



**11-13
SEPT.
2024**

LILLE
GRAND PALAIS

CONGRÈS FRANÇAIS d'HÉMOSTASE



Pathogénicité des anticorps anti-FP4

Dr Jérôme Rollin

Service d'Hématologie-Hémostase, CHRU de Tours

Faculté de médecine, Université de Tours

INSERM UMR 1327 – ISCHEMIA, Université de Tours

Déclaration des liens d'intérêts

Nom de l'orateur: Jérôme Rollin

Honoraires : Viatris

Subvention de recherche : Stago, Roche

« L'orateur a été rémunéré par Viatris. Toutes les opinions et déclarations contenues dans ce support (présentation) et/ou faites par l'orateur sont ses opinions et ses déclarations, résultant de son savoir, de ses recherches, de son expertise clinique et professionnelle, et l'orateur en assume l'entière responsabilité.

Tout le contenu est protégé par les droits d'auteurs (copyright), le droit des marques et la propriété intellectuelle, et, selon les cas, détenus par Viatris ou ses filiales. Les supports et toutes les déclarations sont à destination des professionnels de santé ; ils ne doivent pas être divulgués, copiés ou redistribués. Les informations contenues dans ces supports et les déclarations faites sont fournies à des fins éducatives. Ce sont des informations de nature générale, qui ne constituent pas un avis médical, une recommandation ou un diagnostic thérapeutique correspondant à un cas particulier. Chaque patient doit être examiné et informé individuellement, et ces informations ne remplacent pas la nécessité d'un examen ou d'un avis partiel ou total. Viatris ne pratique pas la médecine. Chaque médecin doit exercer son propre jugement indépendant dans le diagnostic et le traitement d'un patient individuel. »

Thrombopénie induite par l'héparine (TIH) :

HNF

TIH précoce
(héparine <3 mois)

(HBPM)

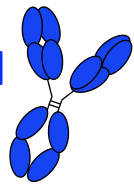
1-5%

J1 J2 J3 J4 J5 J6 J7 J8 J9 J10 J11 J12 J13 J14 J15

Traitement par héparine (HNF/ HBPM)

**CEC
ECMO**

IgG anti-FP4/H

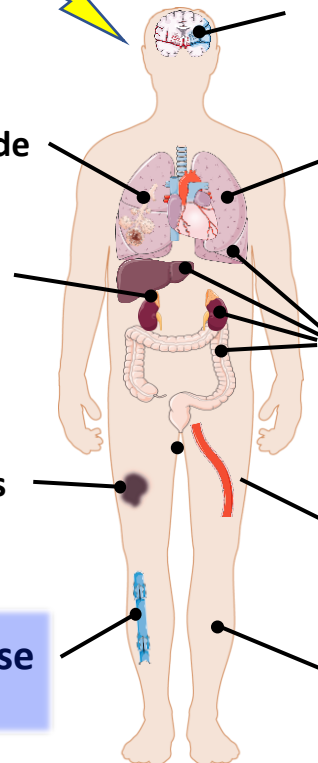


réaction anaphylactoïde

nécrose hémorragique des surrénales

lésions cutanées nécrotiques

thrombose veineuse (phlébite)



accident vasculaire cérébral
amnésie transitoire
thrombose veineuse cérébrale

embolie pulmonaire

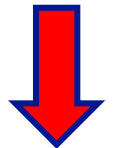
microthromboses vasculaires avec défaillances d'organe (CIVD)

ischémie aiguë du membre inférieur

hémorragies (CIVD)

		FRIGTIH
Population		144 patients
		Value
Age (y), median [range]		67 [24-93]
Males, % [range]		59.7
Females, % [range]		40.3
Admitting service, % [range]	Medical Surgical	30.1 69.9
Cardiovascular surgery, % [range]		47.9
Heparin exposure, % [range]	UFH alone UFH + LMWH LMWH alone	58.4 24.8 16.8
Heparin indication, % [range]	Prophylaxis Therapeutic	65.2 34.8
Baseline platelet count (G/L), median [range]		203.5 [43-806]
Time to HIT suspicion (d), median [range]		9.0 [1-34]
Platelet count nadir (G/L), median [range]		69 [14-219]
4Ts score, % [range]	Low Moderate High	ND ND ND
Thrombosis, % [range]	All events	39.7
	Arterial	7.4
	Venous	30.1
	Both arterial and venous	ND
Bleeding, % [range]		12.6
Death, % [range]		6.3

