

COVID-19 : Embolie Pulmonaire aigue sous le vaccin Covishield à l'Hôpital du Mali Aout 2021.

COVID-19: Pulmonary embolism after Covishield vaccination at Mali Hospital August 2021.

Traoré D¹, Keita L², Bahachimi A³, Oumar A A^{3,4}, Traore S⁵, Doumbia N⁶, Traoré M⁷, Diallo O⁸, Kokou H⁹

1. Institut National de Santé Publique.
2. Centre de Sante de référence Commune II, Bamako
3. Centre universitaire de Recherche Clinique /FMOS
4. Faculté de Médecine et d'odontostomatologie de Bamako
5. Pharmacie privée de Kita
6. Hôpital du Mali
7. Centre de sante de Reference de commune VI
8. World Vision Mali
9. Médecins sans frontières, Mali

Auteur Correspondant : Diakalia Traoré, MD, MPH, Attaché de Recherche, Point Focal Pharmacovigilance centre National de Reference de Pharmacovigilance du Mali Email : diakalia_traore@yahoo.fr

Résumé

Introduction La pandémie de COVID-19 est une cause permanente de la crise sanitaire mondiale actuelle. À l'heure actuelle, il existe très peu de rapports sur les embolies pulmonaires induites par le vaccin contre le COVID 19. Nous rapportons un cas embolie pulmonaire aigue proximale massive après la vaccination.

Observation : Une femme de 61 ans s'était présentée au service des urgences avec une histoire de 3 jours de douleur thoraciques, dyspnée, 5 jours après avoir reçu sa première dose du vaccin anti-COVID-19 Covishield. Elle a été diagnostiquée d'une thrombose veineuse des membres inférieurs et d'une embolie pulmonaire le 13 Avril 2021. Elle a été hospitalisée pendant 14 jours et suivi en ambulatoire avec un anticoagulant oral. Un lien improbable avec le produit vaccinal a été le score de l'OMS de l'imputabilité. Ceci a été argumente les facteurs de risque du patient (hepatite B, obésité, Diabète et hypertension).

Conclusion Ce rapport de cas a fait l'objet d'une évaluation au sein du comité technique de la pharmacovigilance a conclu un lien improbable entre le vaccin Covishield et la manifestation post vaccinale.

Mots-clés: Astra Zeneca, vaccin anti-COVID-19, Embolie pulmonaire, Thrombose veineuse

Abstract

Introduction The COVID-19 pandemic is an ongoing cause of the current global health crisis. At present, there are very few reports of vaccine-induced pulmonary embolism against COVID 19. We report a case of massive proximal acute pulmonary embolism after vaccination

Observation: A 61-year-old woman presented to the emergency department with a 3-day history of chest pain, dyspnea, 5 days after receiving her first dose of the anti-COVID-19 vaccine Covishield. She was diagnosed with venous thrombosis of the lower limbs and pulmonary embolism on April 13, 2021. She was hospitalized for 14 days and followed on an outpatient basis with an oral anticoagulant. An unlikely link to the vaccine product was the WHO causality score. This was argued the patient's risk factors (hepatitis B, obesity, diabetes and hypertension).

Conclusion This case report was evaluated by the pharmacovigilance technical committee and concluded an unlikely link between the Covishield vaccine and the post-vaccination event.

Key works : Covishield e, COVID-19 vaccine, Pulmonary embolism, Venous thrombosis

Introduction

La COVID-19 apparue en chine en décembre 2019, a été déclaré par l'OMS comme une crise sanitaire de portée internationale en 2020^[1]. Face à l'urgence et à défaut d'avoir un médicament efficace la vaccination paraissait une des stratégies la plus efficace pour aider à prévenir la propagation de la maladie. Au Mali la campagne de vaccination à commencer le 31 Mars 2021 par le vaccin covishield selon le mécanisme covax . La cible de cette

vaccination était les agents de santé, les personnes âgées et les personnes vivants avec comorbidité. L'inquiétude majeure porte sur l'apparition possible de manifestation post vaccinale indésirables, notamment dans le cadre de l'utilisation de technologies pharmaceutiques inédites à l'instar de l'ARNm^[2]. D'où la nécessité de renforcement du système de pharmacovigilance à travers la surveillance active et passive de ce nouveau vaccin. L'EMA a signalé 222 cas de thrombose et de thrombocytopenie nouvellement développées peu de

