

## Vaccination intramusculaire chez les adultes avec anticoagulation thérapeutique à l'ère de l'épidémie de vaccins COVID-19 : une revue pratique

[Germain Perrin](#) , <sup>1</sup> [Christine Le Beller](#) , <sup>2</sup> [Luc Darnige](#) , <sup>3</sup> [Lina Khider](#) , <sup>4</sup> [David M. Smadja](#) , <sup>3, 5</sup> [Agnès Lillo-Le Louet](#) , <sup>2</sup> [Benjamin Planquette](#) , <sup>5, 6</sup> [David Lebeaux](#) , <sup>7</sup> [Olivier Sanchez](#) , <sup>5, 6</sup> [Brigitte Sabatier](#) , <sup>1</sup> [Tristan Mirault](#) , <sup>4</sup> et [Nicolas Gendron](#) <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Département de Pharmacie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Centre-Université de Paris (APHP-CUP), Information Sciences to support Personalized Medicine, Université de Paris, INSERM, Paris, France

<sup>2</sup>Département de Pharmacovigilance, Assistance Publique Hôpitaux de Paris.Centre-Université de Paris (APHP-CUP), Université de Paris, Innovative Therapies in Haemostasis, INSERM, Paris, France

<sup>3</sup>Hematology department and Biosurgical Research Lab (Carpentier Foundation), Assistance Publique Hôpitaux de Paris.Centre-Université de Paris (APHP-CUP), Université de Paris, Innovative Therapies in Haemostasis, INSERM, Paris, France

<sup>4</sup>Vascular Medicine Department and Biosurgical Research Lab (Carpentier Foundation), Assistance Publique Hôpitaux de Paris-Centre (APHP-CUP), Université de Paris, PARCC U970 INSERM Paris, France

<sup>5</sup>F-CRIN INNOVTE, Saint-Étienne, France

<sup>6</sup>Respiratory Medicine Department and Biosurgical Research Lab (Carpentier Foundation), Assistance Publique - Hôpitaux de Paris-Centre (APHP-CUP), Université de Paris, Innovative Therapies in Haemostasis, INSERM, Paris, France

<sup>7</sup>Infectious Disease Department, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Centre-Université de Paris (APHP-CUP), Université de Paris, Paris, France

**Address for correspondence** Nicolas Gendron, PharmD, PhD Hematology Department - Assistance Publique Hôpitaux de Paris, AH-HP, Hôpital Européen Georges-Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France, [nicolas.gendron@aphp.fr](mailto:nicolas.gendron@aphp.fr)

**Copyright** The Author(s). This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution License, permitting unrestricted use, distribution, and reproduction so long as the original work is properly cited. ( <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> )

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### Arrière-plan

L'épidémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a exhorté les gouvernements du monde entier à mettre en œuvre des mesures contre la propagation du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). Malgré cela, la pandémie est encore mal contrôlée et des programmes de vaccination de masse sont nécessaires de toute urgence pour réduire la circulation du SRAS-CoV-2 et la pression sur les systèmes de santé.

Selon l'Organisation mondiale de la santé, 10 vaccins ont été approuvés, et 64 sont actuellement en cours de développement à la date du 20 janvier 2021. <sup>1</sup> La plupart d'entre eux sont administrés par voie intramusculaire (IM), car cette voie d'administration est associée à une immunogénicité plus élevée. et une tolérance locale améliorée, par rapport aux injections sous-cutanées (SC). <sup>2</sup> Dans la perspective des campagnes de vaccination de masse, des inquiétudes émergent pour la prise en charge des injections

IM chez les patients sous anticoagulation thérapeutique. En effet, les injections IM sont généralement déconseillées chez les patients recevant un anticoagulant, en raison du risque d'hémorragie et d'hématomes musculaires.<sup>3</sup> Le fardeau de l'utilisation des anticoagulants est important dans la population générale. En France, par exemple, 4 millions de patients ont eu au moins un remboursement d'anticoagulant en 2019 (9% de la population française), notamment pour des pathologies chroniques comme la fibrillation auriculaire.<sup>4</sup>

Notre objectif était de discuter du risque hémorragique associé aux injections IM, et en particulier aux vaccins, chez les patients sous anticoagulation thérapeutique, et de proposer des orientations en pratique clinique, dans le cadre des campagnes de vaccination de masse en cours.

