021.
69. Kadkhoda K. Post-adenoviral-based COVID-19 vaccines thrombosis: A proposed mechanism. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1831-1832.
70. Parums DV. Editorial: SARS-CoV-2 mRNA Vaccines and the possible mechanism of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Med Sci Monit.* 2021;27:e932899.
71. von Hundelshausen P, Lorenz R, Siess W, Weber C. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): targeting pathomechanisms with bruton tyrosine kinase inhibitors. *Thromb Haemost.* 2021. doi: 10.1055/a-1481-3039.

72. Xie C, Vincent L, Chadwick A, Peschl H. COVID-19 vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia. *Eur Heart J*. 2021;ehab237. doi: 10.1093/eurheartj/ehab237.
73. Elalamy I, Gerotziakas G, Alamowitch S, Laroche JP, van Dreden P, Ageno W, et al. SARS-CoV-2 vaccine and thrombosis: an expert consensus on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2021. doi: 10.1055/a-1499-0119.
74. Mattioli AV, Bonetti L, Zennaro M, Ambrosio G, Mattioli G. Heparin/PF4 antibodies formation after heparin treatment: temporal aspects and long-term follow-up. *Am Heart J*. 2009;157(3):589-595.
75. Kiliç T, Akakin A. Anatomy of cerebral veins and sinuses. *Front Neurol Neurosci*. 2008;23:4-15.
76. Singh RJ, Saini J, Varadharajan S, Kulkarni GB, Veerendrakumar M. Headache in cerebral venous sinus thrombosis revisited: Exploring the role of vascular congestion and cortical vein thrombosis. *Cephalalgia*. 2018;38(3):503-510.
77. Wasay M, Kojan S, Dai AI, Bobustuc G, Sheikh Z. Headache in cerebral venous thrombosis: incidence, pattern and location in 200 consecutive patients. *J Headache Pain* 2010;11(2):137-139.
78. García-Azorín D, Monje MHG, González-García N, Guerrero ÁL, Porta-Etessam J. Presence of red flags in patients with cerebral venous sinus thrombosis admitted to the emergency department because of headache: A STROBE compliant cohort-study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(29):e20900.
79. Mehta A, Danesh J, Kuruvilla D. Cerebral venous thrombosis headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(7):47.
80. Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(9):555-565.
81. Bayas A, Menacher M, Christ M, Behrens L, Rank A, Naumann M. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet*. 2021;397(10285):e11. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00872-2.
82. Greinacher A, Farnet B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost*. 2005;94(1):132-5.
83. Avendaño-Solá C, Cámara R, Castellanos M, Ezpeleta D, García-Azorín D, Martínez CI, et al. Diagnostic and treatment recommendations from the FACME ad-hoc expert working group on the management of cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19 vaccination. *Neurologia*. 2021 doi: 10.1016/j.nrl.2021.05.001.
84. Thakur KT, Tamborska A, Wood GK, McNeill E, Roh D, Akpan IJ. Clinical review of cerebral venous thrombosis in the context of COVID-19 vaccinations: Evaluation, management, and scientific questions. *J Neurol Sci*. 2021;427:117532. doi: 10.1016/j.jns.2021.117532.
85. Sørvoll IH, Horvei KD, Ernsten SL, Laegreid IJ, Lund S, Grønli RH, et al. An observational study to identify the prevalence of thrombocytopenia and anti-PF4/polyanion antibodies in Norwegian health care workers after COVID-19 vaccination. *J Thromb Haemost*. 2021;19(7):1813-1818.
86. Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM, McKenzie SE, Choi P, Althaus K, et al. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost*. 2021;19(6):1585-1588.
87. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, et al. Diagnosis and management of vaccine-related thrombosis following AstraZeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021;41(3):184-189.
88. Platten S, Bartlett A, MacCallum P, Makris M, McDonald V, Singh D, et al. Evaluation of laboratory assays for anti-Platelet Factor 4 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *J Thromb Haemost*. 2021. doi: 10.1111/jth.15362.
89. Linn J, Pfefferkorn T, Ivanicova K, Müller-Schunk S, Hartz S, Wiesmann M, et al. Noncontrast CT in deep cerebral venous thrombosis and sinus thrombosis: comparison of its diagnostic value for both entities. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(4):728-735.
90. Buyck PJ, Zuurbier SM, Garcia-Esperon C, Barboza MA, Costa P, Escudero I, et al. Diagnostic accuracy of noncontrast CT imaging markers in cerebral venous thrombosis. *Neurology*. 2019;92(8):e841-e851.
91. Bonatti M, Valletta R, Lombardo F, Zamboni GA, Turri E, Avesani G, et al. Accuracy of unenhanced CT in the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis. *Radiol Med*. 2021;126(3):399-404.
92. Tayyebi S, Akhavan R, Shams M, Salehi M, Farrokh D, Yousefi F, et al. Diagnostic value of non-contrast brain computed tomography in the evaluation of acute cerebral venous thrombosis. *Sci Rep*. 2020;10(1):883.
93. Xu W, Gao L, Li T, Ramdoyal ND, Zhang J, Shao A. The performance of CT versus MRI in the differential diagnosis of cerebral venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2018;118(6):1067-1077.
94. Gao L, Xu W, Li T, Yu X, Cao S, Xu H, et al. Accuracy of magnetic resonance venography in diagnosing cerebral venous sinus thrombosis. *Thromb Res*. 2018;167:64-73.
95. Sato T, Terasawa Y, Mitsumura H, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, et al. Venous stasis and cerebrovascular complications in cerebral venous sinus thrombosis. *Eur Neurol*. 2017;78(3-4):154-160.

96. Weimar C. Diagnosis and treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14(1):417.
97. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral venous thrombosis: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(10):74.
98. Ciccone A, Zanotti B; working group on cerebral venous thrombosis after COVID-19 vaccination. The importance of recognizing cerebral venous thrombosis following anti-COVID-19 vaccination. *Eur J Intern Med.* 2021;89:115-117.
99. British Society of Haematology. Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focused on syndrome of Thrombosis and Thrombocytopenia occurring after coronavirus vaccination. Updated guidance on management. Version 1.7. Available at: <https://b-s-h.org.uk/media/19590/guidance-version-17-on-mngmt-of-vitt-20210420.pdf>, accessed 23 April 2021.
100. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Geral do Programa Nacional de I. Orientações para identificação investigação e manejo da síndrome de trombose e trombocitopenia (TTS) no contexto da vacinação contra o COVID-19 no Brasil. 2021. Available at: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/j33vc>, accessed 30 May 2021.
101. Franchini M, Liumbruno GM, Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *Eur J Haematol.* 2021. doi: 10.1111/ejh.13665.
102. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22):3360-3392.
103. George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVS.S vaccination. *Am J Hematol.* 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
104. Thaler J, Ay C, Gleixner KV, Hauswirth AW, Cacioppo F, Grafeneder J, et al. Successful treatment of vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT). *J Thromb Haemost* 2021. doi: 10.1111/jth.15346.
105. Einhäupl K, Stam J, Boussier MG, De Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol.* 2010;17(10):1229-1235.
106. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42(4):1158-1192.
107. Ferro JM, Boussier MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - Endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur Stroke J.* 2017;2(3):195-221.
108. Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet.* 1991;338(8767):597-600.
109. Mehraein S, Schmidtke K, Villringer A, Valdueza JM, Masuhr F. Heparin treatment in cerebral sinus and venous thrombosis: patients at risk of fatal outcome. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15(1-2):17-21.
110. Busch MA, Hoffmann O, Einhäupl KM, Masuhr F. Outcome of heparin-treated patients with acute cerebral venous sinus thrombosis: influence of the temporal pattern of intracerebral haemorrhage. *Eur J Neurol.* 2016;23(9):1387-1392.
111. Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Boussier MG, Stam J, et al. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 2010;41(11):2575-2580.
112. Misra UK, Kalita J, Chandra S, Kumar B, Bansal V. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol.* 2012;19(7):1030-1036.
113. Afshari D, Moradian N, Nasiri F, Razazian N, Bostani A, Sariaslani P. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in the treatment of cerebral venous sinus thrombosis. *Neurosciences (Riyadh).* 2015;20(4):357-361.
114. Qureshi A, Perera A. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the management of cerebral venous thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond).* 2017;17:22-26.
115. Furie KL, Cushman M, Elkind MSV, Lyden PD, Saposnik G; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. Diagnosis and management of cerebral venous sinus thrombosis with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Stroke.* 2021;52(7):2478-2482.
116. Matthai WH Jr, Hursting MJ, Lewis BE, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2005;116(2):121-126.
117. Colarossi G, Maffulli N, Trivellas A, Schnöring H, Hatam N, Tingart M, et al. Superior outcomes with Argatroban for heparin-induced thrombocytopenia: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* 2021 doi: 10.1007/s11096-021-01260-z.
118. Gleichgerrcht E, Lim MY, Turan TN. Cerebral venous sinus thrombosis due to low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia. *Neurologist.* 2017;22(6):241-244.

119. Barreto AD, Alexandrov AV, Lyden P, Lee J, Martin-Schild S, Shen L, et al. The argatroban and tissue-type plasminogen activator stroke study: final results of a pilot safety study. *Stroke*. 2012;43(3):770-775.
120. Barreto AD, Ford GA, Shen L, Pedroza C, Tyson J, Cai C, et al.; ARTSS-2 Investigators. Randomized, multicenter Trial of ARTSS-2 (Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke). *Stroke*. 2017;48(6):1608-1616.
121. Berekashvili K, Soomro J, Shen L, Misra V, Chen PR, Blackburn S, et al. Safety and feasibility of argatroban, recombinant tissue plasminogen activator, and intra-arterial therapy in stroke (ARTSS-IA Study). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(12):3647-3651.
122. Hwang SR, Wang Y, Weil EL, Padmanabhan A, Warkentin TE, Pruthi RK. Cerebral venous sinus thrombosis associated with spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome after total knee arthroplasty. *Platelets*. 2020;1-5. doi: 10.1080/09537104.2020.1828574.
123. Sun Z, Lan X, Li S, Zhao H, Tang Z, Xi Y. Comparisons of argatroban to lepirudin and bivalirudin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol*. 2017;106(4):476-483.
124. Thorsteinsson GS, Magnusson M, Hallberg LM, Wahlgren NG, Lindgren F, Malmberg P, et al. Cerebral venous thrombosis and heparin-induced thrombocytopenia in an 18-year old male with severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(28):4576-4579.
125. Kuo KH, Kovacs MJ. Fondaparinux: a potential new therapy for HIT. *Hematology*. 2005;10(4):271-275.
126. Shankar Iyer R, Tcr R, Akhtar S, Muthukalathi K, Kumar P, Muthukumar K. Is it safe to treat cerebral venous thrombosis with oral rivaroxaban without heparin? A preliminary study from 20 patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;175:108-111.
127. Fayyaz M, Abbas F, Kashif T. The role of warfarin and rivaroxaban in the treatment of cerebral venous thrombosis. *Cureus*. 2019;11(5):e4589.
128. Maqsood M, Imran Hasan Khan M, Yameen M, Aziz Ahmed K, Hussain N, Hussain S. Use of oral rivaroxaban in cerebral venous thrombosis. *J Drug Assess*. 2020;10(1):1-6.
129. Connor P, Sánchez van Kammen M, Lensing AWA, Chalmers E, Kállay K, Hege K, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban in pediatric cerebral venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVT). *Blood Adv*. 2020;4(24):6250-6258.
130. Fatima M, Asghar MS, Abbas S, Iltaf S, Ali A. An observational study to evaluate the effectiveness of rivaroxaban in the management of cerebral venous sinus thrombosis. *Cureus* 2021;13(3):e13663.
131. Esmaeili S, Abolmaali M, Aarabi S, Motamed MR, Chaibakhsh S, Joghataei MT, et al. Rivaroxaban for the treatment of cerebral venous thrombosis. *BMC Neurol*. 2021;21(1):73.
132. Covut F, Kewan T, Perez O, Flores M, Haddad A, Daw H. Apixaban and rivaroxaban in patients with cerebral venous thrombosis. *Thromb Res*. 2019;173:77-78.
133. Rao SK, Ibrahim M, Hanni CM, Suchdev K, Parker D, Rajamani K, et al. Apixaban for the treatment of cerebral venous thrombosis: A case series. *J Neurol Sci*. 2017;381:318-320.
134. Li H, Yao M, Liao S, Chen J, Yu J. Comparison of novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with cerebral venous sinus thrombosis on efficacy and safety: A systematic review. *Front Neurol*. 2020;11:597623.
135. Bose G, Graveline J, Yogendrakumar V, Shorr R, Fergusson DA, Le Gal G, et al. Direct oral anticoagulants in treatment of cerebral venous thrombosis: a systematic review. *BMJ Open*. 2021;11(2):e040212.
136. Riva N, Ageno W. Direct oral anticoagulants for unusual-site venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(2):265-277.
137. Riva N, Carrier M, Gatt A, Ageno W. Anticoagulation in splanchnic and cerebral vein thrombosis: An international vignette-based survey. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(7):1192-1202.
138. Stam J, Majoie CB, van Delden OM, van Lienden KP, Reekers JA. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke*. 2008;39(5):1487-1490.
139. Salottolo K, Wagner J, Frei DF, Loy D, Bellon RJ, McCarthy K, et al. Epidemiology, endovascular treatment, and prognosis of cerebral venous thrombosis: US center study of 152 patients. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e005480.
140. Liao CH, Liao NC, Chen WH, Chen HC, Shen CC, Yang SF, et al. Endovascular mechanical thrombectomy and on-site chemical thrombolysis for severe cerebral venous sinus thrombosis. *Sci Rep*. 2020;10(1):4937.
141. Keller E, Pangalu A, Fandino J, Könü D, Yonekawa Y. Decompressive craniectomy in severe cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;94:177-183.
142. Riva N, Ageno W. Cerebral and splanchnic vein thrombosis: advances, challenges, and unanswered questions. *J Clin Med*. 2020;9(3):743.
143. Karnam A, Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV, Bayry J. Vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT): Consider IVIG batch in the treatment. *J Thromb Haemost*. 2021;19(7):1838-1839.
144. Aryal MR, Gosain R, Donato A, Katel A, Chakradhar R, Dhital R, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin use in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020;31(5):287-292.

145. Dougherty JA, Yarsley RL. Intravenous immune globulin (IVIG) for treatment of autoimmune heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2021;55(2):198-215.
146. Onuoha C, Barton KD, Wong ECC, Raval JS, Rollins-Raval MA, Ipe TS, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immune globulin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review. *Transfusion.* 2020;60(11):2714-2736.
147. Guetl K, Gary T, Raggam RB, Schmid J, Wölfler A, Brodmann M. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia treated with immunoglobulin and argatroban. *Lancet.* 2021;397(10293):e19.
148. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kwasny H, Luz M. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood.* 2000;96(3):846-851.
149. Treschan TA, Schaefer MS, Geib J, Bahlmann A, Brezina T, Werner P, et al. Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (ALicia): a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2014;18(5):588.
150. Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE, Smith JW, Pannu T, Shrum JM, et al. Adjunct immune globulin for vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2107051.

Remerciements

Membres du Groupe d'élaboration des lignes directrices (GDG)

- 1 Ayesha Kamal – Associate Professor Neurology, Stroke Program Aga Khan University, Karachi, Pakistan
- 2 Claudia Patricia Vaca Gonzalez – Professor of Pharmacology, National University of Columbia Carrera, Colombie
- 3 Dale Nordenberg, Brighton Collaboration* – Physician with focus on HIT, Bronx, New York, États-Unis d'Amérique
- 4 Doris Oberle – Research Associate, Paul Ehrlich Institute, Langen, Allemagne
- 5 Dure Samin Akram – Paediatrician, Health Education and Literacy Program (HELP), Karachi, Pakistan Vice-président du GACVS
- 6 Georgy Genov – Head of Pharmacovigilance Office, Agence européenne des médicaments, Pays-Bas
- 7 Huyen Tran – Professor and Director, Ronald Sawers Haemophilia Treatment Centre and the Clinical Thrombosis Service, Melbourne, Australie
- 8 Imo J. Akpan – Haematologist/ Assistant Prof. of Medicine, Columbia University Irving Medical Center, New York, États-Unis d'Amérique
- 9 Julio Resendiz – Consultant Neurosurgeon, Department of Neurosurgery HUS Neurocenter, University of Helsinki, Helsinki, Finlande
- 10 Kameshwar Prasad** – Former Chairperson of Neurology and Director, Clinical Epidemiology, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, Inde
- 11 Kim Mulholland – Professor of Child Health, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australie
- 12 Kiran Thakur – Neurologist, Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital, New York, États-Unis d'Amérique
- 13 N.K Arora – Executive Director, The INCLEN Trust International, New Delhi, Inde
- 14 Prasanna Kumar – Professor of Pathology, PSG Institute of Medical Sciences & Research, Coimbatore, Inde
- 15 Riitta Lassila, Director of Coagulation Disorders Unit, Professor of Coagulation Medicine, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finlande
- 16 Tom Solomon – Chair of Neurology and Director of the National Institute for Health Research, Health Protection Research Unit in Emerging and Zoonotic Infections Institute of Infection, Veterinary & Ecological Sciences, Liverpool, Royaume-Uni
- 17 Ushma Mehta – Senior Researcher, Centre for Infectious Disease Epidemiology and Research, School of Public Health and Family Medicine, University of Cape Town, Le Cap occidental, Afrique du Sud
- 18 Viola Macolic Sarinic – PRAC Scientific Committee Lead à l'Agence européenne des médicaments, Amsterdam, Pays-Bas.

* L'OMS remercie chaleureusement Dale Nordenberg (Brighton Collaboration) pour sa précieuse contribution à l'élaboration de cette classification.