Cas Clinique Embolie pulmonaire avec le vaccin Covishield Mali

temps après la vaccination avec ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca); la plupart des cas signalés concernaient des femmes de moins de 55 ans^[3]. "Bien que les données soient encore limitées, la survenue d'un cas de thrombopénie, avec récurrence à la deuxième injection conduit à évoquer un potentiel signal^[4]. Le mécanisme proposé dans la vaccination avec le vaccin Astra Zeneca est nommé thrombopénie immuno-thrombotique induite par le vaccin (VITT), une variante de la thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) ^[5]. Nous rapportons un cas de thromboembolie chez une femme survenue 5 jours après avoir reçu la première dose du vaccin Covishield d'Astra Zeneca au Mali .

Observation clinique

Une patiente âgée de 61 ans a été vaccinée (1^{ère} dose) le 08 Avril 2021 avec le vaccin Covishield d'Astra Zeneca. Le 10 Avril 2021, elle présentait des céphalées, une douleur au point d'injection, une dyspnée au repos. Devant ce tableau elle avait pris du Doliprane (Paracétamol) et Aspégic (Acide Acétyl salicylate de lysine) en automédication, vu la persistance de la symptomatologie, Elle sollicite une consultation au centre de santé de référence de la commune 5 du district de Bamako, où elle sera transférée à l'Hôpital du Mali pour une meilleure prise en charge. Elle était hypertendue connue et sous traitement (Amlor 5mg substitué par Colosar-Denk 50/12,5). Elle avait un antécédent de chirurgie esthétique datant de 2010 qui nous a été signalée. Dans les ATCD obstétricaux, notre patiente a connu

4 gestités, 1 parité, 1 vivant, 0 décès et 3 avortements. Aucun ATCD d'exposition à l'héparine n'a été documenté. A l'arrivée, elle avait un état général passable, des conjonctives normo-colorées, pas d'ictère ni cyanose, ni d'œdème des membres inférieurs. Les bruits du cœur sont audibles, réguliers sans bruits surajoutés. L'abdomen est souple, dépressif, sans organomégalie. La tension artérielle était 110/70 mmHg, une fréquence cardiaque de 98 battements /minutes Glasgow a 15/15, une température à 35,2 C et une fréquence respiratoire de 21 cycles/minutes, une saturation en oxygène à 97%, un examen neurologique normal. Les résultats de la biologie sont décrits dans le tableau I. L'Angioscanner a détecté une embolie pulmonaire aiguë proximale massive et bilatérale associée à une thrombose des membres inférieurs (Figure 1) . Les diagnostics retenus étaient : Embolie pulmonaire aiguë proximale massive et bilatérale, Thrombose des membres inférieurs Il s'agit une Manifestation Post-vaccinale Indésirable (MAPI) lié au vaccin COVID-19 (Covishield) qui a fait l'objet d'hospitalisation à l'hôpital du Mali donc c'est une MAPI grave notifiée .

La méthode de l'imputabilité de l'OMS a été appliquée pour établir le lien de causalité entre la MAPI grave et le vaccin COVISCHIELD par les experts du comité technique de pharmacovigilance. Le comité des experts en utilisant la méthode d'imputabilité de l'OMS a conclu que le lien entre embolie pulmonaire et le vaccin COVISCHIELD était un effet de coïncidence