## **Quel est le risque de saignement associé à la vaccination IM chez les patients sous anticoagulation thérapeutique ?**

---

Bien qu'éviter l'injection IM chez les patients sous anticoagulant soit une pratique clinique répandue, les preuves de haute qualité soutenant cette précaution sont rares et les études sont généralement axées sur la vaccination antigrippale IM chez les patients sous antivitamine K (AVK).

Une étude observationnelle a évalué ce risque chez 19 patients (âge médian : 65 ans, 63 % d'hommes) sous anticoagulation thérapeutique et/ou antiplaquettaire, qui ont reçu des vaccins IM avec une pression ferme, sans frotter, pendant 2 minutes (min).<sup>5</sup> Aucune complication hémorragique n'a été signalée. Raj et al. ont évalué l'innocuité de la vaccination antigrippale IM chez 41 patients adultes prenant des AVK.<sup>6</sup> Aucun changement significatif de la circonférence du bras, de complication locale ou d'épisode hémorragique n'a été observé entre l'inclusion et 3, 7 et 14 jours après l'injection. Delafuente et al ont réalisé un essai clinique randomisé (ECR) en simple aveugle pour comparer l'innocuité de l'administration de la vaccination antigrippale dans le muscle deltoïde chez 36 hommes âgés de plus de 60 ans traités par warfarine.<sup>7</sup> Aucune différence dans le taux de complications locales entre IM et SC n'a été observée. Casajuana et al ont effectué un ECR, enrôlant 229 patients adultes sous AVK, pour tester l'innocuité du vaccin antigrippal IM par rapport au vaccin SC.<sup>8</sup> Les sujets n'avaient pas d'antécédents d'hémorragie majeure et un ratio international normalisé (INR) inférieur à 4 au moment de l'inclusion ou au cours des 2 derniers mois. Le groupe SC a reçu une dose de vaccin antigrippal au moyen d'une seringue préremplie avec une aiguille de 16 mm (5/8 pouces) de longueur et de 0,5 mm (calibre 25) de diamètre dans la région deltoïde. Le groupe IM a reçu le même vaccin en utilisant la même combinaison aiguille et seringue au même endroit par voie IM. Aucun changement significatif de la circonférence du bras au site d'injection à 24 heures ou apparition de saignement majeur n'a été observé. Les réactions locales, principalement érythème, plaque et prurit, étaient plus fréquentes dans le groupe SC. Un hématome est survenu respectivement chez trois patients et un patient dans le groupe SC et IM, tous deux avec un INR basal compris entre 2 et 3.

Compte tenu du nombre croissant de patients traités par anticoagulants oraux directs (AOD) au lieu d'AVK, il est dangereux de généraliser ces conclusions aux patients recevant le vaccin IM. Dans une étude basée sur le registre prospectif du NOAC de Dresde,<sup>9</sup> les auteurs ont analysé les données d'innocuité péri-interventionnelles de 2 179 patients sous AOD. Ils ont classé les injections IM comme des procédures mineures (procédures associées à peu de traumatisme tissulaire, mais à risque hémorragique pertinent, ainsi que les interventions cardiaques, artérielles et veineuses transluminales, la chirurgie liée au stimulateur cardiaque, les ponctions pleurales et ascites, la chirurgie de la cataracte, l'arthroscopie, l'endoscopie, la laparoscopie, biopsies d'organes, extraction dentaire et réparation de hernie). Vingt-neuf événements hémorragiques ont été observés après 641 interventions mineures (4,5 %, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 3,1–6,4). Parmi eux, trois ont été classés comme saignements majeurs (0,5 %, IC 95 % : 0,0-1,4) ; aucun d'entre eux n'a été rapporté après injection IM. Les auteurs ont conclu que pour les procédures invasives non majeures, le taux de complications était faible et les complications fatales semblent être très rares. cependant, la proportion de patients qui ont subi une injection IM sans détenir des AOD n'a pas été signalée. Par conséquent, la poursuite des AOD ou une interruption à court terme, sans traitement de transition à l'héparine, étaient deux options sûres dans les procédures invasives mineures.

L'absence de préoccupation de sécurité concernant un risque potentiel de saignement lié à la vaccination IM chez les patients traités par anticoagulants a été confirmée par une requête réalisée (1er janvier 2021) dans la base de données nationale de pharmacovigilance française.