** Le Dr Kameshwar Prasad a été l'un des pionniers du développement de la classification OMS du TTS basée sur le niveau de certitude.

Membres du Secrétariat de l’OMS, tous basés au Siège (Genève, Suisse)

- 1 Adwoa Bentsi Enhill - Vaccination, vaccins et produits biologiques (IVB)
- 2 Annick Janin - Réglementation et préqualification (RPQ)
- 3 Janet Victoria Diaz - Renforcement de la préparation aux situations d’urgence (CRS)
- 4 Jesus Lopez Alcalde - Division scientifique (SCI)
- 5 Kavita Kothari – Assurance de la qualité des normes et des critères (QNS)
- 6 Lisa Askie - Assurance de la qualité des normes et des critères (QNS)
- 7- Lucy Turner - Assurance de la qualité des normes et des critères (QNS)
- 8 Madhava Ram Balakrishnan - Réglementation et préqualification (RPQ)
- 9 Monica Ballesteros Silva - Assurance de la qualité des normes et des critères (QNS)
- 10 Nicoline Schiess - Santé mentale et usage de substances psychoactives (MSD)
- 11 Penny Ward - Réglementation et préqualification (RPQ)
- 12 Shanthi Pal - Réglementation et préqualification (RPQ)
- 13 Tarun Dua - Santé mentale et usage de substances psychoactives (MSD)
- 14 Taskeen Khan – Maladies non transmissibles (NCD)

Expert dans le domaine : David Garcia Azorin – Neurologue, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Espagne

Spécialiste en méthodologie des lignes directrices : Nandi Siegfried – Chief Specialist Scientist, Medical Research Council of South Africa Associate Professor, Faculty of Health Sciences, University of Cape Town, Le Cap, Afrique du Sud

Nous remercions Charway-Felli, (Military Hospital, Accra, Ghana), Houda Sefiani (Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc), Alla Guekht (Russian State Medical University, Moscou), Ricardo Allegri (Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea (FLENI), Argentine), Fan Ke Hoo (Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, University Putra Malaysia, Serdang, Malaisie) pour avoir rempli le rôle de réviseurs externes de la version préfinale des lignes directrices sur le syndrome de thrombose-thrombocytopénie.

Annexes

Annexe 1 : Facteurs de risque de thrombose

Les principaux facteurs de risque de thromboses veineuses dans la population générale sont les suivants :

- anomalies thrombotiques héréditaires (mutation du facteur V Leiden, mutation G2021A de la prothrombine, déficit en antithrombine, déficit en protéine S, déficit en protéine C) ;
- grossesse/post-partum ;
- hormonothérapie ou traitement contraceptif ;
- obésité ;
- cancer ;
- néoplasmes myéloprolifératifs ;
- immobilité ;
- déshydratation ;
- tabagisme ;
- infections ;
- affections inflammatoires ou à médiation immunitaire (maladies inflammatoires de l'intestin, maladie de Behçet, maladies thyroïdiennes, lupus érythémateux disséminé, syndrome des antiphospholipides, syndrome néphrotique, sarcoïdose, hémoglobinurie paroxystique nocturne)
- cathétérisme de la veine jugulaire ;
- traumatismes ;
- anémie sévère ;
- intervention chirurgicale récente ;
- situation postopératoire.

Les maladies chroniques du foie constituent le principal facteur de risque de thrombose veineuse splanchnique, mais les néoplasmes myéloprolifératifs, le cancer, la chimiothérapie, la stéatose hépatique, le diabète et la maladie cœliaque sont également des facteurs de risque connus. Les patients atteints de la COVID-19 ont également un risque significativement accru d'événements thrombotiques, y compris de TVC, mais il n'y avait pas de marqueurs d'infection en cours ou récente par le virus de la COVID-19 dans la plupart des cas rapportés.

Annexe 2 : PICO 1 : formulation des décisions fondée sur des données probantes

Résultats de l'examen rapide de la littérature

La revue a permis de trouver huit études fournissant des données valides concernant le critère de guérison [7 séries de cas et 1 rapport de cas] chez 127 patients, dont 45 étaient traités par héparine (5, 6, 10, 11, 14, 15, 18, 39). Au moment de la publication des études individuelles, 68/127 (53,5 %) des patients étaient guéris. Le taux de guérison chez les patients traités par héparine était de 7/14 (50 %) d'après les données de 4 études incluant 14 patients (5, 6, 10, 11).

Neuf études ont fourni des données valides concernant les taux de mortalité [7 séries de cas et 2 rapports de cas] chez 128 patients, dont 46 étaient traités par héparine (5, 6, 10, 11, 13, 14, 18, 39). Le taux de mortalité global était de 30/128 (23,4 %). Le taux de mortalité chez les patients traités par héparine était de 6/32 (18,7 %) d'après les données de 5 études incluant 32 patients (5, 10, 11, 14, 15).

Huit études ont fourni des données valides concernant les hémorragies [6 séries de cas et 2 rapports de cas] chez 67 patients, dont 34 étaient traités par héparine (5, 6, 10, 11, 13-15, 39). Le taux d'hémorragies intracrâniennes global était de 27/67 (40,3 %). Il était de 7/21 (33,3 %) chez les patients traités par héparine, d'après les données disponibles dans 6 études (5, 6, 10, 11, 13, 14).

Le niveau de certitude des données probantes était très faible en ce qui concerne la guérison, la mortalité et les hémorragies.

Certitude des données probantes

Toutes les études étaient des études observationnelles, soit des séries de cas, soit des rapports de cas. Il y avait neuf études valides pour le critère de mortalité et huit pour les hémorragies et la guérison. Il y avait 127 patients pour le critère de guérison, 128 pour le critère de mortalité et 67 pour le critère d'hémorragies. Le nombre total de patients traités était de 14 pour le critère de guérison, 32 pour le critère de mortalité et 21 pour le critère d'hémorragies. Le risque de biais a été jugé très élevé, avec un possible biais de sélection, car il était plus probable que les cas de décès soient publiés rapidement sous forme de rapports de cas (dans un délai compris entre 5 et 8 jours). Les facteurs de confusion influençant le pronostic n'ont pas tous été analysés (âge, délai entre l'apparition des symptômes et le traitement, traitements concomitants, présence d'une thrombose multisite) et le suivi était incomplet dans de nombreux cas. Le degré d'incohérence des résultats a été jugé élevé, car la dose n'était pas décrite dans de nombreuses études, la durée et les protocoles de suivi variaient au sein des différentes études. Le degré d'imprécision a été jugé très élevé, car le nombre de patients inclus était inférieur au nombre de patients qui serait nécessaire pour un essai unique d'une puissance suffisante, d'après un calcul de taille d'échantillon. Il y avait également une forte suspicion de biais de publication.

Équilibre entre les effets bénéfiques et néfastes

Les données probantes étaient limitées et le [Groupe d'élaboration des lignes directrices](#) (GDG) a décidé de leur attribuer un niveau de certitude très faible. Lorsqu'ils ont évalué l'équilibre entre les effets bénéfiques et néfastes, les membres du GDG ont débattu aussi du fait que dans la thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH), dont le tableau est similaire à celui du TTS, les anticoagulants à base d'héparine pourraient être plus nocifs que bénéfiques et que, sur la base de ce que l'on sait de la physiopathologie du TTS, l'héparine pourrait également avoir un effet nocif dans le TTS. Les experts du GDG ont convenu qu'il était nécessaire de disposer de données plus nombreuses et de meilleure qualité, et certains ont précisé que l'héparine pouvait être nocive et qu'aucun effet bénéfique n'avait été mis en évidence s'agissant du traitement du TTS.

Valeurs et préférences

Aucune donnée n'était disponible pour indiquer comment les patients jugent la valeur ou le bénéfice de l'héparine. L'héparine est le principal traitement administré pour la plupart des thromboses et des thromboembolies. C'est également le traitement anticoagulant le plus fréquemment utilisé. Les membres du GDG ont fait remarquer que si les patients savaient que les données étaient incertaines et avaient connaissance des effets néfastes possibles, certains pourraient préférer ne pas recevoir un tel traitement. Cependant, dans l'ensemble, le GDG a convenu que la valeur accordée à l'héparine par les patients pour le traitement du TTS serait probablement très incertaine et variable.

Utilisation des ressources

Le GDG a discuté du fait que tous les anticoagulants à base d'héparine ne nécessitent pas les mêmes ressources. L'héparine non fractionnée nécessite une administration intraveineuse continue et une surveillance biologique

fréquente afin d'ajuster la dose, alors que l'héparine de bas poids moléculaire ne nécessite pas de surveillance régulière, mais son administration requiert une formation spécifique.

Le GDG a également souligné que tous les traitements anticoagulants à base d'héparine n'ont pas le même rapport coût-efficacité, le coût étant dépendant non seulement du coût direct du produit, mais aussi des contrôles de laboratoire et des visites de surveillance.

Compte tenu du manque de données spécifiques disponibles pour éclairer ce jugement, le GDG a estimé que les coûts du traitement par héparine allaient probablement être variables et certains membres du GDG ont signalé que les coûts seraient importants.

Équité et droits humains

Le GDG a discuté du fait que l'équité était susceptible d'être réduite si d'autres traitements non hépariniques étaient recommandés, à la place de l'héparine ; en effet beaucoup d'entre eux ne sont pas largement disponibles, et le choix serait donc restreint. L'héparine est disponible dans de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire, alors que ce n'est pas forcément le cas pour les autres options thérapeutiques non hépariniques.

Acceptabilité et faisabilité

Les membres du GDG ont estimé que les anticoagulants non hépariniques ne seraient pas tous acceptables de manière égale par toutes les parties prenantes et que tous les traitements non hépariniques ne sont pas équivalents ; de plus, certains d'entre eux ne sont pas largement disponibles dans tous les endroits. Les membres du GDG ont fait remarquer que l'héparine est l'anticoagulant parentéral le plus largement utilisé, et que de nombreux cliniciens peuvent ne pas être formés à son utilisation ou ne pas connaître les autres traitements non hépariniques.

Justification de la recommandation

Le GDG a formulé une recommandation conditionnelle *contre* l'utilisation d'héparine pour les patients chez qui a été diagnostiqué un TTS après la vaccination contre la COVID-19 car :

1. les données actuellement disponibles sur les effets bénéfiques et néfastes de l'héparine chez les patients atteints de TTS sont entachées d'incertitude ;
2. les présentes recommandations s'appliquent exclusivement à une utilisation provisoire d'urgence et pourront être modifiées ou complètement changées lorsque des preuves seront disponibles ; et
3. il se peut que l'héparine soit le seul médicament thérapeutique disponible dans certains pays qui n'ont peut-être pas les ressources nécessaires aux traitements par IGIV ou anticoagulants non hépariniques.

Plus de détails concernant le processus décisionnel fondé sur des données probantes, les tableaux GRADE et l'examen de la littérature sont disponibles dans la section sur les [Informations supplémentaires : méthodes utilisées pour l'élaboration des lignes directrices](#).

Annexe 3 : PICO 2 : formulation des décisions fondée sur des données probantes

Résultats de l'examen rapide de la littérature

Guérison

Six séries de cas, incluant 110 patients atteints de TTS, ont fourni des données valides sur les taux de guérison ; 77 de ces patients avaient été traités par anticoagulants non hépariniques. Le taux de guérison global était de 65/110 (59,1 %) (6, 11, 15, 18, 39, 103). Des informations relatives à la guérison chez des patients traités par anticoagulants non hépariniques étaient disponibles dans 5 études incluant 44 patients. Le taux de guérison chez ces patients était de 28/44 (63,6 %) (11, 6, 15, 39, 103).

Neuf études ont rendu compte de l'utilisation des IGIV [2 rapports de cas et 5 séries de cas] chez 113 patients, dont 55 avaient été traités par IGIV (6, 10, 14, 15, 18, 39, 103). Le taux de guérison global était de 64/113 (56,6 %). Le taux de guérison chez les patients traités par IGIV était de 6/9 (66,7 %) d'après 4 études incluant 9 patients (6, 10, 14, 103).

Cinq études ont fourni des données valides concernant les transfusions de plaquettes [2 rapports de cas et 5 séries de cas] chez 48 patients, dont 16 avaient bénéficié d'une transfusion de plaquettes (8, 10, 14, 15, 39). Le taux de guérison global était de 25/48 (52,1 %). Le taux de guérison chez les patients ayant bénéficié d'une transfusion de plaquettes était de 0/6 (0 %) d'après 3 études incluant 6 patients (8, 10, 14).

Quatre rapports de cas, incluant neuf patients, ont rapporté des données sur le traitement par stéroïdes ; sept d'entre eux avaient été traités par stéroïdes (10, 14, 16, 103). Le taux de guérison global était de 4/9 (44,4 %). Chez les patients traités par stéroïdes, il était de 4/7 (57,1 %) d'après les quatre rapports de cas incluant ces sept patients (10, 14, 16, 103).

Le GDG a noté que les données de guérison témoignaient d'un certain effet bénéfique, mais a fait remarquer que les études étaient petites et hétérogènes et que de nombreuses études étaient susceptibles d'avoir inclus des associations de médicaments plutôt que des médicaments uniques. Le GDG a jugé que les bénéfices retirés étaient modérés mais incertains. Le GDG a noté que les données indiquent qu'il n'y a pas de bénéfice à utiliser la transfusion de plaquettes, bien que l'on ne dispose de données que pour 6 patients.

Mortalité

Six séries de cas ont fourni des données sur la mortalité chez 110 patients ; 77 avaient été traités par anticoagulants non hépariniques (6, 11, 15, 18, 39, 103). Le taux de mortalité global était de 17/110 (15,4 %). Le taux de mortalité était de 1/15 (6,7 %) d'après 4 études incluant 15 patients traités par anticoagulants non hépariniques (6, 11, 15, 103).

Huit études [3 rapports de cas et 5 séries de cas] ont rendu compte de l'utilisation d'IGIV chez 114 patients, 55 ayant été traités par IGIV (6, 10, 13-15, 18, 39, 103). Le taux de mortalité global était de 22/55 (40,0 %). Le taux de mortalité chez les patients traités par IGIV était de 4/16 (25,0 %) d'après 5 études incluant 16 patients (6, 10, 14, 15, 103).

Cinq études ont fourni des données valides concernant les transfusions de plaquettes [2 rapports de cas et 3 séries de cas] chez 48 patients, dont 16 avaient reçu une transfusion de plaquettes (8, 10, 14, 15, 39). Le taux de mortalité global était de 12/48 (25,0 %). Le taux de mortalité chez les patients ayant reçu une transfusion de plaquettes était de 5/6 (83,3 %) d'après trois études incluant six patients (8, 10, 14).

Six études ont fourni des données sur l'utilisation de stéroïdes [4 rapports de cas et 2 séries de cas] chez 82 patients ; 14 avaient été traités par des stéroïdes (10, 14-16, 18, 103). Le taux de mortalité global était de 19/82 (23,2 %). Le taux de mortalité chez les patients traités par stéroïdes était de 3/7 (42,9 %) d'après quatre études incluant sept patients (10, 14, 16, 103).

Hémorragies intracrâniennes

Cinq séries de cas ont fourni des données valides sur les hémorragies intracrâniennes chez 49 patients ; 44 avaient été traités par anticoagulants non hépariniques (6, 11, 15, 39, 103). Le taux d'hémorragies intracrâniennes global était de 20/49 (40,8 %). Le taux d'hémorragies intracrâniennes était de 7/18 (38,9 %) chez 18 patients traités par anticoagulants non hépariniques dans 4 études (6, 11, 15, 103).

Sept études [3 rapports de cas et 4 séries de cas] ont décrit l'utilisation d'IGIV chez 54 patients ; 35 avaient été traités par IGIV (6, 10, 13-15, 39, 103). Le taux d'hémorragies intracrâniennes global était de 25/54 (46,3 %). Le taux d'hémorragies intracrâniennes chez les patients traités par IGIV était de 5/10 (50,0 %) d'après 5 études incluant 10 patients (6, 10, 13, 14, 103).

Cinq études [2 rapports de cas et 3 séries de cas] ont fourni des données valides concernant les transfusions de plaquettes chez 48 patients ; 16 avaient reçu une transfusion de plaquettes (8, 10, 14, 15, 39). Le taux d'hémorragies intracrâniennes global était de 23/48 (47,9 %). Le taux d'hémorragies intracrâniennes chez les patients ayant reçu une transfusion de plaquettes était de 4/6 (66,7 %) d'après 3 études incluant 6 patients (8, 10, 14).

Cinq études [4 rapports de cas et 1 série de cas] ont fourni des données valides concernant le traitement par stéroïdes chez 21 patients ; 10 avaient été traités par des stéroïdes (10, 14-16, 103). Le taux d'hémorragies intracrâniennes global était de 12/21 (57,1 %). Le taux d'hémorragies intracrâniennes chez les patients traités par stéroïdes était de 3/7 (42,9 %) d'après quatre études incluant sept patients (10, 14, 16, 103).

Le GDG a constaté que les décès étaient réduits chez les patients traités par anticoagulants non hépariniques ou par IGIV par rapport aux taux globaux et que les taux d'hémorragies intracrâniennes étaient similaires. Certains membres du GDG ont indiqué que les effets néfastes étaient faibles et incertains. Le GDG a relevé un signal selon lequel la mortalité et les hémorragies étaient nettement accrues chez les patients qui avaient reçu une transfusion de plaquettes. Le GDG a noté que les événements rapportés concernaient un petit nombre de patients et a reconnu que la transfusion de plaquettes n'est généralement envisagée que lorsque les alternatives pour sauver le patient sont limitées ou qu'elle doit précéder une intervention chirurgicale, ce qui peut introduire un biais dans les événements observés. Une incertitude a également été relevée dans ces résultats. Le GDG a jugé que les effets néfastes du traitement par stéroïdes étaient incertains.