Cohorte FRIGTIH:
144 cas de TIH en France



- Thrombopénie **modérée** (rarement < 50 G/L)
- Thromboses: **30-50%**
→ **Veineuses +++**
- Manifestations **atypiques très rares**

Au cours des TIH classiques, les anticorps reconnaissent principalement le FP4 modifié par l'héparine (FP4/H)

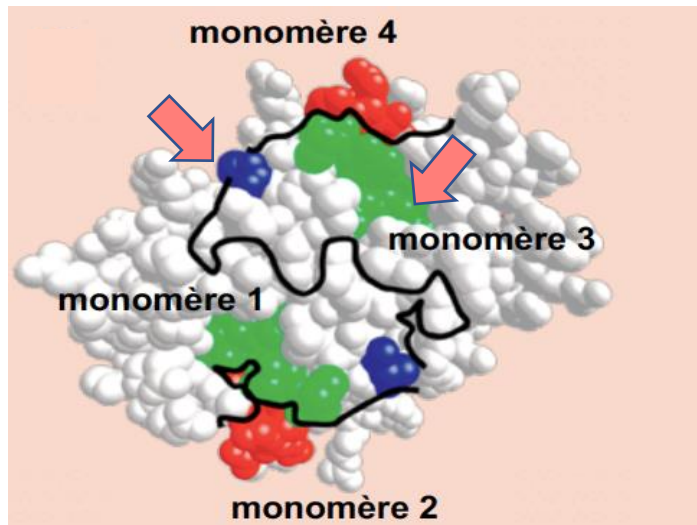
Spécificité:

FP4 complexé à l'héparine (FP4/H)

→ Deux épitopes majeurs:

Site 1

Site 2

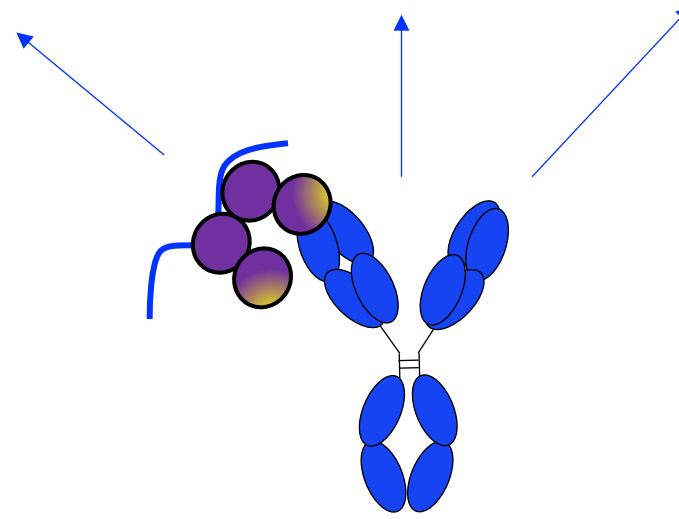


Brandt et al. Thrombosis and Haemostasis 2014

Classes et sous-classes:

IgG >> IgA, IgM
 → **IgG1** et **IgG3** +++

Pouplard et al. Circulation 1999,
 Greinacher et al. Blood 2009

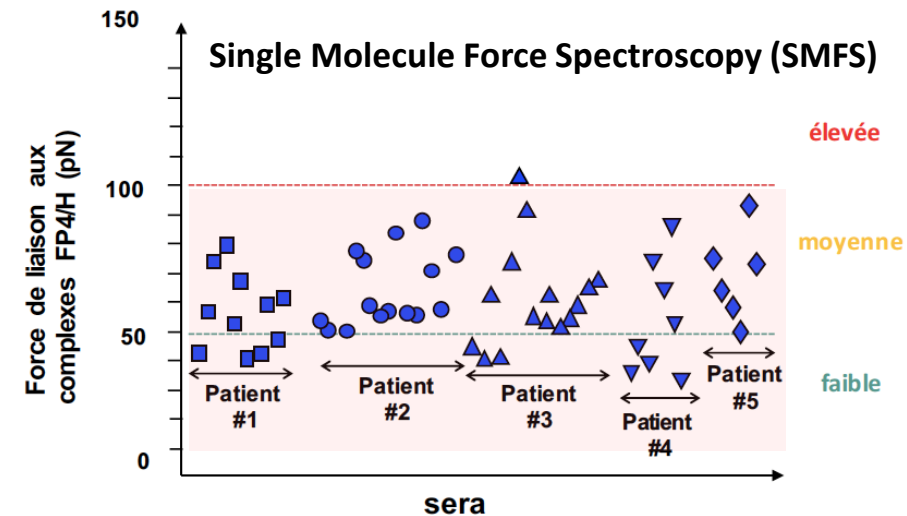


anti-FP4/H

Affinité:

Variable

- d'un individu à l'autre
- chez un même individu
- **majoritairement faible à modérée**



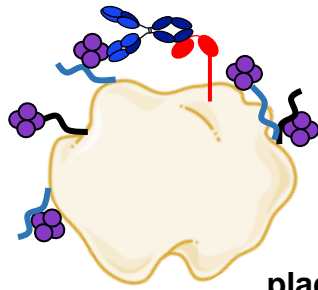
Nguyen et al Nat Commun 2017

Au cours des TIH, les IgG anti-FP4/H activent les cellules en présence d'héparine via FcγRIIA

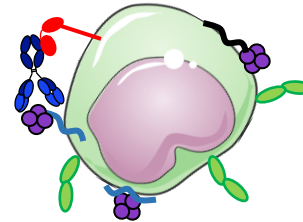
5B9



anticorps
modèle de TIH

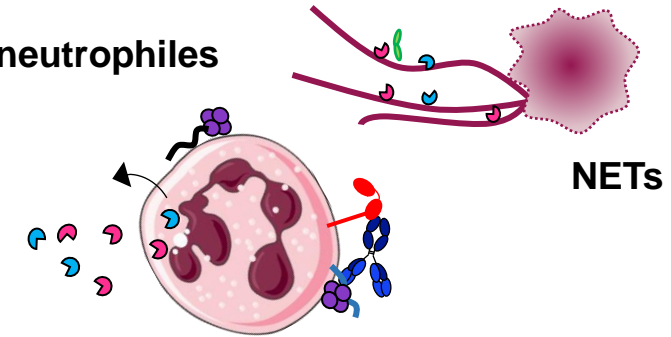


plaquettes



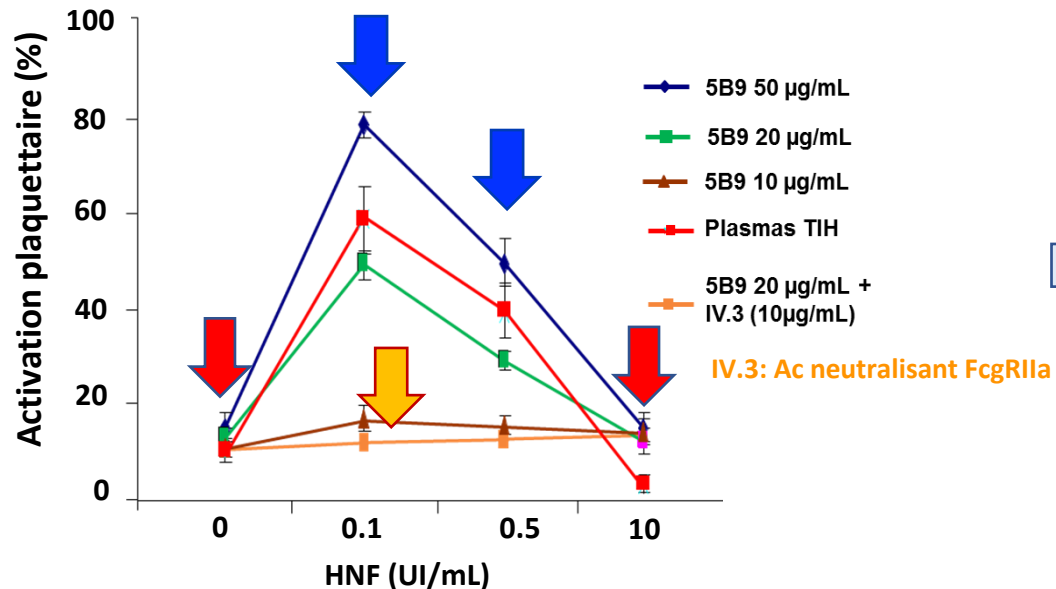
monocytes

neutrophiles



NETs

test de libération de sérotonine radiomarquée (SRA)