Dans l'ensemble, la littérature semble indiquer un profil d'innocuité acceptable pour la réalisation d'une administration IM unique chez les patients sous anticoagulant, surtout si les principes généraux de précaution sont respectés. Cependant, en raison de la petite taille de l'échantillon de ces études, des événements indésirables locaux auraient pu être manqués si leur fréquence était faible.

## Quelles sont les lignes directrices ?

---

Plusieurs directives nationales ont décrit les aspects pratiques de la vaccination, y compris la question de la vaccination IM chez les patients sous anticoagulants.

Concernant le risque hémorragique associé à la vaccination IM, Public Health England aborde le cas particulier de l'administration du vaccin COVID-19 aux personnes prenant des anticoagulants. <sup>10</sup> Cette directive stipulait que les personnes sous traitement anticoagulant stable, y compris les personnes sous AVK qui sont à jour de leurs tests INR programmés et dont le dernier INR était inférieur au seuil supérieur de leur plage thérapeutique, peuvent recevoir une vaccination IM. En cas de doute, une consultation avec le clinicien chargé de prescrire ou de surveiller le traitement anticoagulant de l'individu est recommandée. Ce risque hémorragique est également mentionné dans d'autres directives nationales. <sup>2,11</sup> De plus, le Comité consultatif sur les pratiques d'immunisation a recommandé que la vaccination soit programmée avant l'utilisation d'un anticoagulant lorsque cela est possible. <sup>3</sup>

Pour le choix de la voie et du site d'injection, le guide pratique français de la vaccination indiquait en 2012 que chez les patients thrombocytopéniques ou hémophiles, ou les patients sous anticoagulants, il est recommandé d'injecter le vaccin SC car l'injection IM peut provoquer des saignements. <sup>11</sup>

Néanmoins, le Comité permanent allemand des recommandations vaccinales (STIKO) de l'Institut Robert Koch a souligné le risque d'administrer des vaccins adsorbés dans le tissu adipeux SC, car cela peut être associé à une inflammation douloureuse et à la formation de granulomes ou de kystes. Les recommandations STIKO ont également soulevé des inquiétudes quant au succès de la vaccination lorsqu'elle est injectée dans les tissus adipeux. Le site d'injection IM recommandé est le muscle deltoïde. <sup>2</sup>

L'application d'une pression locale ferme, sans frottement, est recommandée pendant 2 à 5 minutes après l'injection, pour les deux voies IM et SC <sup>3,11</sup> lors de la procédure de vaccination chez les patients présentant des troubles de la coagulation ou sous anticoagulant. L'utilisation d'une aiguille fine (calibre 23 ou plus petit) est également recommandée pour réduire davantage le risque de saignement. <sup>3,11</sup> Le patient ou sa famille doit être informé du risque d'hématome lié à l'injection.

Les informations médicales fournies par les monographies de vaccins et de produits anticoagulants rapportent de manière incohérente le risque hémorragique de l'injection IM chez les patients atteints de troubles de la coagulation ou sous anticoagulant. Les monographies de produits des vaccins mentionnent, lorsqu'elles sont approuvées, le passage éventuel de la voie IM à la voie SC, sur la base d'études de validation confirmant une immunogénicité suffisante et une tolérance locale avec l'injection SC ( [Tableau 1](#) ). Concernant les anticoagulants, la mise en garde pour l'administration IM est présente dans la monographie de produit de la warfarine, mais pas dans celle de l'apixaban, du dabigatran, de l'edoxaban ou du rivaroxaban.