Le niveau de certitude des données probantes était très faible en ce qui concerne la guérison, les décès et les hémorragies intracrâniennes.

Certitude des données probantes

Le GDG s'est mis d'accord sur le niveau de certitude « très faible ». Toutes les études étaient des études observationnelles, soit des séries de cas, soit des rapports de cas. Le nombre d'études valides allait de quatre à huit, le nombre total de patients inclus allait de 9 à 113 pour le critère de guérison, de 48 à 110 patients pour le critère de mortalité et de 21 à 54 patients pour le critère d'hémorragie intracrânienne. Le nombre total de patients traités allait de 6 à 44 pour le critère de guérison, de 6 à 16 pour le critère de mortalité et de 6 à 18 pour le critère d'hémorragie intracrânienne. Le risque de biais a été jugé très élevé, avec un possible biais de sélection, car il était plus probable que les cas de décès soient publiés rapidement sous forme de rapports de cas (dans un délai compris entre 5 et 8 jours). Les facteurs de confusion influençant le pronostic n'ont pas tous été analysés (âge, délai entre l'apparition des symptômes et le traitement, traitements concomitants, présence d'une thrombose multisite) et le suivi était incomplet dans de nombreux cas. Le degré d'incohérence des résultats a été jugé élevé, car la dose n'était pas décrite dans de nombreuses études, la durée et les protocoles de suivi variaient au sein des différentes études. Le degré d'imprécision a été jugé très élevé, car le nombre de patients inclus était inférieur au nombre de patients qui serait nécessaire pour un essai unique d'une puissance suffisante, d'après un calcul de taille d'échantillon. De plus, il y avait une forte suspicion de biais de publication.

Équilibre entre les effets bénéfiques et néfastes

Le GDG a jugé que les effets bénéfiques étaient probablement supérieurs aux effets néfastes pour les traitements par anticoagulants non hépariniques et par IGIV. Ce jugement s'appuie sur les données, mais aussi sur l'expérience clinique antérieure et l'avis des experts, ainsi que sur les mécanismes physiopathologiques impliqués. Le GDG a jugé que les effets néfastes étaient supérieurs aux effets bénéfiques pour la transfusion de plaquettes. Cependant, le GDG a noté que lorsque la chirurgie est envisagée pour traiter une thrombose, la transfusion de plaquettes a un rôle à jouer. Le GDG n'a pas formulé de jugement concernant le traitement par stéroïdes, mais a constaté la généralisation de l'usage des stéroïdes et précisé qu'il est probable que des stéroïdes soient classiquement administrés en association avec d'autres traitements.

Valeurs et préférences

Le GDG a souligné que du point de vue des patients, étant donné l'absence de preuve claire qu'il existe une modalité thérapeutique bénéfique unique, il y aurait probablement une variabilité et une incertitude importantes chez les patients en ce qui concerne l'intervention qu'ils choisiraient de recevoir et leur attachement à des résultats spécifiques.

En revanche, certains membres du GDG ont fait remarquer qu'il n'y avait probablement pas d'incertitude ou de variabilité importante en particulier en ce qui concerne le refus de recevoir une transfusion de plaquettes. Il a été constaté que la mortalité est le critère auquel les patients accordaient le plus de valeur.

Utilisation des ressources

La plupart des membres du GDG ont indiqué que les traitements actuels, tels que les anticoagulants non hépariniques et les IGIV, sont chers, et que les équipements et les ressources humaines nécessaires pour les administrer sont coûteux. Cependant, il est admis que les gouvernements pourraient réduire les coûts des traitements, en particulier au fur et à mesure du déploiement de la vaccination, afin de garantir un traitement approprié du TTS survenant après la vaccination contre la COVID-19. Ils ont noté que cela peut varier d'un endroit à l'autre.

Équité et droits humains

Il y avait un risque que l'équité soit réduite si des interventions coûteuses, telles que les traitements par anticoagulants non hépariniques ou par IGIV, qui ne sont pas largement disponibles, étaient recommandées, car cela limiterait les choix. Cependant, il a été noté que l'utilisation des stéroïdes n'aurait probablement pas de conséquences sur l'équité, car ceux-ci sont largement disponibles sur la liste des médicaments essentiels.

Le GDG a fait remarquer que si les transfusions de plaquettes n'étaient pas recommandées, cela n'aurait pas de conséquences sur l'équité.

Acceptabilité et faisabilité

Les membres du GDG ont déclaré qu'ils pensaient que tous les traitements étaient largement acceptés par les cliniciens. Le GDG a précisé qu'en dépit de leur coût élevé et des équipements spécialisés qu'ils nécessitent, les traitements sont réalisables et devraient être envisagés à mesure que le déploiement des vaccins à vecteur adénoviral s'accélère dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. De solides systèmes d'orientation-recours et de bonnes conditions d'accès seront essentiels (éléments à prendre en compte pour la mise en œuvre).

Justification des recommandations

Le GDG a formulé une recommandation forte *en faveur de* l'utilisation des IGIV et des anticoagulants non hépariniques pour les personnes présentant un TTS après une vaccination contre la COVID-19 parce que :

1. l'équilibre entre effets bénéfiques et néfastes a été jugé en faveur de leur utilisation malgré le très faible niveau de certitude des données probantes ; et
2. les IGIV et les anticoagulants non hépariniques étaient probablement largement acceptés par les parties prenantes et étaient réalisables, bien que les coûts et la disponibilité puissent demeurer un obstacle à leur utilisation dans certains contextes.

Le GDG a formulé une recommandation forte *contre* l'utilisation de la transfusion de plaquettes chez les personnes présentant un TTS après une vaccination contre la COVID-19 parce que :

1. dans les études utilisant la transfusion de plaquettes, la fréquence des effets néfastes (décès et hémorragies intracrâniennes) était extrêmement élevée. Malgré le très faible niveau de certitude de cet élément de preuve, le fait que le pronostic vital soit engagé justifie une recommandation forte, car les effets néfastes potentiels sont considérés comme catastrophiques ;
2. il était probable que la valeur accordée par les patients à la transfusion de plaquettes varie peu, et que la plupart d'entre eux ne souhaiteraient pas recevoir de transfusion de plaquettes, si l'on se base sur les éléments de preuve actuels ; et
3. la recommandation est forte, à la condition qu'elle soit admise dès lors qu'une chirurgie est fortement indiquée et que la thrombocytopénie est sévère.

Le GDG n'a pas émis de recommandation spécifique sur l'utilisation des stéroïdes, notant que ceux-ci étaient souvent utilisés en association avec d'autres traitements, et que leur utilisation était variable et non indiquée pour tous les patients.

Plus de détails concernant le processus décisionnel fondé sur des données probantes, les tableaux GRADE et l'examen de la littérature sont disponibles à l'annexe 5 : méthodes utilisées pour l'élaboration des lignes directrices.

Annexe 4 : Tableaux

Tableau 1. Incidence cumulée du TTS observé après l'administration d'un vaccin à vecteur adénoviral non répliquatif (27 mai 2021)

Premier auteur/source	Date de publication	Période de l'étude	Pays	Vaccin	Dose	Incidence cumulée (IC à 95 %) [cas pour 100 000 personnes vaccinées]
Schultz (10)	09/04/2021	Date inconnue-20/03/2021	Norvège	ChAdOx-1	Première	3,8 (IC à 95 % 1,4-9,3)
Agence espagnole des médicaments (41)	11/05/2021	01/02/2021-25/04/2021	Espagne	ChAdOx-1	Première	0,5 [1,3 chez les patients âgés de 30 à 39 ans]
Centers for Disease Control and Prevention (39)	12/05/2021	Date inconnue-07/05/2021	États-Unis d'Amérique	BNT162b2, Ad26.COV2S	Première	Global : 0,32 [1,2 chez les femmes âgées de 30 à 39 ans]
Schultz (18)	13/05/2021	Date inconnue-14/04/2021	Allemagne	ChAdOx-1 et BNT162b2	Première	6,5 (IC à 95 % 4,4-9,2) globalement ; 17,9 (IC à 95 % 11,8-26,1) pour ChAdOx1
Agence britannique de réglementation des médicaments et des produits de santé (48)	27/05/2021	09/12/2020-26/05/2021	Royaume-Uni	ChAdOx-1	Première et deuxième	1,4 première dose, 0,13 deuxième dose
Chan (43)	Préprint	Date inconnue-15/04/2021	Norvège, Danemark, Pays-Bas, Italie, Canada, Royaume-Uni, Allemagne, Australie, France, Espagne	ChAdOx-1	Première	0,73 (IC à 95 % 0,43-1,23). Âge <65 ans : 1,60 (IC à 95 % 0,71-3,62), Âge 55-64 ans : 0,41 (IC à 95 % 0,1-1,65)

Tableau 2. Syndromes cliniques évocateurs d'une thrombose ou d'une thromboembolie

Localisation de la thrombose	Symptômes	Signes
Sinus veineux cérébraux	<ul style="list-style-type: none"> ● Céphalées d'apparition récente/inexpliquées : <ul style="list-style-type: none"> ● Dans certains cas, il peut s'agir de signaux d'alerte spécifiques des céphalées, notamment une résistance au traitement symptomatique et une aggravation progressive, un début soudain, une unilatéralité stricte dans certains cas. ● Les céphalées peuvent être accompagnées ou non de symptômes d'hypertension intracrânienne, comme l'aggravation en décubitus, l'apparition soudaine, l'unilatéralité stricte, l'aggravation par toute manœuvre de Valsalva. ● Des céphalées légères immédiatement après la vaccination sont fréquentes. Les céphalées associées au TTS commencent ou s'aggravent généralement 3 à 4 jours après la vaccination et deviennent progressivement très sévères. ● Troubles visuels : vision floue, diplopie, ophtalmodynie ● Convulsions ● Altération de l'état mental/encéphalopathie ● Diminution de l'état de conscience/coma ● Symptômes neurologiques focaux : faiblesse, anomalies sensorielles, instabilité de la marche, troubles de la parole, dysarthrie ● Vomissements avec ou sans nausées 	<ul style="list-style-type: none"> ● Signes d'irritation méningée (signe de Kernig, signe de Brudzinski, signe d'accentuation à la secousse par des rotations horizontales actives et rapides de la tête) ● Œdème papillaire ● Signes neurologiques focaux (dysphasie, dysarthrie, hémiparésie, hémi-hypoesthésie, hémianopsie, aphasie, dysarthrie, paralysies des nerfs crâniens, ophtalmoplégie, ataxie) ● La triade de Cushing peut faire évoquer une hypertension intracrânienne : bradycardie, bradypnée (faible fréquence respiratoire) et hypertension artérielle.
Veines abdominales (porte, mésentérique supérieure, splénique, hépatique)	<ul style="list-style-type: none"> ● Douleurs abdominales ● Ballonnements, nausées, vomissements ● Diarrhée/augmentation de la fréquence des selles ● Constipation ● Fièvre, anorexie ● Douleurs dorsales ● Saignements gastro-intestinaux 	<ul style="list-style-type: none"> ● Signes d'hypertension portale ● Distension abdominale/ascite ● Hépatomégalie ● Ictère
Veine profonde	<ul style="list-style-type: none"> ● Œdème unilatéral ou bilatéral ● Douleurs et sensibilité au toucher ● Gonflement des membres ● Rougeur, veines distendues 	<ul style="list-style-type: none"> ● Signe de Homans (gêne ou douleur dans le mollet, ou derrière le genou, ou flexion involontaire du genou lors d'une dorsiflexion forcée du pied) ● Asymétrie de la circonférence des membres

Localisation de la thrombose	Symptômes	Signes
Veines ou artères pulmonaires	<ul style="list-style-type: none"> ● Dyspnée, d'apparition soudaine, essoufflement, toux ● Douleur thoracique, avec caractéristiques pleurétiques ● Difficulté à effectuer des exercices physiques ● Hémoptysie ● Syncope, palpitations 	<ul style="list-style-type: none"> ● Augmentation de la fréquence respiratoire ● Tachycardie ● Hypotension artérielle
Artères myocardiques	<ul style="list-style-type: none"> ● Douleur thoracique, souvent de nature contusionnelle ● Douleur au bras gauche ● Essoufflement, cyanose ● Mort subite 	<ul style="list-style-type: none"> ● Arythmies, y compris asystole
Accident vasculaire cérébral ischémique/artères cérébrales	<ul style="list-style-type: none"> ● Apparition soudaine de symptômes neurologiques focaux <ul style="list-style-type: none"> ● Faiblesse, anomalies sensorielles, instabilité de la marche, troubles de la parole, dysarthrie ● Démarche anormale 	<ul style="list-style-type: none"> ● Signes neurologiques focaux (dysphasie, dysarthrie, hémiparésie, hémi-hypoesthésie, hémianopsie, aphasie, dysarthrie, paralysies des nerfs crâniens, ophtalmoplégie, ataxie)
Thrombocytopénie	<ul style="list-style-type: none"> ● Tendance aux ecchymoses 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pétéchies (petites taches violettes, rouges ou brunes sur la peau)

Tableau 3. Tests de laboratoire pour le diagnostic différentiel du TTS

Test de laboratoire	TTS	PTI	PTT	CIVD
Numération plaquettaire	Habituellement 20–50 × 10 ⁹ /L	Thrombocytopénie variable	Thrombocytopénie variable	Thrombocytopénie modérée à sévère
Taux d'hémoglobine	Normal	Réduit en cas de saignement	Normal	Réduit
Frottis de sang périphérique	Normal/schistocytes	Normal/plaquettes de grande taille	Schistocytes	Normal/schistocytes
Marqueurs d'anémie hémolytique microangiopathique/d'hémolyse	Non	Non	Oui	Oui (selon la cause de la CIVD, généralement non diagnostique)
Anticorps anti-PF4	Oui	Non	Non	Non
TP	Normal ou légèrement allongé	Normal	Normal	Allongé
TCA	Normal ou légèrement allongé	Normal	Normal	Allongé
Taux de fibrinogène (méthode de Clauss, si disponible)	Initialement augmenté, puis diminué	Normal	Normal	Diminué
Taux de D-dimères	Augmenté (>4 fois LSN)	Normal	Normal à augmenté	Augmenté
Autres			ADAMST13 <10 %	

TTS : syndrome de thrombose-thrombocytopénie ; *PTI* : purpura thrombocytopénique immunologique ; *PTT* : purpura thrombotique thrombocytopénique ; *CIVD* : coagulation intravasculaire disséminée ; *TP* : temps de prothrombine ; *TCA* : temps de céphaline activée ; *LSN* : limite supérieure de normalité ; *ADAMST13* : acronyme désignant, en anglais, « a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 », également connue sous le nom de protéase spécifique du clivage du facteur von Willebrand.

Tableau 4. Autres affections qui devraient être incluses dans le diagnostic différentiel de la thrombose/thrombose disséminée et de la thrombocytopénie

Affections	Éléments clés
Thrombocytopénie auto-immune induite par l'héparine	Utilisation d'héparine au cours des 4-30 derniers jours
Syndrome hémolytique et urémique atypique	Taux diminué du facteur H du complément, et taux diminués des facteurs 3 et 4 du complément (C3, C4)
Syndrome catastrophique des antiphospholipides	Présence détectée d'anticorps antiphospholipides, notamment anticorps anti-cardiolipine, anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I ou anticoagulant lupique
Syndrome hémophagocytaire	Taux de fibrinogène diminué, concentration extrêmement élevée de ferritines (>10 000 µg/L) et concentration élevée de lipides
Microangiopathie thrombotique d'origine médicamenteuse	Traitement antérieur par quinine , ticlopidine (actuellement peu utilisée), clopidogrel, triméthoprime-sulfaméthoxazole, alendronate, vancomycine, pentostatine, chimiothérapie (mitomycine, cyclosporine, tacrolimus, gemcitabine, carmustine, cytarabine, Taxotere), drogues illicites (cocaïne, ecstasy)

Tableau 5. Méthodes diagnostiques spécifiques dont les résultats peuvent être compatibles avec ou évocateurs d'une thrombose/thromboembolie.