Diagnostic biologique

- test immunologique: **IgG anti-FP4/H**
- test fonctionnel: activation plaquettaire à faibles concentrations d'héparine, **inhibée en excès**

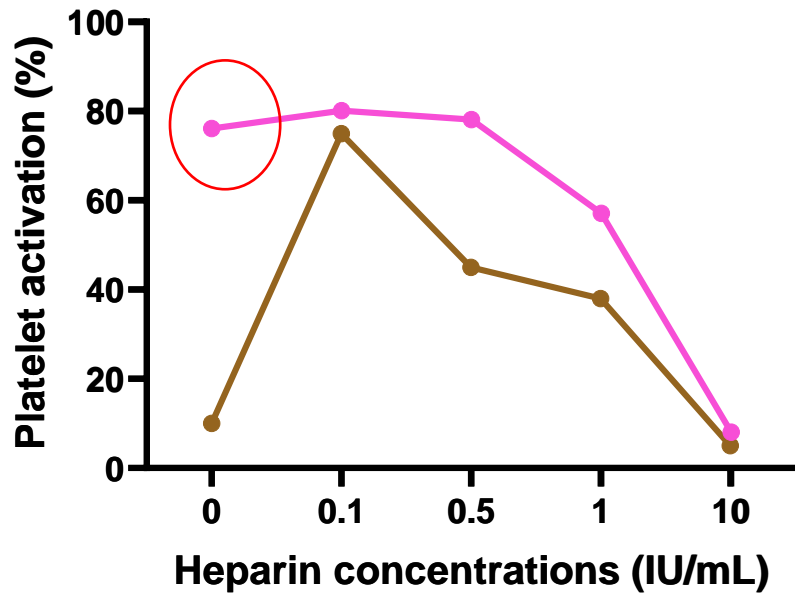
Qu'est ce qu'une TIH « atypique »?

2 définitions pas toujours liées

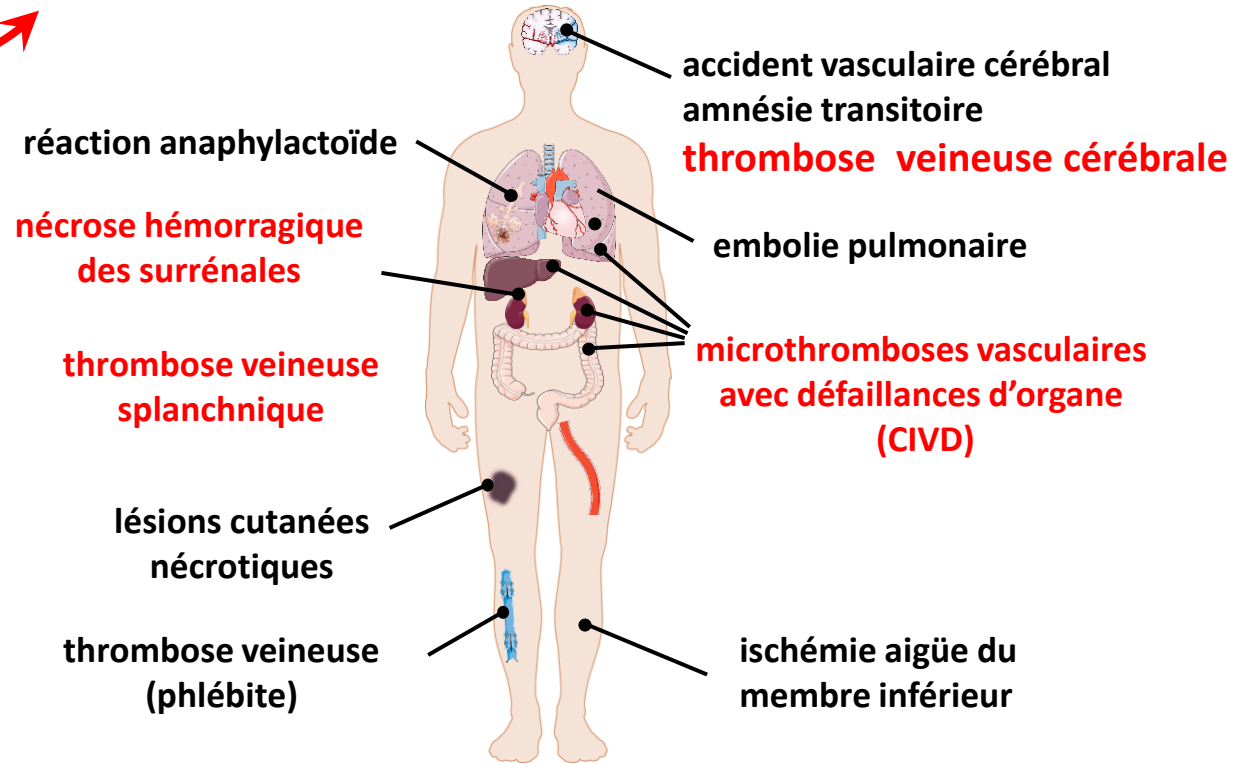
biologique:
profil d'activation plaquettaire