## Tableau 1

### Exemples d'informations fournies dans les monographies de produits de vaccins

de biotechnologie de Pékin	de phase III ( <a href="#">NCT04691908</a> ), muscle deltoïde, taille d'aiguille non spécifiée	produit disponible
Institut de recherche Gamaleya; Ministère de la Santé de la Fédération de Russie	Non, pas un critère d'exclusion dans l'essai de phase III ( <a href="#">NCT04530396</a> ), site d'injection non spécifié, taille d'aiguille non spécifiée	Aucune monographie de produit disponible
Janssen Pharmaceutique	Non, pas un critère d'exclusion dans l'essai de phase III ( <a href="#">NCT04505722</a> ), site d'injection non spécifié, taille d'aiguille non spécifiée	Aucune monographie de produit disponible
Novavax	Non, pas un critère d'exclusion dans l'essai de phase III ( <a href="#">NCT04611802</a> ), muscle deltoïde, taille d'aiguille non spécifiée	Aucune monographie de produit disponible
Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutique + Institut de microbiologie, Académie chinoise des sciences	Oui, critères d'exclusion dans l'essai de phase II ( <a href="#">NCT04466085</a> ), muscle deltoïde, taille d'aiguille non précisée	Aucune monographie de produit disponible
CureVac SA	Oui, critères d'exclusion dans l'essai de phase III ( <a href="#">NCT04674189</a> ), muscle deltoïde, taille d'aiguille non spécifiée	Aucune monographie de produit disponible
Institut de biologie médicale + Académie chinoise des sciences médicales	Oui, critères d'exclusion dans l'essai de phase III ( <a href="#">NCT04659239</a> ), site d'injection non spécifié, taille d'aiguille non spécifiée	Aucune monographie de produit disponible
Institut de recherche sur les problèmes de sécurité biologique, République du Kazakhstan	Non, pas un critère d'exclusion dans l'essai de phase III ( <a href="#">NCT04691908</a> ), site d'injection non spécifié, taille d'aiguille non spécifiée	Aucune monographie de produit disponible
Bharat Biotech International Limited	Non, pas un critère d'exclusion dans l'essai de phase III ( <a href="#">NCT04641481</a> ), site d'injection non spécifié, taille d'aiguille non spécifiée	Aucune monographie de produit disponible, présence d'hydroxyde d'aluminium

[Ouvrir dans une fenêtre séparée](#)

Abréviations : COVID-19, maladie à coronavirus 2019 ; ARN, acide ribonucléique; SC, sous-cutanée.

## Considérations pratiques avant de vacciner un patient prenant une anticoagulation thérapeutique

Les aspects pratiques doivent être pris en compte avant de vacciner un sujet avec un anticoagulant thérapeutique par voie IM (voir [Fig. 1](#) par exemple de la vaccination COVID-19) :