Tableau I : récapitulatif des bilans sanguins réalisés

Examens biologiques	Résultats	Valeurs de références
Hémoglobine	14 g /dL	12,0-16,0g/dL
Leucocytes	7.200/ mm ³	4 – 10.000 mm ³
Plaquettes	139000/ mm ³	150 000 à 350 000/ mm ³
Taux de Prothrombine	77%	>70%
Taux Fibrinogène	3,73 g/l	2 - 4g/l
Facteur VIII	147,3	< 50
Facteur IX	242,3	< 50
D-Dimère	18,68 mg/L	< 0,5
Glycémie	5.71 mmol/l	4,1 – 5,9 mmol/L
Créatinémie	77 umol/l	40-66 umol/L
CRP	7,82 mg/dL	<5 mg/ dL
Temps de coagulation	4,84	<5,17
Cholestérol HDL	0,90 g/L	0,77- 2,19 g/L
Cholestérol LDL	3,38 g/L	< 3,36 g/L
CK-MB	5,022	< 5 g/L
Sérologie Rétrovirale	Négative	
AgHbS	Positive	

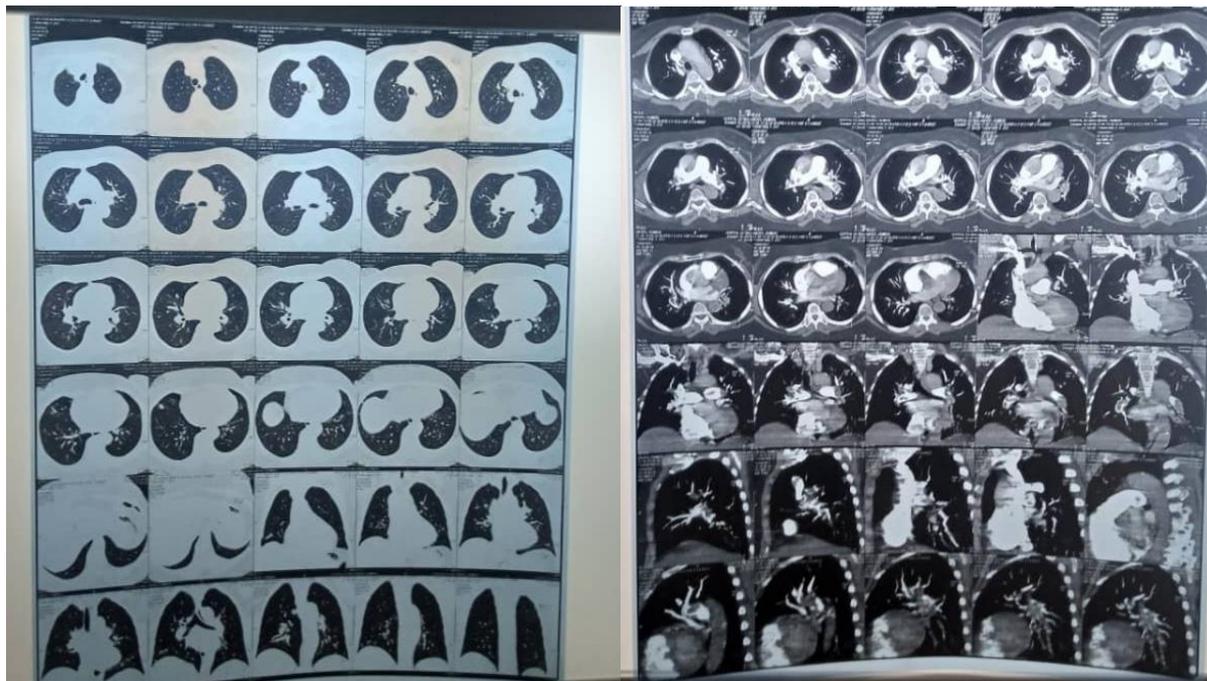


Figure 1 : l'angioscanner thoracique

La patiente a été hospitalisée au service des urgences / Anesthésie-réanimation de l'Hôpital du Mali. L'évolution clinique et radiologique étaient favorable après le traitement