clinique:
contexte et type de manifestations

activation sans héparine

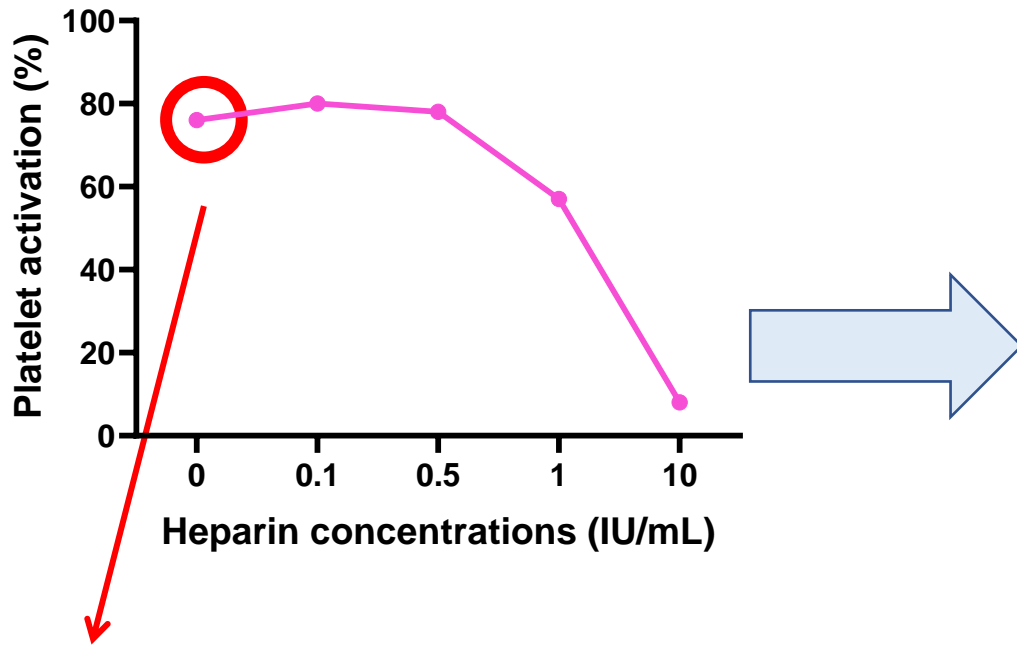


X



Activation plaquettaire en l'absence d'héparine : impact sur la pathogénicité des anticorps ?

activation sans héparine serotonin release assay (SRA)



TIH plus sévères ?

- thrombopénies plus profondes et persistantes?
- thromboses plus fréquentes?