Méthodes diagnostiques spécifiques permettant d'orienter vers une thrombose/thromboembolie confirmée	<ul style="list-style-type: none"> • Échographie - Doppler • Tomodensitométrie (TDM) - contraste/angiographie • Veinographie ou artériographie par résonance magnétique • Échocardiographie • Scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion • Angiographie conventionnelle/angiographie numérisée
Procédures interventionnelles cohérentes avec la présence d'un thrombus	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie • Thrombectomie
Examen anatomopathologique confirmant la présence d'un thrombus	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsie • Autopsie
Modalités diagnostiques spécifiques étayant la présence d'une thrombose/thromboembolie	<ul style="list-style-type: none"> • Radiographie du thorax • Échocardiographie • TDM sans injection de contraste • Taux de D-dimères (augmenté, au-dessus de la limite supérieure de la normale pour l'âge)

Tableau 6. Examens d'exploration optimaux et alternatifs utilisés pour les bilans de TTS et résultats diagnostiques types

Type de thrombose suspecté	Examens optimaux	Examens alternatifs	Résultats d'exploration
Thrombose veineuse cérébrale	TDM cérébrale (scanner cérébral) avec injection de contraste et veinographie par TDM IRM cérébrale avec : résonance magnétique avec injection de contraste/veinographie par résonance magnétique	TDM sans injection de contraste IRM cérébrale avec T1, T2, SWI, GRE, veinographie par temps de vol pour les personnes qui ne peuvent pas recevoir de produit de contraste au gadolinium en IRM Fond d'œil	<ul style="list-style-type: none"> ● Veinographie par TDM ou par IRM : Défaut de remplissage dans le sinus (signe du delta vide) ● TDM sans injection de contraste : <ul style="list-style-type: none"> ○ Veine ou sinus hyperdense (signe du cordon) ○ Infarctus veineux : hypodensité parenchymateuse dans un territoire non artériel, typiquement dans une distribution parasagittale. ○ Signes d'œdème cérébral : compression, oblitération des citernes de la base, effacement des sillons cérébraux, déplacement de la ligne médiane, tortuosité des nerfs optiques, aplatissement de la sclère postérieure, protrusion intraoculaire de la tête du nerf optique ○ Hémorragie intracrânienne avec œdème précoce dans des localisations parasagittales ● Fond d'œil : œdème papillaire
Thrombose splanchnique	Angiographie par TDM (angioscanner ou angioTDM))	Échographie Doppler (écho-Doppler)	<ul style="list-style-type: none"> ● Échographie Doppler : matériel échogène intraluminal, absence de signal Doppler en mode couleur, compatible avec une thrombose ● Échographie : Hypertrophie hépatique, hypoéchogénéité hépatique ● TDM avec injection de contraste : défauts de remplissage ● TDM sans injection de contraste : zones d'hypoatténuation non rehaussées évoquant un infarctus
Thrombose veineuse profonde	Échographie Doppler (écho-Doppler)	IRM	<ul style="list-style-type: none"> ● Échographie Doppler : matériel échogène intraluminal, absence de signal Doppler en mode couleur, compatible avec une thrombose. Augmentation du flux sur le réseau veineux superficiel ● Échographie : augmentation du diamètre veineux, segment veineux non compressible avec matériel intraluminal, perte du flux phasique lors de la manœuvre de Valsalva ou lors de la compression des mollets.
Thrombose pulmonaire	CTPA	Échocardiographie Radiographie du thorax ordinaire ECG Scintigraphie V/Q	<ul style="list-style-type: none"> ● CTPA: défauts de remplissage, thrombus avec produit de contraste en périphérie ● Électrocardiographie : signes de dysfonction ventriculaire droite, thrombus en transit, aplatissement ou dyskinésie du septum interventriculaire ● Radiographie du thorax : artère pulmonaire dilatée, opacité du bord périphérique de l'espace aérien, oligémie régionale, épanchements pleuraux, artère pulmonaire droite dilatée, artère pulmonaire descendante droite dilatée avec rupture soudaine ● ECG : tachycardie, aspect S1Q3T3 ● Scintigraphie V/Q : distribution uniforme du radionucléide dans les deux poumons (ventilation normale) avec défauts de perfusion
Infarctus du myocarde	ECG, échocardiographie, coronarographie		<ul style="list-style-type: none"> ● ECG : élévation ou dépression du segment ST, onde Q anormale, anomalies de l'onde T ● Électrocardiographie : fraction d'éjection ventriculaire gauche, anomalies de la cinétique des parois

Accident ischémique cérébral	Tomodensitométrie (scanner) cérébrale sans injection de contraste	IRM, TDM (scanner) de perfusion, angiographie par TDM (angioscanner), échographie Doppler	<ul style="list-style-type: none"> ● TDM : perte de différenciation entre la matière grise et la matière blanche, hypoatténuation des noyaux profonds, hypodensité corticale, effacement des gyri
------------------------------	---	---	---

TDM : tomodensitométrie, aussi appelée scanner ; CTPA : angiographie pulmonaire par TDM, aussi appelée angioscanner du thorax ; GRE: séquences en écho de gradient ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; SWI: imagerie de susceptibilité magnétique ; scintigraphie V/Q : scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion.

Tableau 7. Exemples de traitements du TTS par anticoagulants non hépariniques

(sur la base des lignes directrices disponibles, des données probantes indirectes concernant la thrombocytopénie auto-immune induite par l'héparine et des premières séries de cas qui ont été publiées jusqu'à présent (103-150)).

Médicament	Posologie et mode d'administration	Surveillance	Durée du traitement
Argatroban IV	0,5-2 µg/kg/min (perfusion IV continue)	Surveillance du TCA (zone thérapeutique : 1,5-3) L'argatroban devrait dans l'idéal être surveillé par un dosage direct des inhibiteurs de la thrombine, s'il est disponible, par exemple HEMOCLOT™, car il y a une mauvaise corrélation entre le TCA et l'effet de l'argatroban en raison des concentrations élevées de facteur VIII	≤14 jours
Bivalirudine IV	0,75 mg/kg en bolus et 1,75 mg/kg/h en perfusion IV continue	Surveillance du TCA (zone thérapeutique : 1,5-3)	Jusqu'à 3 mois ou jusqu'au passage à une anticoagulation orale
Fondaparinux SC	5 mg/24 h (<50 kg) 7,5 mg/24 h (51-99 kg) 10 mg/24 h (SC) >100 kg	50 % de la dose en cas de numération plaquettaire <30 000/µL Réduire la posologie en cas d'insuffisance rénale sévère	Jusqu'à 3 mois ou jusqu'au passage à une anticoagulation orale
Danaparoiide SC ou IV	500 UI/kg /12 h 1x2 (<50 kg) ou 750 UI/kg / 12 h (SC) bolus IV <60 kg 1500 UI 60-75 kg 2250 UI 75-90 kg 3000 UI >90 kg 3750 UI. Perfuser : 400 UI/h pendant 4h->300 UI/h pendant 4h- dose d'entretien 200 UI/h, si DFG (<50 ml/min) 150 UI/h et activité anti-FXa cible (0,3-0,5 UI/ml, ou valeur minimum avec posologie SC), SC : 750-1250 UI/ 8-12 h Dose prophylactique : 750 UI/12 h (SC)	Mesurer l'activité anti-FXa, si cette mesure est disponible.	Jusqu'à 3 mois ou jusqu'au passage à une anticoagulation orale
Rivaroxaban PO	15 mg/12 h	À envisager chez les patients moins sévèrement atteints, qui ne présentent pas de saignements et qui ont une numération plaquettaire >50 000/µL	À partir du 22 ^e jour : 20 mg/24 h une fois par jour Ajuster la dose en cas d'insuffisance rénale
Apixaban PO	10 mg/12 h	À envisager chez les patients moins sévèrement atteints, qui ne présentent pas de saignements et qui ont une numération plaquettaire >50 000/µL	À partir du 8 ^e jour : 5 mg/12 h Ajuster la dose en cas d'insuffisance rénale
Dabigatran PO	110 mg/12 h ou 150 mg/12 h	TVC ou TVP ou EP	En fonction du DFG et du poids du patient

TCA : temps de céphaline activée ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; IV : voie intraveineuse ; PO: per os (voie orale) ; SC: voie sous-cutanée

Annexe 5 : Méthodes utilisées pour l'élaboration des lignes directrices

Résumé

Les présentes lignes directrices ont été élaborées par un groupe d'experts multidisciplinaires et de membres du Secrétariat de l'OMS représentant différents départements. L'approche scientifique s'est fondée sur les questions au format PICO et la littérature existante a fait l'objet d'une recherche, d'une analyse et d'une synthèse systématiques. Les recommandations en matière de traitement ont été établies selon la méthode GRADE.

Méthodologie

Le 13 avril 2021, le sous-comité sur la COVID-19 du Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a recommandé la création d'un groupe d'experts chargé de fournir des conseils et des orientations sur le diagnostic clinique et la prise en charge du syndrome de thrombose-thrombocytopenie (TTS) observé après l'administration d'un vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénoviral non répliquatif. Un groupe d'élaboration de lignes directrices (GDG) composé de 18 experts spécialisés en médecine interne, épidémiologie, hématologie, immunologie, neurologie, neurochirurgie et pharmacologie, a été mis en place, en veillant à l'équilibre des sexes, des âges et des zones géographiques, ainsi qu'à la représentation des pays à revenu faible ou intermédiaire. Ces experts ainsi qu'un expert du domaine engagés par l'OMS ont dû signer un accord de confidentialité et se soumettre à une évaluation des conflits d'intérêts. Les experts ayant des conflits d'intérêts ont été exclus du GDG. Le Secrétariat de l'OMS comprenait du personnel de différents départements : Vaccination, vaccins et produits biologiques (IVB), Assurance de la qualité des normes et des critères (QNS), Réglementation et préqualification (RPQ), Santé mentale et usage de substances psychoactives (MSD), Maladies non transmissibles (NCD) et Programme OMS de gestion des situations d'urgence sanitaire (WHE). Les questions clés ont été rédigées, une recherche documentaire a été effectuée et les études identifiées ont été examinées, puis transmises aux membres du GDG afin que ces derniers fassent part de leurs commentaires et suggestions. Ces informations ont été regroupées dans un avant-projet par l'expert du domaine. Les travaux du groupe ont été coordonnés par le vice-président du GACVS. La section des directives thérapeutiques a été supervisée par un spécialiste en méthodologie des lignes directrices. Les lignes directrices ont été élaborées entre le mardi 27 avril et le vendredi 4 juin 2021.

Élaboration des lignes directrices

Sur la base de l'expertise des membres, quatre sous-groupes (sous la coordination d'une personne référente au sein du Secrétariat) ont été créés pour préparer quatre sections principales du document, qui ont été fusionnées et remises à l'expert dans le domaine (David Garcia Azorin -Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Espagne) pour qu'il harmonise les différentes sections, présentées ensuite au GDG sous la forme d'un document unique. Les sous-groupes étaient les suivants :

- Sous-groupe 1 : Épidémiologie, facteurs de risque et physiopathologie (Kim Mulholland (GDG), Huyun Tran (GDG), David Garcia Azorin (SME), Adwoa Bentsi-Enchill (point focal du Secrétariat))
- Sous-groupe 2 : Manifestation du TTS après vaccination anti-COVID-19 (Georgy Genov (GDG), Prasanna Kumar (GDG), Viola Macolic Sarinic (GDG), Huyun Tran (GDG), Nicoline Schiess (point focal du Secrétariat))
- Sous-groupe 3 : Définition de cas, caractéristiques cliniques et diagnostic biologique. (Dale Nordenberg (GDG), Doris Oberle (GDG), Prasanna Kumar (GDG), Riitta Lissala (GDG), Tom Solomon (GDG), Kameshwar Prasad (GDG), Annick Janin (point focal du Secrétariat))
- Sous-groupe 4 : Prise en charge clinique des cas, y compris l'examen du traitement médicamenteux et d'autres thérapeutiques Kameshwar Prasad (GDG), D.S Akram (GDG), Imo J. Akpan (GDG), Kiran Thakur (GDG), Ayeesha Kamal (GDG), Ushma Mehta (GDG), Julio Resendiz (GDG), NK Arora (GDG), Claudia Patricia Vaca Gonzalez (GDG), Madhava Rao Balakrishnan (point focal du Secrétariat))

Les affiliations complètes de tous les membres sont présentées dans la section des [Remerciements](#).

Le calendrier des travaux et leur déroulement ont été discutés et établis comme décrit ci-dessous. Ensuite, les différentes sections ont été préparées indépendamment par chaque sous-groupe concerné, coordonné par une

personne référente au Secrétariat, puis fusionnées. Le document fusionné a été harmonisé par l'expert du domaine avant d'être publié sur un SharePoint dédié afin d'être relu par tous les membres du GDG.

Étape	Jalon
Semaine 0	Identification des experts, prise de contact et obtention des autorisations
Semaine 0	Les sous-groupes sont définis
Semaine 1	<p>Les membres* de l'équipe du groupe d'examen rapide de l'OMS effectuent un examen de la littérature visant à identifier les études publiées, en interrogeant la base de données de l'OMS sur la COVID-19, PubMed et Global Index Medicus (GIM) (les termes de recherche ainsi que le diagramme de flux du processus d'identification, de sélection et d'inclusion des études sont disponibles dans la section Stratégies de recherche pour les bases de données bibliographiques : PubMed, WHO COVID-19 et Global Index Medicus).</p> <p>Les études retenues ont été catégorisées comme suit :</p> <p>A. Études portant sur des patients vaccinés avec un vaccin anti-COVID-19 (40 citations)</p> <ul style="list-style-type: none"> • études décrivant les caractéristiques cliniques ; • études décrivant les services de santé ; • études décrivant la physiopathologie du TTS ; • études décrivant d'autres aspects du TTS, par exemple le diagnostic ou le pronostic ; • études décrivant l'épidémiologie du TTS. <p>B. Études portant sur des patients atteints de COVID-19 n'ayant pas été vaccinés (107 citations)</p>
Semaine 2	Les questions de recherche sont élaborées et les domaines d'intérêt clairement définis par chaque sous-groupe
Semaine 3	Un premier avant-projet est préparé pour chacune des quatre sections
Semaine 4	<p>L'examen de la littérature est actualisé par les membres de l'équipe du groupe d'examen rapide de l'OMS au moyen d'une nouvelle stratégie de recherche basée sur les commentaires/ et recommandations des experts cliniques</p> <p>Seules les études qui incluaient des patients ayant reçu au moins 1 dose d'un vaccin anti-COVID-19 et qui répondaient aux critères d'admissibilité ont été retenues.</p> <ul style="list-style-type: none"> • études décrivant les caractéristiques cliniques (12 publications) • études décrivant le traitement (3 publications) • études décrivant le diagnostic de TTS (4 publications) • études décrivant l'épidémiologie du TTS (5 publications) • études décrivant le pronostic pour les patients présentant un TTS (2 publications) • études décrivant la physiopathologie du TTS (1 publication) • études décrivant les services de santé (1 publication)
Semaine 4	Tous les sous-groupes soumettent un avant-projet intégrant les commentaires de la réunion du 17 mai
Semaine 5	Les avant-projets des différentes sections sont regroupés, et l'avant-projet complet est harmonisé et mis en ligne sur SharePoint pour recueillir les commentaires de tous les membres du GDG
Semaine 6	Discussion entre les experts

*Division scientifique de l'OMS

Un examen rapide de la littérature, basé sur les questions clés, a été effectué le 6 mai 2021 et actualisé le 22 mai 2021 pour recenser les publications existantes sur le TTS chez les patients atteints de COVID-19 et ceux qui avaient été vaccinés avec un vaccin anti-COVID-19. Les stratégies de recherche ont été élaborées par des membres du Secrétariat de l'OMS. (Les termes de recherche sont disponibles dans la section

Stratégies de recherche pour les bases de données bibliographiques : PubMed, WHO COVID-19 et Global Index Medicus.) Trois bases de données électroniques ont été interrogées : la base de données de l'OMS sur la COVID-19, PubMed et la base de données Global Index Medicus (GIM). Le filtrage de ces résultats pour sélectionner des études potentielles a été effectué par deux examinateurs, membres du Secrétariat de l'OMS.

La première stratégie, qui incluait les populations COVID-19 ayant été vaccinées ou non, a permis d'extraire 404 citations. Au total, 257 ont été exclues après lecture des titres et des résumés. Après le deuxième tri sur texte intégral, 40 études dans des populations vaccinées contre la COVID-19 et 107 études dans des populations non vaccinées contre la COVID-19 ont été incluses.

La deuxième stratégie de recherche, qui n'incluait que les populations vaccinées contre la COVID-19, a permis d'extraire 381 citations. Au total, 353 d'entre elles ont été exclues après lecture des titres et des résumés. Après le deuxième tri sur texte intégral, 28 ont été incluses.

Au total, 785 citations ont été récupérées. Les références figurant dans la bibliographie des études incluses ont également été examinées et la fonction « similar articles » (articles similaires) de PubMed a été utilisée pour identifier des publications supplémentaires, ce qui a permis de récupérer un total de 804 citations ; ces dernières ont été passées en revue par l'expert du domaine, qui a examiné et extrait les informations, et a fait une synthèse des données probantes. Les documents créés par les experts ont été rassemblés, et tous les commentaires et changements ont été enregistrés.

Directives thérapeutiques

Examen rapide concernant les traitements

Pour préparer les directives thérapeutiques, deux questions ont été formulées au format PICO :

- 1) Faut-il administrer des anticoagulants à base d'héparine (I) plutôt qu'aucune héparine ou que d'autres anticoagulants (C) aux personnes chez qui a été diagnostiqué un TTS après une vaccination contre la COVID-19 (P) ?
- 2) Faut-il utiliser des médicaments ou des interventions spécifiques (immunoglobulines intraveineuses (IGIV), stéroïdes, anticoagulants à l'exclusion des anticoagulants à base d'héparine, transfusion de produits sanguins) (I) plutôt qu'aucun d'entre eux ou que d'autres médicaments ou interventions (C) chez les personnes qui présentent un TTS après une vaccination contre la COVID-19 (P) ?

Les résultats cliniques d'intérêt étaient : la guérison, le décès et les hémorragies intracrâniennes.

Le risque de biais dans les directives thérapeutiques a été évalué pour chaque étude incluse en utilisant le manuel GRADE¹. Les biais propres aux études observationnelles ont été analysés, notamment le fait de ne pas avoir élaboré et appliqué des critères d'admissibilité appropriés, la présence de populations témoins, la mesure imparfaite de l'exposition et des résultats, l'absence de contrôle adéquat des facteurs de confusion et le suivi incomplet. Les données des études incluses ont été analysées sous leur forme descriptive et l'évaluation du niveau de certitude des données probantes, qui consistait notamment à évaluer les limites de la structure de l'étude ou de sa réalisation, l'incohérence des résultats, le caractère indirect des données probantes, l'imprécision et le biais de publication, a été réalisée à l'aide de GRADEPro².

Trois résultats cliniques ont été considérés comme critiques, selon l'approche GRADE (c'est-à-dire les plus importants pour le patient qui sera concerné par les recommandations) :

- 1) la guérison, définie comme la mention explicite que le patient a quitté l'hôpital en étant guéri ;
- 2) la mortalité, y compris la mortalité toutes causes confondues et pas seulement la mortalité spécifique au traitement ; et
- 3) les hémorragies intracrâniennes.