Durant son séjour, les traitements reçus étaient

- Oxygénothérapie
- Sérum salé 0,9% 1 flacon de 500 ml en IVD / 12h
- Laprazol® (lansoprazol) injectable 1fl en IVD/ 24h
- Fleming® (Amoxicilline+Acide Clavulanique) 1g / 12h en intra veineuse lente
- Xarelto 15mg® (Rivaroxaban) 1cp chaque 12h
- Aldactone® 75mg (Spironolactone) ½ comprimé par jour
- Co-losar-Denk® 50/12,5 mg (Losartan+Hydrochlorothiazide) 1 comprimé par jour
- Immu-C® (Vitamine C) sachet buvable 1 sachet 2 fois par jour

Discussion

Le vaccin Adénoviral ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria-Covishield, Oxford/AstraZeneca) est actuellement utilisé pour les campagnes de vaccination massive contre le SRAS-CoV-2 dans le monde entier^[6]. Un profil d'innocuité du vaccin Vaxzevria Covishield était basé sur une analyse des données combinées de quatre essais cliniques conduits au Royaume-Uni, au Brésil et en Afrique du Sud^[2]. Ils avaient randomisé 24 244 participants âgés de plus de 18 ans. Tous ces participants ont reçu le Vaxzevria ou un produit témoin^[2]. Parmi eux, 12 282 ont reçu au moins une dose de Vaxzevria et 10 448 ont reçu la 2^{ème} dose. La durée médiane de suivi était de 81 jours après la seconde dose, avec 7 158 participants ayant été suivis pendant plus de 2 mois après la seconde dose^[2]. Il est primordial de souligner que seuls deux manifestations post

vaccinales ont été signalées, considérés comme graves, et comprenaient au total la dyspnée, et les douleurs thoraciques. Les autres manifestations étaient des réactions locales ou systémiques légères à modérées. Récemment, de nombreux cas de thrombose thrombopénie induite par la vaccination (VITT) ont été signalés, avec une incidence apparemment comprise entre 1 sur 125 000 et 1 sur 1 million, la plupart d'entre eux étant attribués au vaccin ChAdOx1 nCoV-19^[7-9], ce qui pourrait appuyer une hypothèse de d'imputabilité des VITT au vaccin ChAdOx1 nCoV-19 étant donné que notre cas avait reçu ce même type vaccin^[10]. Le VITT se présente généralement sous la forme d'une nouvelle thrombocytopénie et d'une thrombose veineuse ou artérielle confirmée dans les 4 à 16 jours suivant la vaccination contre le COVID-19^[11], l'analyse de notre cas corrobore l'affirmation de Greinacher et al, puisque la symptomatologie de notre cas est apparue 5 jours après la vaccination avec le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 soit dans la fourchette de 4 à 16 jours^[5]. Les résultats de laboratoire étaient la numération plaquettaire inférieure à $150 \times 10^3/L$, l'augmentation des D-dimères. Le mécanisme proposé de VITT est lié à la présence d'anticorps dirigés contre les complexes de facteur plaquettaire 4-polyanion (PF4), qui induisent une activation plaquettaire massive via le récepteur Fc, de manière similaire aux cas de thrombopénie induite par l'héparine (TIH)^[12, 13] qui sont détectés par le Test HIT ELISA^[8]. Chez notre patiente, le test HIT ELISA n'a pas été réalisé^[14] mais par contre la numération plaquettaire était anormale ($139000/mm^3$). les D-Dimères élevés et la Protéine C réactive élevée également ce qui est similaire à certains cas de Thrombocytopénie thrombotique induite par la

vaccination ChAdOx1 nCov-19 précédemment rapportés par Greinacher et al.^[11]. Les séquelles chroniques de COVID-19 entraînant des modifications immuno-thrombotiques peuvent provoquer un large éventail de manifestations cliniques, qui ont été liées à des évolutions graves de COVID-19 nécessitant une hospitalisation, et survenant généralement 30 à 90 jours après la sortie^[15]. Ainsi, pour ces 2 raisons, la probabilité de thromboembolie veineuse (TEV) liée au COVID-19 chez notre patiente était faible. Il est bien connu que les maladies cardiovasculaires augmentent le risque de thromboembolie veineuse (TEV)^[16]. Dans ce cas-ci, notre patiente est hypertendue connue et sous traitement ce qui rejoint les affirmations de Chalal et al.^[17]. L'évaluation clinique de notre patiente était évocatrice d'hypercholestérolémie, d'hypertension artérielle, comme facteur précipitant de TEV^[18]. Ce rapport de cas a fait l'objet d'une évaluation au sein du comité technique de pharmacovigilance du Mali qui a rejeté l'hypothèse de lien de causalité entre le vaccin Covishield et les manifestations. En effet le comité a mis l'accent sur les facteurs de risques de maladies thromboemboliques que présentait notre patiente à savoir : hypercholestérolémie, ATCD de chirurgie esthétique, hypertension artérielle et une hépatite B. Cependant, le comité soutient plutôt un effet de coïncidence dans l'imputabilité de ce cas selon la méthode de l'OMS.