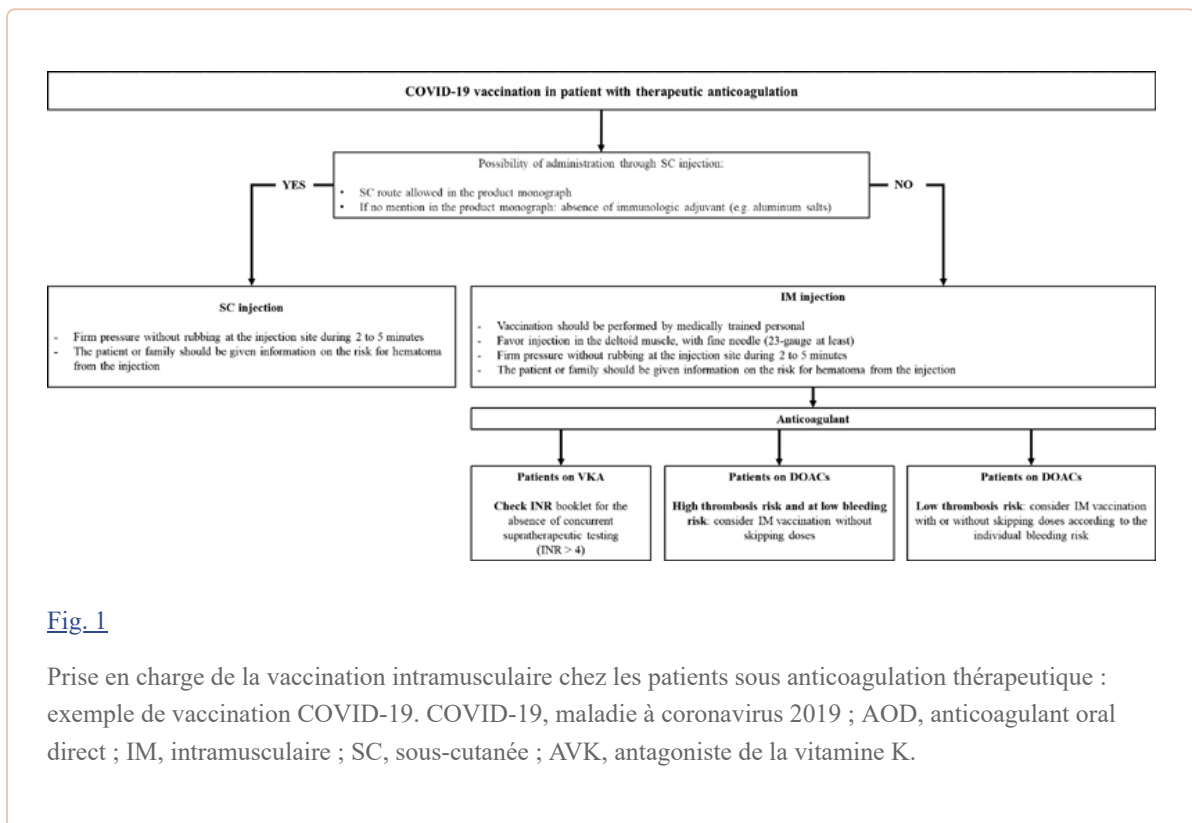


Fig. 1

Prise en charge de la vaccination intramusculaire chez les patients sous anticoagulation thérapeutique : exemple de vaccination COVID-19. COVID-19, maladie à coronavirus 2019 ; AOD, anticoagulant oral direct ; IM, intramusculaire ; SC, sous-cutanée ; AVK, antagoniste de la vitamine K.

1. Si l'anticoagulation thérapeutique doit se terminer rapidement, le médecin peut retarder la vaccination IM après.
2. Si la monographie du vaccin mentionne l'injection SC comme alternative à l'injection IM, le médecin doit préférer la voie SC à la voie IM.
3. Si la monographie du vaccin ne mentionne pas d'alternative à l'injection IM, la voie SC peut être envisagée après avoir vérifié l'absence d'adjuvants dans le vaccin. En effet, les adjuvants, en particulier les sels d'aluminium, peuvent provoquer des douleurs, des kystes et des granulomes au site d'injection.<sup>2</sup> Si des tests sérologiques post-vaccination sont disponibles, l'efficacité de la vaccination doit être évaluée car l'immunogénicité peut être compromise par cette voie.
4. En l'absence de voie SC comme alternative à l'injection IM et pour les vaccins avec adjuvants, le clinicien doit utiliser la voie IM.

Les patients traités par AVK, sous anticoagulothérapie stable, à jour de leur INR programmé et dont le dernier INR était inférieur au seuil supérieur de leur fourchette thérapeutique et dans tous les cas inférieur à 4, peuvent recevoir une vaccination IM. En cas de doute, une consultation avec le clinicien chargé de prescrire ou de surveiller le traitement anticoagulant de l'individu est recommandée.

Pour les patients traités par AOD, deux stratégies peuvent être envisagées, comme mentionné dans une revue<sup>12</sup> de Spyropoulos et al. pour les interventions à risque hémorragique minimal : soit ne pas interrompre, soit envisager d'interrompre le jour de l'intervention le traitement par AOD. La stratégie de saut peut s'appliquer aux AOD en raison de leurs propriétés pharmacocinétiques favorables avec une demi-vie plus courte et une  $C_{max}$  plus courte par rapport aux AVK.<sup>9</sup> Par exemple, le groupe de travail français sur l'hémostase périopératoire a proposé de ne pas administrer d'AOD la veille et le matin des procédures à faible risque hémorragique.<sup>13</sup> Cela pourrait ensuite être appliqué aux patients à faible risque de thrombose, en particulier ceux à haut risque hémorragique (p. ex., personnes âgées, présence d'insuffisance rénale, insuffisance hépatique, traitement antiplaquettaire, antécédents hémorragiques et hypertension non contrôlée). Pour les patients à haut risque de thrombose et à faible risque de saignement, la vaccination IM peut être envisagée sans sauter de dose.

5. Dans tous les cas, la vaccination doit être effectuée par du personnel médicalement formé. Pour la voie IM, l'injection doit être réalisée dans le muscle deltoïde, avec une aiguille fine (calibre 23 au moins). Une pression ferme, sans frottement, au site d'injection doit être maintenue 2 à 5 minutes après l'injection SC ou IM. Le patient ou sa famille doit être informé du risque d'hématome lié à l'injection.