Les patients pour lesquels les résultats étaient incertains n'ont pas été classés dans la catégorie guérison ou décès. Les études et les patients inclus dans les études avec des informations valides pour chacun des différents résultats ont été analysés. Les taux de résultats ont été calculés pour tous les patients des études individuelles, quel que soit le traitement reçu, et uniquement pour les patients qui avaient reçu le traitement en question. Les taux de résultat pour tous les patients ont été calculés en divisant le nombre total de patients présentant le résultat par le nombre total de patients inclus dans chaque étude. Les taux de résultat pour chaque traitement

1 GRADE Handbook, disponible (en anglais) à l'adresse

<https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html#h.ged5uqebmir9>. Consulté le 30 mai 2021.

2 GRADEPro GDT, disponible (en anglais) à l'adresse <https://grade.org/>. Consulté le 28 juin 2021.

spécifique ont été calculés en divisant le nombre total de patients ayant reçu le traitement et présentant le résultat d'intérêt par le nombre total de patients dans les études qui fournissaient des données valides concernant le traitement. Seules les données disponibles dans les publications ont été analysées, rien n'a été entrepris pour trouver les informations manquantes. La synthèse des résultats est présentée dans les tableaux des profils de données probantes GRADE ([Tableaux des données probantes](#)).

Formulation des recommandations

Deux réunions virtuelles ont été organisées via Zoom les 7 et 8 juin 2021. Les réunions ont été présidées par un membre du GDG approuvé par le groupe avant la première réunion. Un spécialiste en méthodologie des lignes directrices expérimenté a facilité le processus de prise de décisions fondé sur des données probantes, tel que décrit dans le WHO Handbook for Guideline Development,³ un manuel qui indique les processus et principes utilisés pour élaborer des lignes directrices de l'OMS. L'objectif initial était de parvenir à une position unanime pour toutes les décisions, mais au début de la réunion, les membres du GDG se sont mis d'accord sur le fait que si une décision nécessitait un vote, celui-ci devrait être acquis à une majorité de 60 %.

Le GDG a examiné les données probantes contenues dans les revues systématiques et dans les tableaux décisionnels GRADE, et a débattu des sujets à l'étude, avec l'aide de la spécialiste en méthodologie des lignes directrices. Les tableaux décisionnels GRADE sont l'expression des jugements du GDG sur plusieurs facteurs, ainsi que des jugements qu'ils ont portés sur les effets bénéfiques et néfastes et leur niveau de certitude. Ces facteurs comprennent :

- les valeurs et préférences des utilisateurs finaux ;
- l'utilisation des ressources, y compris les coûts et le rapport coût-efficacité ;
- les conséquences potentielles sur les droits humains et l'équité ; et
- l'acceptabilité et la faisabilité.

Au cours des rencontres virtuelles, on a veillé à ce que tous les membres du GDG donnent leurs réponses par le biais de votes officiels réguliers et de la fonction de « chat » (conversation/communication écrite en temps réel sur Internet) afin d'obtenir un premier aperçu de l'opinion des membres du GDG sur l'orientation de chaque recommandation (c'est-à-dire pour ou contre une intervention), et sur la force de chaque recommandation (forte ou conditionnelle). Pour chaque option débattue séparément, la spécialiste en méthodologie a également demandé aux participants de lever la main s'ils soutenaient l'option en question. Bien qu'il n'y ait pas eu de système de vote formel, cette approche a permis à la méthodologiste et au président de voir comment se répartissaient les opinions et de susciter de nouvelles discussions dans le but de parvenir à un consensus.

La force de la recommandation a été établie en considérant à la fois la certitude des données probantes et la disponibilité et la faisabilité des interventions. Une recommandation **pour** une intervention indique qu'elle devrait être mise en œuvre et une recommandation **contre** une intervention indique qu'elle ne devrait pas être mise en œuvre. La force d'une recommandation, qui était soit « forte » soit « conditionnelle », reflète le degré de confiance que le GDG peut avoir dans le fait que les effets souhaitables de la recommandation l'emportent sur les effets indésirables pour une recommandation positive, ou l'inverse (que les effets indésirables l'emportent sur les effets souhaitables) pour une recommandation négative.

Le libellé final de chaque recommandation, incluant une indication de son orientation et de sa force, a été confirmé par consensus entre tous les membres du GDG et chaque membre du GDG a été invité à exprimer sa décision de vive voix. Les jugements portés par le GDG en lien avec chaque recommandation sont résumés dans la section [Cadre d'élaboration des tableaux décisionnels](#) fondés sur des données probantes.

Au fur et à mesure de l'émergence de nouvelles données, ces observations et recommandations pourront changer. Par conséquent, les présentes lignes directrices ont une durée de validité de 3 à 6 mois et les cliniciens doivent en avoir conscience.

Examen externe

Sept examinateurs externes (originaires d'Argentine, de Chine, du Ghana, d'Irak, du Maroc, du Myanmar et de Russie) ont été invités à relire la version préfinale des lignes directrices afin d'en assurer la lisibilité et la

3 Organisation mondiale de la Santé. *WHO handbook for guideline development – 2nd ed*, disponible à l'adresse <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>. Consulté le 28 juin 2021.

pertinence géographique. Tous les experts ont signé un accord de confidentialité et leurs éventuels conflits d'intérêts ont été évalués.

Limites

Les principales limites des présentes lignes directrices concernent la qualité et la quantité des données scientifiques existantes, souvent basées sur des cas uniques ou des séries de cas. Le niveau de certitude a été affecté par la présence de plusieurs biais qu'il conviendrait de mieux gérer dans les futures études. En outre, le nombre de patients représentés dans l'analyse des différentes modalités de traitement n'était pas équilibré et, dans certains cas, était significativement faible. Il y avait peu de données probantes venant étayer certaines options thérapeutiques applicables aux pays à revenu faible ou intermédiaire, qui devraient pourtant faire l'objet d'une évaluation adéquate, idéalement par des études observationnelles bien conçues ou par des essais contrôlés randomisés.

Les patients n'étaient pas représentés au sein du GDG, ce qu'il conviendrait de corriger dans les futures mises à jour.

Annexe 6 : Informations supplémentaires sur les méthodes d'examen de la littérature et les résultats

Syndrome de thrombose-thrombocytopénie (TTS) en contexte postvaccinal après l'administration d'un vaccin contre la COVID -19

Membres de l'équipe du Groupe d'examen rapide : Mónica Ballesteros, Jesús López Alcalde, Kavita Kothari.

Date de la dernière recherche : 22 mai 2021

Date du rapport : 23 mai 2021

1. Objectif :

Actualiser les données probantes disponibles sur le TTS observé dans un contexte postvaccinal après l'administration d'un vaccin contre la COVID-19.

2. PICO :

L'unique composante de la structure PICO qui a été incluse était la population, car les questions cliniques imposent une stratégie de recherche documentaire complète.

Population (en contexte postvaccinal après l'administration d'un vaccin contre la COVID-19):

Population adulte ayant reçu un vaccin anti-COVID-19 et présentant des signes cliniques et des symptômes de thrombose avec une thrombocytopénie associée d'apparition récente dans les 4 à 28 jours suivant la vaccination. Dans cette version actualisée, nous avons inclus les termes suivants sans qu'il y ait association avec un épisode nouveau de thrombocytopénie : cerebral venous sinus thrombosis (CVST), splanchnic vein thrombosis (intra-abdominal), deep vein thrombosis (DVT), disseminated intravascular coagulation (DIC), pulmonary embolism (PE), stroke et myocardial infarction (en français : thrombose veineuse cérébrale (TVC), thrombose veineuse splanchnique (intra-abdominale), thrombose veineuse profonde (TVP), coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), embolie pulmonaire (EP), accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde).

3. Méthodes

3.1 Méthodes de recherche utilisées pour identifier les études

Cette stratégie de recherche actualisée a été élaborée par un documentaliste de l'OMS en tenant compte des commentaires et des recommandations des experts cliniques. Plus de détails sont consultables dans la section

Stratégies de recherche pour les bases de données bibliographiques : PubMed, WHO COVID-19 et Global Index Medicus.

3.2 Bases de données électroniques :

- WHO COVID-19 (Base de données de l'OMS sur la COVID-19)
- PubMed
- Global Index Medicus

3.3 Méthodes utilisées pour sélectionner les résultats de recherche

La sélection a été effectuée par deux examinateurs (MB, JLA), qui ont classé les résultats en fonction du type de données présentes dans la publication (Tableau S1).

Tableau S1. Classement des études par type de données

Type de données	Définition
Épidémiologie	L'étude décrit la charge de morbidité ou décrit la distribution de la maladie
Mécanisme	L'étude décrit les causes sous-jacentes possibles du TTS ou sa physiopathologie
Caractéristiques cliniques	L'étude décrit les caractéristiques cliniques des patients hospitalisés ou non
Diagnostic	L'étude décrit les signes cliniques et les symptômes, les tests de laboratoire, les examens d'imagerie ou tout autre test permettant de poser le diagnostic de TTS
Pronostic	L'étude fournit des données sur le pronostic d'un résultat d'intérêt
Traitement	L'étude décrit l'évaluation d'un traitement ou d'une intervention de prise en charge du TTS (par exemple, traitement, maximisation du confort, atténuation des symptômes ou des effets indésirables)
Services de santé	L'étude décrit l'évaluation de la prestation, des processus, de la gestion, de l'organisation ou du financement des soins de santé

Questions PICO retenues pour guider l'examen rapide des données probantes

Questions PICO retenues pour guider l'examen rapide des données probantes sur les indications et le traitement du TTS dans un contexte postvaccinal après l'administration d'un vaccin contre la COVID-19 - Examen rapide des données probantes. Élaboration des stratégies de recherche documentaire.

5 mai 2021

- Quelle est l'étiologie globale, l'épidémiologie de base du TTS chez les adultes après la vaccination contre la COVID-19 ?
- Quel est le tableau clinique du TTS observé chez les patients après la vaccination contre la COVID -19 ?
- Une définition de cas internationalement reconnue pour les patients présentant un TTS postvaccinal est-elle en train d'émerger dans la littérature ? Quelles sont les définitions actuellement disponibles, incluant les caractéristiques cliniques et le diagnostic biologique ?
- **Quel est l'algorithme le plus approprié pour le triage et la prise en charge des patients présentant une thrombose/thromboembolie et un TTS liés à la vaccination anti-COVID-19 après l'administration d'un vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénoviral ?**
- La composante centrale de la question PICO était la population, car les questions cliniques nécessitaient une stratégie de recherche documentaire complète.
- La seconde stratégie de recherche comprenait les termes suivants : Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST), splanchnic vein thrombosis (intra-abdominal), deep vein thrombosis (DVT), disseminated intravascular coagulation (DIC), pulmonary embolism (PE), stroke et myocardial infarction (en français : thrombose veineuse cérébrale (TVC), thrombose veineuse splanchnique (intra-abdominale), thrombose veineuse profonde (TVP), coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), embolie pulmonaire (EP), accident vasculaire cérébral et infarctus du myocarde).

Stratégies de recherche pour les bases de données bibliographiques : PubMed, WHO COVID-19 et Global Index Medicus

Population	Patients présentant un TTS lié au vaccin. Physiopathologie similaire à celle observée pour la thrombocytopenie induite par l'héparine
Interventions	Anticoagulants non hépariniques, immunoglobulines intraveineuses à haute dose, et prednisolone, thromboprophylaxie, stéroïdes, folates, transfusion de plaquettes, splénectomie Numération plaquettaire <50 000/µL
Stratégie de recherche complète dans PubMed	<p>((("Heparin induced thrombocytopenia"[tiab] OR ((prothrombotic OR thrombosis[tiab] OR thrombotic[tiab] OR thromboembolism[tiab]) AND ("thrombocytopenia"[tiab] OR thrombocytopenic[tiab]))) AND systematic[sb]) (157)</p> <p>((prothrombotic OR thrombosis[tiab] OR thrombotic[tiab] OR thromboembolism[tiab]) AND ("thrombocytopenia"[tiab] OR thrombocytopenic[tiab])) AND (2020:2021[pdat]) AND (Coronavirus*[TIAB] OR corona?virus[Tiab] OR "Coronavirus"[Mesh] OR coronavirinae[tiab] OR coronaviridae[tiab] OR betacoronavirus[tiab] OR "corona pandemic"[tiab] OR COVID OR Covid19[TW] OR NCov[Tiab] OR 2019ncov[TW] OR (SARS AND COV) OR SARS2 OR "CoV 2"[tiab] OR CoV2[tiab] OR "Coronavirus Infections"[Mesh] OR NCOV19[tiab] OR "solidarity trial"[tiab]) (142)</p> <p>OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome"[tiab] OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia"[tiab] OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia"[tiab] OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination"[tiab] OR "Rare thromboembolic syndrome"[tiab] OR VIPIT[tiab] OR</p> <p>((("Cerebral venous sinus thrombosis"[tiab] OR " Cerebral venous thrombosis"[tiab] OR " Sinus Thrombosis, Intracranial"[tiab] OR "cerebral sinovenous thrombosis"[tiab] OR "cerebral vein thrombosis"[tiab] OR "cerebral venous and sinus thrombosis"[tiab] OR "cerebral vein and dural sinus thrombosis"[tiab] OR " cavernous sinus thrombosis"[tiab] OR CVST[tiab] OR "Anti PF4 antibodies") AND ("thrombocytopenia"[tiab] OR thrombocytopenic[tiab]))</p>
Chaîne complète pour Base de données WHO COVID-19	<p>"Heparin induced thrombocytopenia" OR ((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic OR thromboembolism) AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic))</p> <p>OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome" OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia" OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia" OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination" OR "Rare thromboembolic syndrome" OR VIPIT OR</p> <p>((("Cerebral venous sinus thrombosis" OR " Cerebral venous thrombosis" OR " Sinus Thrombosis, Intracranial" OR "cerebral sinovenous thrombosis" OR "cerebral vein thrombosis" OR "cerebral venous and sinus thrombosis" OR "cerebral vein and dural sinus thrombosis" OR " cavernous sinus thrombosis" OR CVST OR "Anti PF4 antibodies") AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic))</p>
Lien vers Base de données WHO COVID-19	<p>https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/?output=site&lang=en&from=0&sort=&format=summary&count=20&fb=&page=1&skfp=&index=tw&q=%22Heparin+induced+thrombocytopenia%22+OR+%28%28prothrombotic+OR+thrombosis+OR+thrombotic+OR+thromboembolism%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29+++OR+%22Vaccine+Induced+Thrombocytopenia+Syndrome%22+OR+%22vaccine-induced+prothrombotic+immune+thrombocytopenia%22+OR+%22Vaccine-Induced+Immune+Thrombotic+Thrombocytopenia%22+OR+%22inflammatory+and+thrombotic+response+to+vaccination%22+OR+%22Rare+thromboembolic+syndrome%22+OR+VIPIT+OR+%28%28%22Cerebral+venous+sinus+thrombosis%22+OR+%22+Cerebral+venous+thrombosis%22+OR+%22+Sinus+Thrombosis%2C+Intracranial%22+OR+%22cerebral+sinovenous+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+thrombosis%22+OR+%22cerebral+venous+and+sinus+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+and+dural+sinus+thrombosis%22+OR+%22+cavernous+sinus+thrombosis%22+OR+CVST%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29&search_form_submit=</p>

<p>Global Index Medicus</p>	<p>tw:(("Heparin induced thrombocytopenia" OR ((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic) AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic)) OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome" OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia" OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia" OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination" OR "Rare thromboembolic syndrome" OR vipit OR (("Cerebral venous sinus thrombosis" OR " Cerebral venous thrombosis" OR " Sinus Thrombosis, Intracranial" OR "cerebral sinovenous thrombosis" OR "cerebral vein thrombosis" OR "cerebral venous and sinus thrombosis" OR "cerebral vein and dural sinus thrombosis" OR " cavernous sinus thrombosis" OR cvst) AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic))) AND (type_of_study:(("guideline" OR "policy_brief" OR "systematic reviews")))</p>
<p>Lien vers GIM</p>	<p>https://pesquisa.bvsalud.org/gim/?output=site&lang=en&from=0&sort=&format=summary&count=20&fb=&page=1&filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=guideline&filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=policy_brief&filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=systematic_reviews&index=tw&q=tw%3A%28%22Heparin+induced+thrombocytopenia%22+OR+%28%28prothrombotic+OR+thrombosis+OR+thrombotic%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29+++OR+%22Vaccine+Induced+Thrombocytopenia+Syndrome%22+OR+%22vaccine-induced+prothrombotic+immune+thrombocytopenia%22+OR+%22Vaccine-Induced+Immune+Thrombotic+Thrombocytopenia%22+OR+%22inflammatory+and+thrombotic+response+to+vaccination%22+OR+%22Rare+thromboembolic+syndrome%22+OR+vipit+OR+++%28%28%22Cerebral+venous+sinus+thrombosis%22+OR+%22+Cerebral+venous+thrombosis%22+OR+%22+Sinus+Thrombosis%2C+Intracranial%22+OR+%22cerebral+sinovenous+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+thrombosis%22+OR+%22cerebral+venous+and+sinus+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+and+dural+sinus+thrombosis%22+OR+%22+cavernous+sinus+thrombosis%22+OR+cvst%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29%29+AND+%28+type_of_study%3A%28%22guideline%22+OR+%22policy_brief%22+OR+%22systematic_reviews%22%29%29&search_form_submit=</p>

Groupe d'examen rapide

Thème de recherche

Syndrome de thrombose-thrombocytopenie

WHO COVID-19, base de données de l'OMS sur la COVID-19
<https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>