Limites de notre étude de cas :

- Bilans sanguins incomplets : notamment le Test HIT ELISA et facteur plaquettaire 4-polyanion (PF4) n'ont pas été réalisés
- Dossier médical incomplet : pas assez d'informations sur les ATCD de la patiente, les observations journalières lors de l'hospitalisation au niveau du Centre de Sante de référence de la Commune VI n'ont pas été documentées et aucun bilan sanguin ou radiologique n'a été réalisé avant la sortie de la patiente

Conclusion

Ce cas démontre une occurrence rare de thromboembolie étendue chez une femme de 61ans, 5 jours après avoir reçu le vaccin Covishield ChAdOx1 nCov-19 d'Astra Zeneca, avec des facteurs de risques d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde. À l'heure actuelle, il existe peu de rapports de thrombose parmi des millions de receveurs du vaccin COVID-19.

V. Références :

1. Organization WH. Flambée de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). 2022
2. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet*. 2021; 397(10277): 881-91

3. médicaments Aed. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT vaccine-astrazeneca. 2021
4. Zureik M, Cuenot F, Weill A, Dray-Spira R. Contribution of real-life studies in France during the COVID-19 pandemic and for the national pharmaco-epidemiological surveillance of COVID-19 vaccines. *Thérapie*. 2023;
5. Greinacher A, Langer F, Makris M, Pai M, Pavord S, Tran H, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): Update on diagnosis and management considering different resources. *J Thromb Haemost*. 2022; 20(1): 149-56
6. Agency EM. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets., 2021
7. Schultz NH, Sorvoll 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): 2124-30
8. 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): 2202-11
9. 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
10. Siddig A, Abbasher Hussien Mohamed Ahmed K, Hassan Haroun MS, A MA, Malekaldar M, Abbasher AH, et al. AstraZeneca COVID-19 vaccine: A possible risk factor for ischemic stroke and cerebral venous sagittal sinus thrombosis: A case series. *Clinical case reports*. 2022; 10(7): e6017
11. 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): 2092-101
12. 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): 184-9
13. Warkentin TE, Basciano PA, Knopman J, Bernstein RA. Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome: 2 new cases and a proposal for defining this disorder. *Blood*. 2014; 123(23): 3651-4
14. Thiele T, Weisser K, Schonborn L, Funk MB, Weber G, Greinacher A, et al. Laboratory confirmed vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: Retrospective analysis of reported cases after vaccination with ChAdOx-1 nCoV-19 in Germany. *The Lancet regional health Europe*. 2022; 12: 100270

15. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234): 1417-8

16. Botton J, Jabagi MJ, Bertrand M, Baricault B, Drouin J, Le Vu S, et al. Risk for Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism Following COVID-19 Vaccines in Adults Younger Than 75 Years in France. *Ann Intern Med*. 2022; 175(9): 1250-7

17. Chalal N, Demmouche A. [Venous thromboembolic disease in the region of Sidi Bel Abbes, Algeria: frequency and risk factors]. *Pan Afr Med J*. 2013; 16: 45

18. Ihnatko M, Truchla I, Ihnatkova L, Prohaszka Z, Lazurova I. Case Report: A Case of COVID Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia Manifested as Pulmonary Embolism and Hemorrhagia. A First Reported Case From Slovakia. *Frontiers in medicine*. 2021; 8: 789972