## Conclusion

---

Même si les données disponibles suggèrent un risque limité de complications hémorragiques après injection IM chez les patients sous anticoagulation thérapeutique, un rappel des précautions globales semble utile à l'ère de l'épidémie de vaccins COVID-19, où les vaccinations pourraient être largement réalisées en dehors du cabinet du médecin généraliste. Une évaluation prudente du rapport bénéfique/risque doit être réalisée avant de vacciner un patient sous anticoagulant par voie IM. Nous encourageons les personnes à se faire vacciner en particulier et elles ne doivent pas être exclues en raison de l'anticoagulation thérapeutique ou du risque hémorragique.

## Remerciements

---

Rien.

## Déclaration de financement

---

**Financement** Cette recherche n'a reçu aucune subvention spécifique d'organismes de financement des secteurs public, commercial ou à but non lucratif.

## Notes de bas de page

---

**Conflit d'intérêts** Aucun.

## Les références

---

1. Organisation mondiale de la santé (OMS) Ébauche de paysage des vaccins candidats COVID-19 [Internet] [cité le 16 décembre 2020]. Consulté le 25 mars 2021 à partir de : <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
2. RKI - Recommandations STIKO - Recommandations de vaccination STIKO 2017/18 [Internet] [cité le 12 décembre 2020]. Consulté le 25 mars 2021 à partir de : [https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommandations/34\\_2017\\_engl.html](https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommandations/34_2017_engl.html)
3. Lignes directrices générales sur les meilleures pratiques de l'ACIP pour la vaccination | Recommandations | CDC [Internet] 2020 [cité le 12 décembre 2020]. Consulté le 25 mars 2021 sur : <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>
4. Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes - data.gouv.fr [Internet] [consulté le 2 septembre 2019]. Disponible sur : [/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes](https://data.gouv.fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes)
5. van Aalsburg R, van Genderen P JJ. Vaccination chez les patients sous anticoagulants. *Travel Med Infect Dis.* 2011 ; 9 (06):310-311. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
6. Raj G, Kumar R, McKinney W P. Sécurité de la vaccination antigrippale intramusculaire chez les patients recevant un traitement anticoagulant à long terme par la warfarine. *Stagiaire Arch Med.* 1995 ; 155 (14) : 1529-1531. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
7. Delafuente JC, Davis JA, Meuleman JR, Jones R A. Vaccination contre la grippe et anticoagulation à la warfarine: une comparaison des voies d'administration sous-cutanée et intramusculaire chez les hommes âgés. *Pharmacothérapie.* 1998 ; 18 (03):631-636. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
8. Casajuana J, Iglesias B, Fàbregas M. Sécurité du vaccin antigrippal intramusculaire chez les patients recevant un traitement anticoagulant oral: un essai clinique contrôlé randomisé multicentrique en simple aveugle. *Trouble du sang BMC.* 2008 ; 8 :1. [ [Article PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ]

[ [Google Scholar](#) ]

9. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K. Gestion péri-interventionnelle des nouveaux anticoagulants oraux en soins quotidiens : résultats du registre prospectif du NOAC de Dresde. *Eur Coeur J*. 2014 ; 35 (28) : 1888-1896. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

10. Programme de vaccination COVID-19 de Public Health England Informations pour les professionnels de la santé [internet], [cité le 12 décembre 2020] à partir de : <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-programme-guidance-pour-les-praticiens-de-santé>

11. Direction générale de la Santé, Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations Édition 2012 Saint-Denis : Inpes, coll. Varie ; 2012488. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide\\_des\\_vaccinations\\_edition\\_2012.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf) [ [Google Scholar](#) ]

12. Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis J D. Prise en charge périprocédurale des patients recevant un antagoniste de la vitamine K ou un anticoagulant oral direct nécessitant une intervention élective ou une intervention chirurgicale. *J Thromb Haemost*. 2016 ; 14 (05): 875-885. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

13. Groupe de travail français sur l'hémostase périopératoire (GIHP) . Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N. Prise en charge des anticoagulants oraux directs chez les patients subissant des chirurgies électives et des procédures invasives : Lignes directrices actualisées du Groupe de travail français sur l'hémostase périopératoire (GIHP) - Septembre 2015. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017 ; 36 (01) : 73-76. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

---

Les articles de TH Open: Companion Journal to Thrombosis and Haemostasis sont fournis ici avec l'aimable autorisation de **Thieme Medical Publishers**

---