Concept	Chaîne de caractères recherchée	Résultats 22.05.2021
#1- TTS dans la COVID-19	<p>((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic OR thromboembolism OR embolism OR thrombus OR D-dimer OR "Splanchnic vein" OR SVT OR CVST OR DVT OR "Disseminated Intravascular coagulation" OR "consumptive coagulopathy" OR "disseminated intravascular coagulopathy" OR "defibrination syndrome" OR "defibrinogenation syndrome" OR "acquired afibrinogenemia" OR Stroke OR "cerebrovascular accident" OR "CVA" OR "cerebral infarct" OR "ischemic infarctions" OR "CNS infarction" OR "Myocardial Infarction" OR "coronary infarction") AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic OR "Anti PF4 antibodies" OR "platelet factor 4" OR "low platelet"))</p> <p>OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome" OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia" OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia" OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination" OR "Rare thromboembolic syndrome" OR VIPIT OR "Heparin induced thrombocytopenia"</p>	353
# 2 – Thrombose après vaccination contre la COVID-19	<p>("Cerebral venous sinus thrombosis" OR " Cerebral venous thrombosis" OR "Sinus Thrombosis, Intracranial" OR "cerebral sinovenous thrombosis" OR "cerebral vein thrombosis" OR "cerebral venous and sinus thrombosis" OR "cerebral vein and dural sinus thrombosis" OR " cavernous sinus thrombosis" OR "deep venous thrombosis" OR "deep vein thrombosis" OR "diffuse intravascular thrombosis" OR "arterial thrombosis" OR CVST OR DVT OR "Disseminated Intravascular coagulation" OR "consumptive coagulopathy" OR "disseminated intravascular coagulopathy" OR "defibrination syndrome" OR "defibrinogenation syndrome" OR "acquired afibrinogenemia" OR "splanchnic vein" OR SVT OR "intra-abdominal thrombosis" OR "intra-abdominal venous thrombosis" OR "intra-abdominal vein thrombosis" OR "abdominal thrombosis" OR "venous thromboembolism" OR "pulmonary embolism" OR "pulmonary thromboembolism" OR Stroke OR "cerebrovascular accident" OR "CVA" OR "cerebral infarct" OR "ischemic infarctions" OR "CNS infarction" OR "myocardial infarction" OR "coronary infarction") AND</p> <p>(Innoculation* OR Immuniz* OR Vaccin* OR BNT162b2 OR "comirnaty" OR "mRNA-1273" OR CoviShield OR AZD1222 OR "Sputnik V" OR CoronaVac OR "BBIBP-CorV" OR "Ad26.CoV2.S" OR "JNJ-78436735" OR Ad26COVS1 OR VAC31518 OR EpiVacCorona OR Convidicea OR Ad5-nCoV OR Covaxin OR CoviVac OR ZF2001 OR "NVX-CoV2373" OR "ZyCoV-D" OR CIGB 66 OR "CVnCoV" OR "INO-4800" OR "VIR-7831" OR "UB-612" OR BNT162 OR "Soberana 1" OR "Soberana 2" OR Pzifer OR Moderna OR "Pzifer/bioNtech" OR AstraZeneca OR Gamaleya OR Sinovac OR Sinopharm OR "johnson & Johnson" OR Janssen OR "CanSino Biologics" OR "Bharat Biotech" OR "wuhan institute" OR Chumakov OR "Longcom Biopharmaceutical" OR "Finlay Institute of Vaccines" OR Novavax OR "Zydus Cadila" OR "Center for Genetic Engineering and Biotechnology" OR CureVac OR "University of Melbourne" OR "Murdoch Children's Research Institute" OR "Radboud University Medical Center" OR "Faustman Lab" OR "Inovio Pharmaceuticals" OR Dynavax OR ImmunityBio OR NantKwest OR COVAXX OR "adenovirus vector")</p>	256

Pubmed

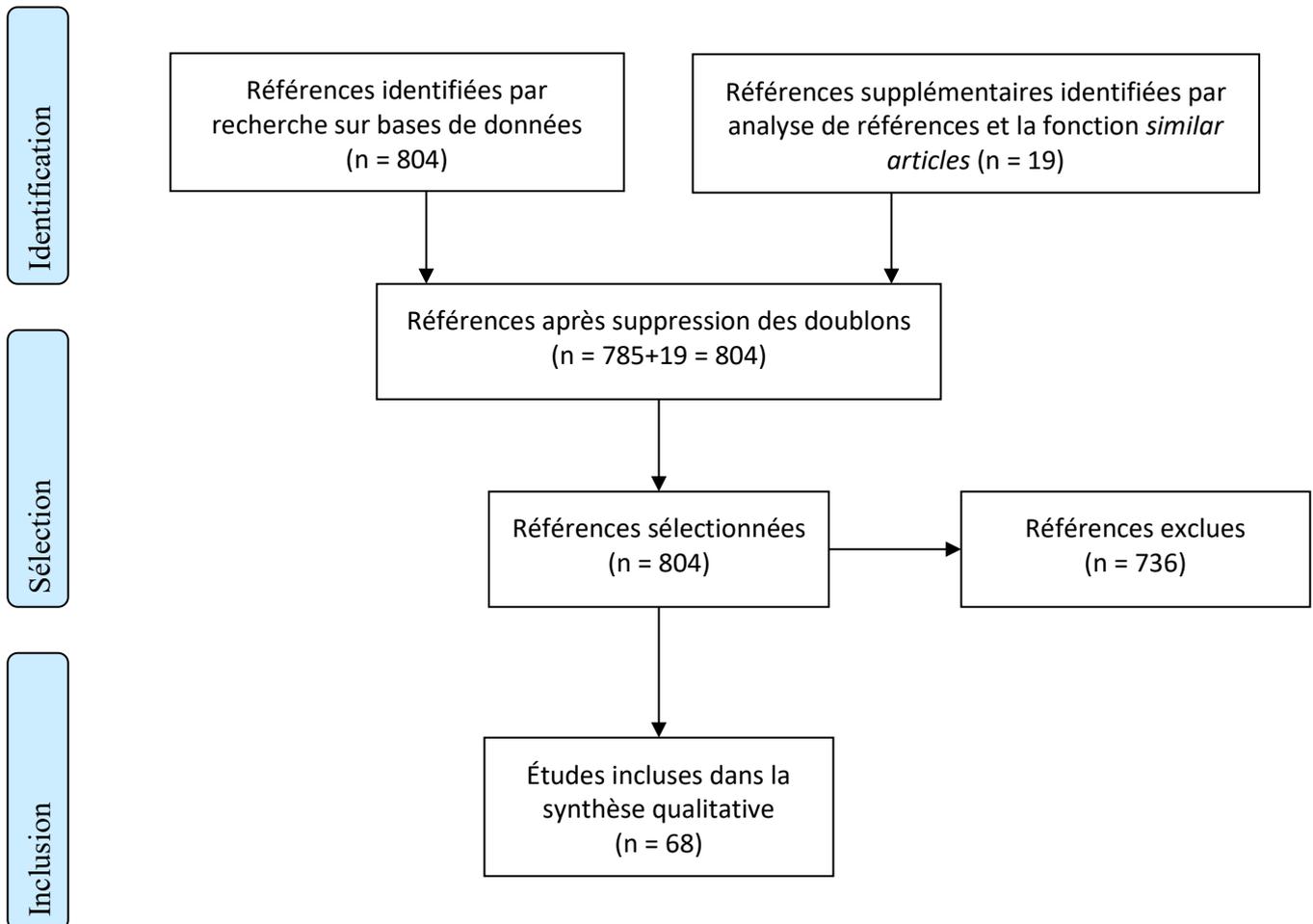
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Concept	Chaîne de caractères recherchée	Résultats
#3 - Résultats de recherche sur les syndromes de type TTS	"Heparin induced thrombocytopenia"[tiab] OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome"[tiab] OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia"[tiab] OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia"[tiab] OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination"[tiab] OR "Rare thromboembolic syndrome"[tiab] OR VIPIT[tiab] OR ((prothrombotic[tiab] OR thrombosis[tiab] OR thrombotic[tiab] OR thromboembolism[tiab] OR embolism[tiab] OR thrombus[tiab] OR D-dimer[tiab] OR "Splanchnic vein"[tiab] OR SVT[tiab] OR CVST[tiab] OR DVT[tiab] OR "Disseminated Intravascular coagulation"[tiab] OR "consumptive coagulopathy"[tiab] OR "disseminated intravascular coagulopathy"[tiab] OR "defibrination syndrome"[tiab] OR "defibrinogenation syndrome"[tiab] OR "acquired afibrinogenemia"[tiab] OR Stroke[tiab] OR "cerebrovascular accident"[tiab] OR "CVA"[tiab] OR "cerebral infarct"[tiab] OR "ischemic infarctions"[tiab] OR "CNS infarction"[tiab] OR "Myocardial Infarction"[tiab] OR "coronary infarction"[tiab]) AND ("thrombocytopenia"[tiab] OR thrombocytopenic[tiab] OR "Anti PF4 antibodies"[tiab] OR "platelet factor 4"[tiab] OR "low platelet"[tiab])) AND systematic[sb]	181

Global Index Medicus
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Concept	Chaîne de caractères recherchée	Résultats
#4 - Résultats de recherche sur les syndromes de type TTS	"Heparin induced thrombocytopenia" OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome" OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia" OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia" OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination" OR "Rare thromboembolic syndrome" OR VIPIT OR ((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic OR thromboembolism OR embolism OR thrombus OR D-dimer OR "Splanchnic vein" OR SVT OR CVST OR DVT OR "Disseminated Intravascular coagulation" OR "consumptive coagulopathy" OR "disseminated intravascular coagulopathy" OR "defibrination syndrome" OR "defibrinogenation syndrome" OR "acquired afibrinogenemia" OR Stroke OR "cerebrovascular accident" OR "CVA" OR "cerebral infarct" OR "ischemic infarctions" OR "CNS infarction" OR "Myocardial Infarction" OR "coronary infarction") AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic OR "Anti PF4 antibodies" OR "platelet factor 4" OR "low platelet")) AND (type_of_study:("guideline" OR "policy_brief" OR "systematic_reviews"))	14

Diagramme de flux du processus d'identification, de sélection et d'inclusion des études

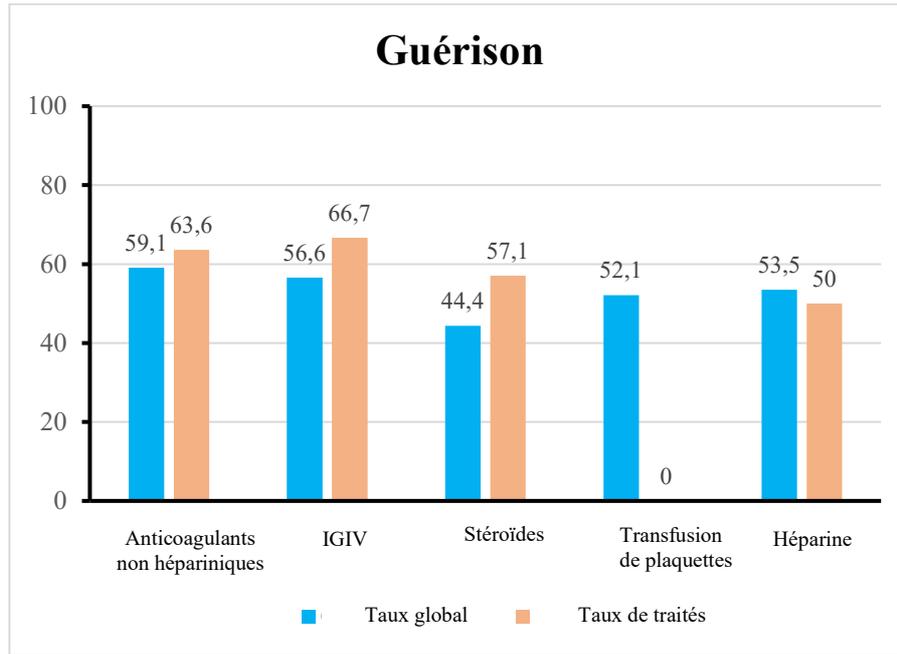


Cadre d'élaboration des tableaux décisionnels fondés sur des données probantes⁴

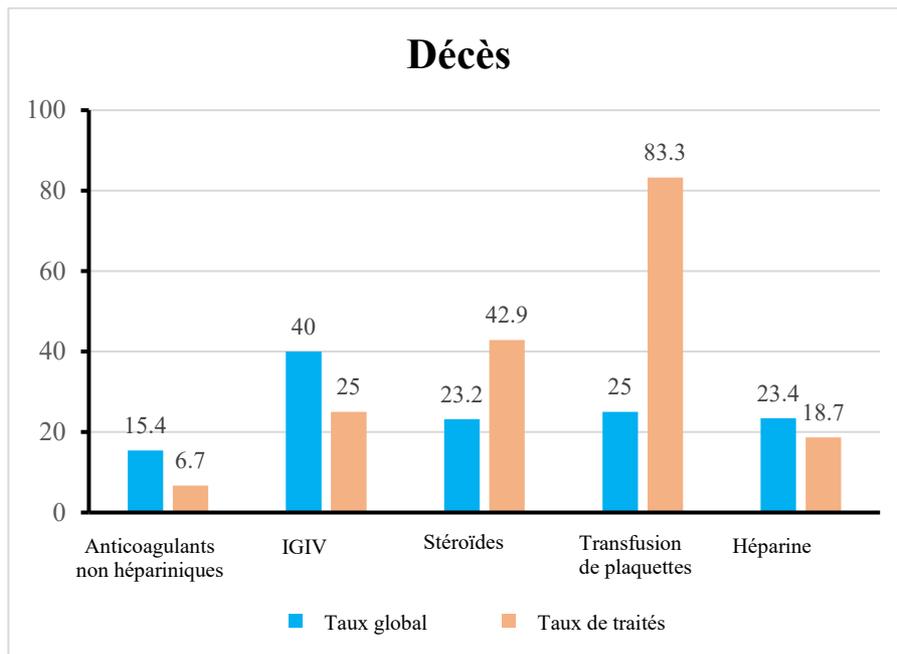
Question	Jugement
1. Le problème constitue-t-il une priorité ?	Non, Oui, Variable, Incertain
2. Quelle est l'ampleur des effets bénéfiques ?	Élevée, Modérée, Faible, Évidente, Variable, Incertaine
3. Quelle est l'ampleur des effets néfastes ?	Élevée, Modérée, Faible, Évidente, Variable, Incertaine
4. Quel est le niveau de certitude global des données probantes ?	Élevé, Modéré, Faible, Très faible
5. Comment est l'équilibre entre les effets bénéfiques et néfastes ?	En faveur de l'intervention, Contre l'intervention
6. Dans quelle mesure les gens attachent-ils de la valeur au traitement du TTS ?	Degré de variabilité ou d'incertitude
7. Quelle est l'ampleur des besoins en ressources (coûts) ?	coûts ou économies Importants, Modérés, Négligeables
8. Quel est le niveau de certitude des données probantes concernant les coûts ?	Élevé, Modéré, Faible, Très faible
9. Les traitements du TTS présentent-ils un bon rapport coût-efficacité ?	En faveur de l'intervention, Contre l'intervention
10. Quelles seraient les conséquences sur l'équité en matière de santé ?	Réduites, Accrues, Variables, Incertaines
11. Les traitements du TTS sont-ils acceptables pour toutes les parties prenantes ?	Non, Oui, Variable, Incertain
12. La mise en œuvre des traitements du TTS est-elle faisable ?	Non, Oui, Variable, Incertain

⁴ GRADE Handbook. Disponible à l'adresse : <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>.
Consulté le 1^{er} juillet 2021

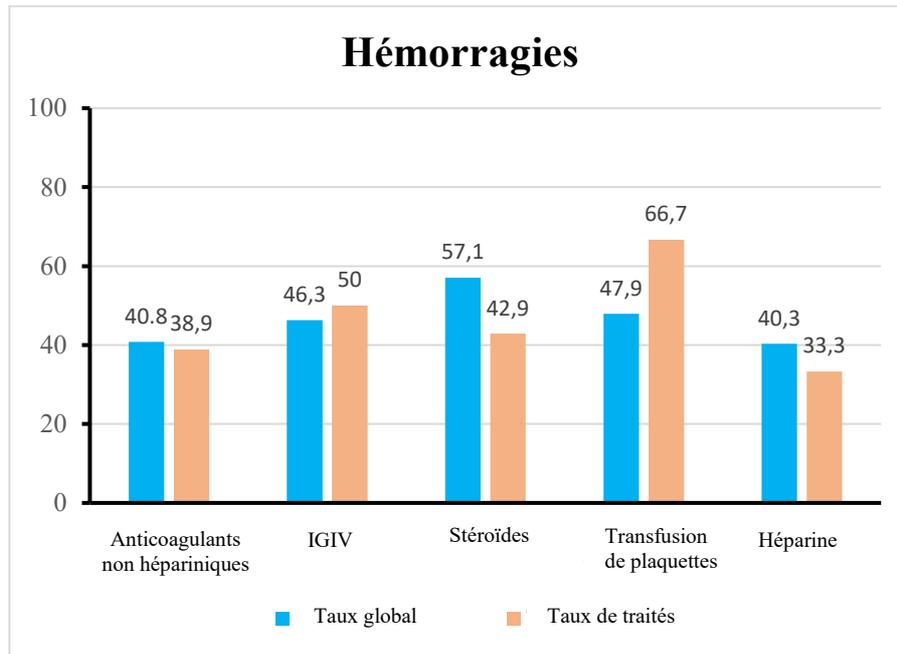
Synthèse des résultats



Médicament	Nombre d'études	Taux global	Nombre d'études avec données valides	Taux de traités
Anticoagulants non hépariniques	6	65/110	5	28/44
IGIV	7	64/113	4	6/9
Stéroïdes	4	4/9	4	4/7
Transfusion de plaquettes	5	25/48	3	0/6
Héparine	8	68/127	4	7/14



Médicament	Nombre d'études	Taux global	Nombre d'études avec données valides	Taux de traités
Anticoagulants non hépariniques	6	17/110	4	1/15
IGIV	8	22/55	5	4/16
Stéroïdes	6	19/82	4	3/7
Transfusion de plaquettes	5	12/48	3	5/6
Héparine	9	30/128	5	6/32



Médicament	Nombre d'études	Taux global	Nombre d'études avec données valides	Taux de traités
Anticoagulants non hépariniques	5	20/49	4	7/18
IGIV	7	25/54	5	5/10
Stéroïdes	5	12/21	4	3/7
Transfusion de plaquettes	5	23/48	3	4/6
Héparine	8	27/67	6	7/21

Lacunes possibles de la recherche pour la prise en charge prophylactique future

- Faut-il utiliser l'hydroxychloroquine chez les patients présentant un TTS ?
- Les marqueurs génétiques pour les patients « à risque ».
- Les facteurs de risque de TTS et le rôle des autres facteurs de risque thrombotique.
- Le rôle des dispositifs et des produits diagnostiques utilisables au point d'intervention, tels que la thromboélastographie (TEG), qui donne une indication des taux de fibrinogène, ou l'échographie au chevet du patient (en anglais Point-Of-Care Ultrasound, ou POCUS), qui permettrait la mesure fréquente des profils de coagulation/saignement.
- La durée et la persistance des anticorps anti-PF4 dans le TTS lié au vaccin contre la COVID-19. Chez les patients atteints de TIH, le délai médian d'élimination des anticorps est de 50 jours avec les tests d'activation plaquettaire et de 85 à 90 jours avec les tests immunologiques. Les tests immunologiques peuvent donner des résultats qui restent positifs chez environ 35 % des patients pendant jusqu'à 1 an, les taux diminuant avec le temps. Les patients peuvent donc courir un risque de thrombose à cause de la présence d'anticorps anti-PF4/héparine circulants.
- La durée des traitements immunosuppresseurs.
- La prise en charge des patients résistant aux traitements.
- La possibilité de don d'organes chez les patients décédés du TTS.
- Envisager une recherche documentaire rapide pour identifier la cause la plus courante de l'hypercoagulabilité.
- Recherches à mener sur l'augmentation des hypercoagulopathies chez les patients ayant des antécédents de COVID-19 et ayant reçu n'importe quel vaccin anti-COVID-19.
- Essais contrôlés randomisés (ECR) visant à déterminer la sécurité de l'anticoagulation proposée, les anticoagulants alternatifs et le rôle des antiplaquettaires, tels que le Ticagrelor, dans la prise en charge des patients.
- Des ECR visant à évaluer l'efficacité de l'utilisation de nouveaux anticoagulants par voie orale (NOACS) en prophylaxie chez les patients se remettant d'un TTS après une vaccination anti-COVID-19 (si des anticorps anti-PF4 sont présents).

Tableaux des données probantes

Question : Héparine comparée à l'absence d'héparine ou à d'autres anticoagulants pour les patients chez qui a été diagnostiqué un TTS après vaccination contre la COVID-19 - Résultat clinique : décès (toutes causes confondues)

Évaluation du niveau de certitude							Impact	Niveau de certitude	Importance
Nb d'études	Structure des études	Risque de biais	Incohérence	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations			
Décès (toutes causes confondues)									
9	études observationnelles	très élevé ^a	importante ^b	peu marqué	très importante ^c	forte suspicion de biais de publication ^d	Il y avait 9 études fournissant des données valides [7 séries de cas et 2 rapports de cas], incluant 128 patients, dont 46 traités par héparine. Le taux de décès global était de 30/128 (23,4 %). Des informations sur les décès chez les patients traités par héparine étaient disponibles dans 5 études incluant 32 patients. Le taux de décès chez les patients traités par héparine était de 6/32 (19,7 %).	⊕○○○ TRÈS FAIBLE	CRITIQUE

Bibliographie :

- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-2101.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1964-1965.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. *medRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood* 2021:blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. *J Clin Med.* 2021;10(8):1599.

Explications

- a. Biais de sélection : Les cas de décès étaient plus susceptibles d'être publiés rapidement sous forme de rapports de cas (délai 5-8 jours) que les grandes séries de cas. Les facteurs de confusion influençant le pronostic n'étaient pas tous analysés (âge, délai entre l'apparition des symptômes et le traitement, autres traitements, présence d'une thrombose multisite), suivi incomplet dans la plupart des cas.
- b. La dose n'était pas décrite dans les études. La durée de suivi était différente. Il existe une hétérogénéité clinique (différences dans les paradigmes de traitement, la localisation et la sévérité des thromboses) et méthodologique entre les études, et il est peu certain que ces différences expliquent les différences d'effets observées.
- c. Le nombre total de patients inclus est inférieur au nombre de patients qui devraient être inclus d'après un calcul de la taille d'échantillon nécessaire pour un essai unique d'une puissance suffisante.
- d. Dans de nombreux cas, les résultats cliniques n'étaient pas disponibles au moment de la publication.

Question : Héparine comparée à l'absence d'héparine ou à d'autres anticoagulants pour les patients chez qui a été diagnostiqué un TTS après vaccination contre la COVID-19 - Résultat clinique : hémorragies intracrâniennes

Évaluation du niveau de certitude							Impact	Niveau de certitude	Importance
Nb d'études	Structure des études	Risque de biais	Incohérence	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations			
Hémorragies intracrâniennes									
8	études observationnelles	très élevé ^a	importante ^b	peu marqué	très importante ^c	forte suspicion de biais de publication ^d	Il y avait 8 études fournissant des données valides [6 séries de cas et 2 rapports de cas], incluant 67 patients, dont 34 traités par héparine. Le taux d'hémorragies intracrâniennes global était de 27/67 (40,3 %). Des informations sur le taux d'hémorragies intracrâniennes chez les patients traités par héparine étaient disponibles dans 6 études ; ce taux était de 7/21 (33,3 %).	⊕○○○ TRÈS FAIBLE	CRITIQUE

Bibliographie :

- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-2101.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COVS.2.S vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1964-1965.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS.2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood* 2021:blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bänzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. *J Clin Med.* 2021;10(8):1599.

Explications

- a. Biais de sélection : Les cas de décès étaient plus susceptibles d'être publiés rapidement sous forme de rapports de cas (délai 5-8 jours) que les grandes séries de cas. Les facteurs de confusion influençant le pronostic n'étaient pas tous analysés (âge, délai entre l'apparition des symptômes et le traitement, autres traitements, présence d'une thrombose multisite), suivi incomplet dans la plupart des cas.
- b. La dose n'était pas décrite dans les études. La durée de suivi était différente. Il existe une hétérogénéité clinique (différences dans les paradigmes de traitement, la localisation et la sévérité des thromboses) et méthodologique entre les études, et il est peu certain que ces différences expliquent les différences d'effets observées.
- c. Le nombre total de patients inclus est inférieur au nombre de patients qui devraient être inclus d'après un calcul de la taille d'échantillon nécessaire pour un essai unique d'une puissance suffisante.
- d. Dans de nombreux cas, les résultats cliniques n'étaient pas disponibles au moment de la publication.

Question : Héparine comparée à l'absence d'héparine ou à d'autres anticoagulants pour les patients chez qui a été diagnostiqué un TTS après vaccination contre la COVID-19 - Résultat clinique : guérison

Évaluation du niveau de certitude							Impact	Niveau de certitude	Importance
Nb d'études	Structure des études	Risque de biais	Incohérence	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations			
Guérison									
8	études observationnelles	très élevé ^a	importante ^b	peu marqué	très importante ^c	forte suspicion de biais de publication ^d	Il y avait 8 études fournissant des données valides [7 séries de cas et 1 rapport de cas], incluant 127 patients, dont 45 traités par héparine. 68/127 (53,5 %) patients étaient guéris au moment où l'étude a été publiée. Des informations sur les guérisons chez les patients traités par héparine étaient disponibles dans 4 études, incluant 14 patients. Le taux de guérison était de 7/14 (50 %).	⊕○○○ TRÈS FAIBLE	CRITIQUE

Bibliographie :

- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-2101.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. *medRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwilinn A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood* 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bänzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. *J Clin Med.* 2021;10(8):1599.

Explications

- Biais de sélection : Les cas de décès étaient plus susceptibles d'être publiés rapidement sous forme de rapports de cas (délai 5-8 jours) que les grandes séries de cas. Les facteurs de confusion influençant le pronostic n'étaient pas tous analysés (âge, délai entre l'apparition des symptômes et le traitement, autres traitements, présence d'une thrombose multisite), suivi incomplet dans la plupart des cas.
- La dose n'était pas décrite dans les études. La durée de suivi était différente. Il existe une hétérogénéité clinique (différences dans les paradigmes de traitement, la localisation et la sévérité des thromboses) et méthodologique entre les études, et il est peu certain que ces différences expliquent les différences d'effets observées.
- Le nombre total de patients inclus est inférieur au nombre de patients qui devraient être inclus d'après un calcul de la taille d'échantillon nécessaire pour un essai unique d'une puissance suffisante.
- Dans de nombreux cas, les résultats cliniques n'étaient pas disponibles au moment de la publication.

Question : Anticoagulants non hépariniques comparés à l'héparine ou à l'absence d'anticoagulation pour les patients chez qui a été diagnostiqué un TTS après vaccination contre la COVID-19 - Résultat clinique : décès (toutes causes confondues)

Évaluation du niveau de certitude							Impact	Niveau de certitude	Importance
Nb d'études	Structure des études	Risque de biais	Incohérence	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations			
Décès (toutes causes confondues)									
6	études observationnelles	très élevé ^a	importante ^b	peu marqué	très importante ^c	forte suspicion de biais de publication ^d	Il y avait 6 études fournissant des données valides, toutes étaient des séries de cas, incluant 110 patients, dont 77 traités par anticoagulants non hépariniques. Le taux de décès global était de 17/110 (15,4%). Des informations sur les décès chez les patients traités par anticoagulants non hépariniques étaient disponibles dans 4 études incluant 15 patients. Le taux de décès chez les patients traités par anticoagulants non hépariniques était de 1/15 (6,7 %).	⊕○○○ TRÈS FAIBLE	CRITIQUE

Bibliographie :

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVS.2 vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS.2 vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwilina A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bänzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. J Clin Med. 2021;10(8):1599.

Explications

- Biais de sélection : Les cas de décès étaient plus susceptibles d'être publiés rapidement sous forme de rapports de cas (délai 5-8 jours) que les grandes séries de cas. Les facteurs de confusion influençant le pronostic n'étaient pas tous analysés (âge, délai entre l'apparition des symptômes et le traitement, autres traitements, présence d'une thrombose multisite), suivi incomplet dans la plupart des cas.
- La dose n'était pas décrite dans les études. La durée de suivi était différente. Il existe une hétérogénéité clinique (différences dans les paradigmes de traitement, la localisation et la sévérité des thromboses) et méthodologique entre les études, et il est peu certain que ces différences expliquent les différences d'effets observées.
- Le nombre total de patients inclus est inférieur au nombre de patients qui devraient être inclus d'après un calcul de la taille d'échantillon nécessaire pour un essai unique d'une puissance suffisante.
- Dans de nombreux cas, les résultats cliniques n'étaient pas disponibles au moment de la publication.

Question : **Anticoagulants non hépariniques comparés à l'héparine ou à l'absence d'anticoagulation pour les patients chez qui a été diagnostiqué un TTS après vaccination contre la COVID-19 – Résultat clinique : hémorragies intracrâniennes**

Évaluation du niveau de certitude							Impact	Niveau de certitude	Importance
Nb d'études	Structure des études	Risque de biais	Incohérence	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations			
Hémorragies intracrâniennes									
5	études observationnelles	très élevé ^a	importante ^b	peu marqué	très importante ^c	forte suspicion de biais de publication ^d	Il y avait 5 études fournissant des données valides, toutes étaient des séries de cas, incluant 49 patients, dont 44 traités par anticoagulants non hépariniques. Le taux d'hémorragies global était de 20/49 (40,8 %). Des informations sur les hémorragies chez les patients traités par anticoagulants non hépariniques étaient disponibles dans 4 études incluant 18 patients. Le taux de décès chez les patients traités par anticoagulants non hépariniques était de 7/18 (38,9 %).	⊕○○○ TRÈS FAIBLE	CRITIQUE

Bibliographie :

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVID.S vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVID.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwilinn A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. J Clin Med. 2021;10(8):1599.

Explications

- Biais de sélection : Les cas de décès étaient plus susceptibles d'être publiés rapidement sous forme de rapports de cas (délai 5-8 jours) que les grandes séries de cas. Les facteurs de confusion influençant le pronostic n'étaient pas tous analysés (âge, délai entre l'apparition des symptômes et le traitement, autres traitements, présence d'une thrombose multisite), suivi incomplet dans la plupart des cas.
- La dose n'était pas décrite dans les études. La durée de suivi était différente. Il existe une hétérogénéité clinique (différences dans les paradigmes de traitement, la localisation et la sévérité des thromboses) et méthodologique entre les études, et il est peu certain que ces différences expliquent les différences d'effets observés.
- Le nombre total de patients inclus est inférieur au nombre de patients qui devraient être inclus d'après un calcul de la taille d'échantillon nécessaire pour un essai unique d'une puissance suffisante.
- Dans de nombreux cas, les résultats cliniques n'étaient pas disponibles au moment de la publication.

Question : Anticoagulants non hépariniques comparés à l'héparine ou à l'absence d'anticoagulation pour les patients chez qui a été diagnostiqué un TTS après vaccination contre la COVID-19 – Résultat clinique : guérison

Évaluation du niveau de certitude							Impact	Niveau de certitude	Importance
Nb d'études	Structure des études	Risque de biais	Incohérence	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations			

Guérison

6	études observationnelles	très élevé ^a	importante ^b	peu marqué	très importante ^c	forte suspicion de biais de publication ^d	Il y avait 6 études fournissant des données valides, toutes étaient des séries de cas, incluant 110 patients, dont 77 traités par anticoagulants non hépariniques. Le taux de guérison global était de 65/110 (59,1 %). Des informations sur les guérisons chez les patients traités par anticoagulants non hépariniques étaient disponibles dans 5 études incluant 44 patients. Le taux de guérison chez les patients traités par anticoagulants non hépariniques était de 28/44 (63,6 %).	⊕○○○ TRÈS FAIBLE	CRITIQUE
---	--------------------------	-------------------------	-------------------------	------------	------------------------------	--	---	---------------------	----------

Bibliographie :

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVID.S vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVID.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwilinn A, Wewitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021:blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bänzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. J Clin Med. 2021;10(8):1599.

Explications

- a. Biais de sélection : Les cas de décès étaient plus susceptibles d'être publiés rapidement sous forme de rapports de cas (délai 5-8 jours) que les grandes séries de cas. Les facteurs de confusion influençant le pronostic n'étaient pas tous analysés (âge, délai entre l'apparition des symptômes et le traitement, autres traitements, présence d'une thrombose multisite), suivi incomplet dans la plupart des cas.
- b. La dose n'était pas décrite dans les études. La durée de suivi était différente. Il existe une hétérogénéité clinique (différences dans les paradigmes de traitement, la localisation et la sévérité des thromboses) et méthodologique entre les études, et il est peu certain que ces différences expliquent les différences d'effets observées.
- c. Le nombre total de patients inclus est inférieur au nombre de patients qui devraient être inclus d'après un calcul de la taille d'échantillon nécessaire pour un essai unique d'une puissance suffisante.
- d. Dans de nombreux cas, les résultats cliniques n'étaient pas disponibles au moment de la publication.

Question : Immunoglobulines intraveineuses (IGIV) comparées à l'absence de traitement ou à d'autres médicaments ou interventions pour les patients chez qui a été diagnostiqué un TTS après vaccination contre la COVID-19 - Résultat clinique : décès (toutes causes confondues)

Évaluation du niveau de certitude							Impact	Niveau de certitude	Importance
Nb d'études	Structure des études	Risque de biais	Incohérence	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations			
Décès (toutes causes confondues)									
8	études observationnelles	très élevé ^a	importante ^b	peu marqué	très importante ^c	forte suspicion de biais de publication ^d	Il y avait 8 études rendant compte de l'utilisation d'IGIV [3 rapports de cas et 5 séries de cas], incluant 114 patients, dont 55 traités par IGIV. Le taux de décès global était de 22/55 (40,0 %). Des informations sur les décès chez les patients traités par IGIV étaient disponibles dans 5 études incluant 16 patients. Le taux de décès chez les patients traités par IGIV était de 4/16 (25,0 %).	⊕○○○ TRÈS FAIBLE	CRITIQUE

Bibliographie :

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVS vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengier M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. Brain Behav Immun. 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COVS vaccination. N Engl J Med. 2021;384(20):1964-1965.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021;384(22):2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021;blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.

Explications

- Biais de sélection : Les cas de décès étaient plus susceptibles d'être publiés rapidement sous forme de rapports de cas (délai 5-8 jours) que les grandes séries de cas. Les facteurs de confusion influençant le pronostic n'étaient pas tous analysés (âge, délai entre l'apparition des symptômes et le traitement, autres traitements, présence d'une thrombose multisite), suivi incomplet dans la plupart des cas.
- La dose n'était pas décrite dans les études. La durée de suivi était différente. Il existe une hétérogénéité clinique (différences dans les paradigmes de traitement, la localisation et la sévérité des thromboses) et méthodologique entre les études, et il est peu certain que ces différences expliquent les différences d'effets observées.
- Le nombre total de patients inclus est inférieur au nombre de patients qui devraient être inclus d'après un calcul de la taille d'échantillon nécessaire pour un essai unique d'une puissance suffisante.
- Dans de nombreux cas, les résultats cliniques n'étaient pas disponibles au moment de la publication.

Question : **Immunoglobulines intraveineuses (IGIV) comparées à l'absence de traitement ou à d'autres médicaments ou interventions pour les patients chez qui a été diagnostiqué un TTS après vaccination contre la COVID-19 - Résultat clinique : hémorragies intracrâniennes**

Évaluation du niveau de certitude							Impact	Niveau de certitude	Importance
Nb d'études	Structure des études	Risque de biais	Incohérence	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations			

Hémorragies intracrâniennes

7	études observationnelles	très élevé ^a	importante ^b	peu marqué	très importante ^c	forte suspicion de biais de publication ^d	Il y avait 7 études rendant compte de l'utilisation d'IGIV [3 rapports de cas et 4 séries de cas], incluant 54 patients, dont 35 traités par IGIV. Le taux d'hémorragies global était de 25/54 (46,3 %). Des informations sur les hémorragies chez les patients traités par IGIV étaient disponibles dans 5 études incluant 10 patients. Le taux d'hémorragies chez les patients traités par IGIV était de 5/10 (50,0 %).	⊕○○○ TRÈS FAIBLE	CRITIQUE
---	--------------------------	-------------------------	-------------------------	------------	------------------------------	--	---	---------------------	----------

Bibliographie :

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVS.2 vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. Brain Behav Immun. 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COVS.2 vaccination. N Engl J Med. 2021;384(20):1964-1965.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021;384(22):2124-2130.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS.2 vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. Blood 2021:blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.

Explications

- Biais de sélection : Les cas de décès étaient plus susceptibles d'être publiés rapidement sous forme de rapports de cas (délai 5-8 jours) que les grandes séries de cas. Les facteurs de confusion influençant le pronostic n'étaient pas tous analysés (âge, délai entre l'apparition des symptômes et le traitement, autres traitements, présence d'une thrombose multisite), suivi incomplet dans la plupart des cas.
- La dose n'était pas décrite dans les études. La durée de suivi était différente. Il existe une hétérogénéité clinique (différences dans les paradigmes de traitement, la localisation et la sévérité des thromboses) et méthodologique entre les études, et il est peu certain que ces différences expliquent les différences d'effets observées.
- Le nombre total de patients inclus est inférieur au nombre de patients qui devraient être inclus d'après un calcul de la taille d'échantillon nécessaire pour un essai unique d'une puissance suffisante.
- Dans de nombreux cas, les résultats cliniques n'étaient pas disponibles au moment de la publication.

Question : Immunoglobulines intraveineuses (IGIV) comparées à l'absence de traitement ou à d'autres médicaments ou interventions pour les patients chez qui a été diagnostiqué un TTS après vaccination contre la COVID-19 - Résultat clinique : guérison

Évaluation du niveau de certitude							Impact	Niveau de certitude	Importance
Nb d'études	Structure des études	Risque de biais	Incohérence	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations			
Guérison									
7	études observationnelles	très élevé ^a	importante ^b	peu marqué	très importante ^c	forte suspicion de biais de publication ^d	Il y avait 7 études rendant compte de l'utilisation d'IGIV [2 rapports de cas et 5 séries de cas], incluant 113 patients, dont 55 traités par IGIV. Le taux de guérison global était de 64/113 (56,6 %). Des informations sur les guérisons chez les patients traités par IGIV étaient disponibles dans 4 études incluant 9 patients. Le taux de guérison chez les patients traités par IGIV était de 6/9 (66,7 %).	⊕○○○ TRÈS FAIBLE	CRITIQUE

Bibliographie :

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVID-19 vaccination. *Am J Hematol*. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun*. 2021;95:514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COVID-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1964-1965.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. *medRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood* 2021:blood.2021011958. doi: 10.1182/blood.2021011958.

Explications

- Biais de sélection : Les cas de décès étaient plus susceptibles d'être publiés rapidement sous forme de rapports de cas (délai 5-8 jours) que les grandes séries de cas. Les facteurs de confusion influençant le pronostic n'étaient pas tous analysés (âge, délai entre l'apparition des symptômes et le traitement, autres traitements, présence d'une thrombose multisite), suivi incomplet dans la plupart des cas.
- La dose n'était pas décrite dans les études. La durée de suivi était différente. Il existe une hétérogénéité clinique (différences dans les paradigmes de traitement, la localisation et la sévérité des thromboses) et méthodologique entre les études, et il est peu certain que ces différences expliquent les différences d'effets observées.
- Le nombre total de patients inclus est inférieur au nombre de patients qui devraient être inclus d'après un calcul de la taille d'échantillon nécessaire pour un essai unique d'une puissance suffisante.
- Dans de nombreux cas, les résultats cliniques n'étaient pas disponibles au moment de la publication.

Question : Transfusion de plaquettes comparée à l'absence de transfusion de plaquettes pour les patients chez qui a été diagnostiqué un TTS après vaccination contre la COVID-19 - Résultat clinique : décès (toutes causes confondues)

Évaluation du niveau de certitude							Impact	Niveau de certitude	Importance
Nb d'études	Structure des études	Risque de biais	Incohérence	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations			
Mortalité (toutes causes confondues)									
5	études observationnelles	très élevé ^a	importante ^b	peu marqué	très importante ^c	forte suspicion de biais de publication ^d	Il y avait 5 études fournissant des données valides, 2 rapports de cas et 3 séries de cas, incluant 48 patients, dont 16 traités par transfusions de plaquettes. Le taux de mortalité global était de 12/48 (25,0 %). Des informations sur la mortalité chez les patients traités par transfusions de plaquettes étaient disponibles dans 3 études incluant 6 patients. Le taux de mortalité chez les patients traités par transfusions de plaquettes était de 5/6 (83,3 %).	⊕○○○ TRÈS FAIBLE	CRITIQUE

Bibliographie :

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
3. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-56.
4. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.

Explications

- a. Biais de sélection : Les cas de décès étaient plus susceptibles d'être publiés rapidement sous forme de rapports de cas (délai 5-8 jours) que les grandes séries de cas. Les facteurs de confusion influençant le pronostic n'étaient pas tous analysés (âge, délai entre l'apparition des symptômes et le traitement, autres traitements, présence d'une thrombose multisite), suivi incomplet dans la plupart des cas.
- b. La dose n'était pas décrite dans les études. La durée de suivi était différente. Il existe une hétérogénéité clinique (différences dans les paradigmes de traitement, la localisation et la sévérité des thromboses) et méthodologique entre les études, et il est peu certain que ces différences expliquent les différences d'effets observées.
- c. Le nombre total de patients inclus est inférieur au nombre de patients qui devraient être inclus d'après un calcul de la taille d'échantillon nécessaire pour un essai unique d'une puissance suffisante.
- d. Dans de nombreux cas, les résultats cliniques n'étaient pas disponibles au moment de la publication.

Question : **Transfusion de plaquettes comparée à l'absence de transfusion de plaquettes pour les patients chez qui a été diagnostiqué un TTS après vaccination contre la COVID-19 - Résultat clinique : hémorragies intracrâniennes**

Évaluation du niveau de certitude							Impact	Niveau de certitude	Importance
Nb d'études	Structure des études	Risque de biais	Incohérence	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations			

Hémorragies intracrâniennes

5	études observationnelles	très élevé ^a	importante ^b	peu marqué	très importante ^c	forte suspicion de biais de publication ^d	Il y avait 5 études fournissant des données valides, 2 rapports de cas et 3 séries de cas, incluant 48 patients, dont 16 traités par transfusions de plaquettes. Le taux d'hémorragies intracrâniennes global était de 23/48 (47,9 %). Des informations sur les hémorragies intracrâniennes chez les patients traités par transfusions de plaquettes étaient disponibles dans 3 études incluant 6 patients. Le taux d'hémorragies chez les patients traités par transfusions de plaquettes était de 4/6 (66,7 %).	⊕○○○ TRÈS FAIBLE	CRITIQUE
---	--------------------------	-------------------------	-------------------------	------------	------------------------------	--	---	---------------------	----------

Bibliographie :

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
3. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-56.
4. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.

Explications

- a. Biais de sélection : Les cas de décès étaient plus susceptibles d'être publiés rapidement sous forme de rapports de cas (délai 5-8 jours) que les grandes séries de cas. Les facteurs de confusion influençant le pronostic n'étaient pas tous analysés (âge, délai entre l'apparition des symptômes et le traitement, autres traitements, présence d'une thrombose multisite), suivi incomplet dans la plupart des cas.
- b. La dose n'était pas décrite dans les études. La durée de suivi était différente. Il existe une hétérogénéité clinique (différences dans les paradigmes de traitement, la localisation et la sévérité des thromboses) et méthodologique entre les études, et il est peu certain que ces différences expliquent les différences d'effets observées.
- c. Le nombre total de patients inclus est inférieur au nombre de patients qui devraient être inclus d'après un calcul de la taille d'échantillon nécessaire pour un essai unique d'une puissance suffisante.
- d. Dans de nombreux cas, les résultats cliniques n'étaient pas disponibles au moment de la publication.

Question : **Transfusion de plaquettes comparée à l'absence de transfusion de plaquettes pour les patients chez qui a été diagnostiqué un TTS après vaccination contre la COVID-19 - Résultat clinique : guérison**

Évaluation du niveau de certitude							Impact	Niveau de certitude	Importance
N ^o des études	Structure de l'étude	Risque de biais	Incohérence	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations			

Guérison

5	études observationnelles	très élevé ^a	importante ^b	peu marqué	très importante ^c	forte suspicion de biais de publication ^d	Il y avait 5 études fournissant des données valides, 2 rapports de cas et 3 séries de cas, incluant 48 patients, dont 16 traités par transfusions de plaquettes. Le taux de guérison global était de 25/48 (52,1 %). Des informations sur les guérisons chez les patients traités par transfusions de plaquettes étaient disponibles dans 3 études incluant 6 patients. Le taux de guérison chez les patients traités par transfusions de plaquettes était de 0/6 (0 %).	⊕○○○ TRÈS FAIBLE	CRITIQUE
---	--------------------------	-------------------------	-------------------------	------------	------------------------------	--	--	---------------------	----------

Bibliographie :

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengier M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
3. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-56.
4. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.

Explications

- a. Biais de sélection : Les cas de décès étaient plus susceptibles d'être publiés rapidement sous forme de rapports de cas (délai 5-8 jours) que les grandes séries de cas. Les facteurs de confusion influençant le pronostic n'étaient pas tous analysés (âge, délai entre l'apparition des symptômes et le traitement, autres traitements, présence d'une thrombose multisite), suivi incomplet dans la plupart des cas.
- b. La dose n'était pas décrite dans les études. La durée de suivi était différente. Il existe une hétérogénéité clinique (différences dans les paradigmes de traitement, la localisation et la sévérité des thromboses) et méthodologique entre les études, et il est peu certain que ces différences expliquent les différences d'effets observées.
- c. Le nombre total de patients inclus est inférieur au nombre de patients qui devraient être inclus d'après un calcul de la taille d'échantillon nécessaire pour un essai unique d'une puissance suffisante.
- d. Dans de nombreux cas, les résultats cliniques n'étaient pas disponibles au moment de la publication.

Question : **Stéroïdes comparés à l'absence de stéroïdes ou à d'autres traitements pour les patients chez qui a été diagnostiqué un TTS après vaccination contre la COVID-19 – Résultat clinique : décès (toutes causes confondues)**

Évaluation du niveau de certitude							Impact	Niveau de certitude	Importance
Nb d'études	Structure des études	Risque de biais	Incohérence	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations			
Décès (toutes causes confondues)									
6	études observationnelles	très élevé ^a	importante ^b	peu marqué	très importante ^c	forte suspicion de biais de publication ^d	Il y avait 6 études fournissant des données valides, 4 rapports de cas et 2 séries de cas, incluant 82 patients, dont 14 traités par stéroïdes. Le taux de décès global était de 19/82 (23,2 %). Des informations sur les décès chez les patients traités par stéroïdes étaient disponibles dans 4 études incluant 7 patients. Le taux de décès chez les patients traités par stéroïdes était de 3/7 (42,9 %).	⊕○○○ TRÈS FAIBLE	CRITIQUE

Bibliographie :

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COV2.S vaccination. Am J Hematol. 2021. doi: 10.1002/ajh.26237.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengier M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. Brain Behav Immun. 2021;95:514-517.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021;384(22):2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>; version posted May 13, 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;325(24):2448-56.
- Yocum A, Simon EL. Thrombotic thrombocytopenic purpura after Ad26.COV2-S vaccination. Am J Emerg Med. 2021:S0735-6757(21)00376-4. doi: 10.1016/j.ajem.2021.05.001.

Explications

- a. Biais de sélection : Les cas de décès étaient plus susceptibles d'être publiés rapidement sous forme de rapports de cas (délai 5-8 jours) que les grandes séries de cas. Les facteurs de confusion influençant le pronostic n'étaient pas tous analysés (âge, délai entre l'apparition des symptômes et le traitement, autres traitements, présence d'une thrombose multisite), suivi incomplet dans la plupart des cas.
- b. La dose n'était pas décrite dans les études. La durée de suivi était différente. Il existe une hétérogénéité clinique (différences dans les paradigmes de traitement, la localisation et la sévérité des thromboses) et méthodologique entre les études, et il est peu certain que ces différences expliquent les différences d'effets observées.
- c. Le nombre total de patients inclus est inférieur au nombre de patients qui devraient être inclus d'après un calcul de la taille d'échantillon nécessaire pour un essai unique d'une puissance suffisante.
- d. Dans de nombreux cas, les résultats cliniques n'étaient pas disponibles au moment de la publication.

Question : **Stéroïdes comparés à l'absence de stéroïdes ou à d'autres traitements pour les patients chez qui a été diagnostiqué un TTS après vaccination contre la COVID-19 – Résultat clinique : hémorragies intracrâniennes**

Évaluation du niveau de certitude							Impact	Niveau de certitude	Importance
Nb d'études	Structure des études	Risque de biais	Incohérence	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations			

Hémorragies intracrâniennes

5	études observationnelles	très élevé ^a	importante ^b	peu marqué	très importante ^c	forte suspicion de biais de publication ^d	Il y avait 5 études fournissant des données valides, 4 rapports de cas et 1 série de cas, incluant 21 patients, dont 10 traités par stéroïdes. Le taux d'hémorragies global était de 12/21 (57,1 %). Des informations sur les hémorragies chez les patients traités par stéroïdes étaient disponibles dans 4 études incluant 7 patients. Le taux d'hémorragies chez les patients traités par stéroïdes était de 3/7 (42,9 %).	⊕○○○ TRÈS FAIBLE	CRITIQUE
---	--------------------------	-------------------------	-------------------------	------------	------------------------------	--	---	---------------------	----------

Bibliographie :

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
3. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;325(24):2448-56.
4. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.

Explications

- a. Biais de sélection : Les cas de décès étaient plus susceptibles d'être publiés rapidement sous forme de rapports de cas (délai 5-8 jours) que les grandes séries de cas. Les facteurs de confusion influençant le pronostic n'étaient pas tous analysés (âge, délai entre l'apparition des symptômes et le traitement, autres traitements, présence d'une thrombose multisite), suivi incomplet dans la plupart des cas.
- b. La dose n'était pas décrite dans les études. La durée de suivi était différente. Il existe une hétérogénéité clinique (différences dans les paradigmes de traitement, la localisation et la sévérité des thromboses) et méthodologique entre les études, et il est peu certain que ces différences expliquent les différences d'effets observées.
- c. Le nombre total de patients inclus est inférieur au nombre de patients qui devraient être inclus d'après un calcul de la taille d'échantillon nécessaire pour un essai unique d'une puissance suffisante.
- d. Dans de nombreux cas, les résultats cliniques n'étaient pas disponibles au moment de la publication.

Question : Stéroïdes comparés à l'absence de stéroïdes pour les patients chez qui a été diagnostiqué un TTS après vaccination contre la COVID-19 - Résultat clinique : guérison

Évaluation du niveau de certitude							Impact	Niveau de certitude	Importance
Nb d'études	Structure des études	Risque de biais	Incohérence	Caractère indirect des données	Imprécision	Autres considérations			

Guérison

4	études observationnelles	très élevé ^a	importante ^b	peu marqué	très importante ^c	forte suspicion de biais de publication ^d	Il y avait 4 études fournissant des données valides, toutes étaient des rapports de cas, incluant 9 patients, dont 7 traités par stéroïdes. Le taux de guérison global était de 4/9 (44,4 %). Des informations sur les guérisons chez les patients traités par stéroïdes étaient disponibles dans 4 études incluant 7 patients. Le taux de guérison chez les patients traités par stéroïdes était de 4/7 (57,1 %).	⊕○○○ TRÈS FAIBLE	CRITIQUE
---	--------------------------	-------------------------	-------------------------	------------	------------------------------	--	--	---------------------	----------

Bibliographie :

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenzi I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021;202:182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Benger M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517.
3. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130.
4. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) May 12, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>, accessed 30 May 2021.

Explications

- a. Biais de sélection : Les cas de décès étaient plus susceptibles d'être publiés rapidement sous forme de rapports de cas (délai 5-8 jours) que les grandes séries de cas. Les facteurs de confusion influençant le pronostic n'étaient pas tous analysés (âge, délai entre l'apparition des symptômes et le traitement, autres traitements, présence d'une thrombose multisite), suivi incomplet dans la plupart des cas.
- b. La dose n'était pas décrite dans les études. La durée de suivi était différente. Il existe une hétérogénéité clinique (différences dans les paradigmes de traitement, la localisation et la sévérité des thromboses) et méthodologique entre les études, et il est peu certain que ces différences expliquent les différences d'effets observées.
- c. Le nombre total de patients inclus est inférieur au nombre de patients qui devraient être inclus d'après un calcul de la taille d'échantillon nécessaire pour un essai unique d'une puissance suffisante.
- d. Dans de nombreux cas, les résultats cliniques n'étaient pas disponibles au moment de la publication.