Warkentin et al., Am J Hematol 2015

Linkins et al., Semin Thromb Haemost 2011

Étude CHRU Tours: TIH de présentation classique (n=81) 68 patients avec SRA classique vs. 13 patients avec SRA atypique

		Classical SRA profile: no platelet activation without heparin (n = 68)	Atypical SRA profile: platelet activation without heparin (n = 13)	p value
Baseline platelet count (G/L)	Median [min-max]	197 [91-433]	260 [143-372] ^a	NS
Nadir platelet count (G/L)	Median [min-max]	49 [4-134]	38 [6-88]	NS
Time to nadir platelet count (d)	Median [min-max]	10 [3-38]	10 [3-46]	NS
Time to platelet count recovery >150 G/L (d)	Median [min-max]	5 [1-18] ^b	6 [1-21] ^c	NS
Thrombosis	All events, n	23 (34%)	9 (69%)	.037
	Arterial, n	4 (18%)	2 (22%)	NS
	Venous, n	14 (61%)	4 (45%)	NS
	Both, n	1 (4%)	1 (11%)	NS
	Others events ^d , n	4 (17%)	2 (22%)	NS
Percentage of platelet activation in SRA	% without heparin, median [min-max]	10 [0-28]	59 [36-92]	<.001
	% with low UFH concentrations, median [min-max]	51 [20-100]	87 [57-100]	<.001
	% with high UFH concentrations, median [min-max]	3 [0-24]	5 [0-33]	NS

→ SRA atypique: thromboses plus fréquentes

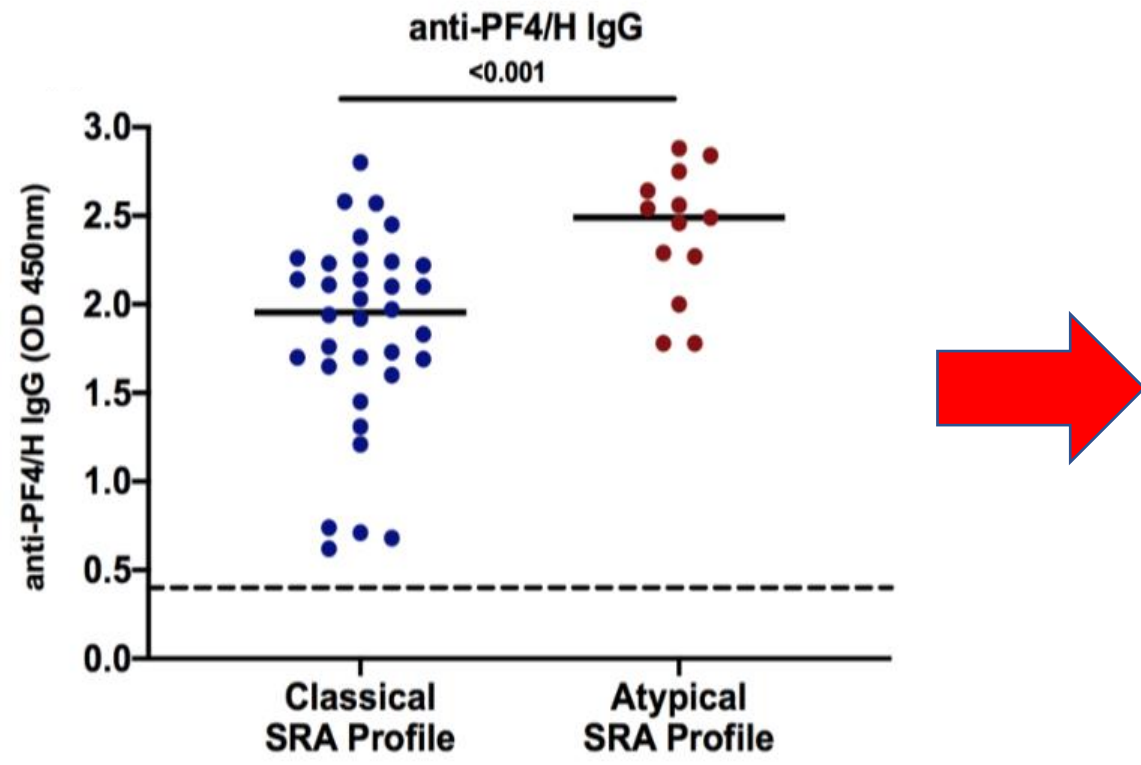
Un profil de SRA atypique n'est pas toujours associée à un contexte clinique particulier

		Classical SRA profile: no platelet activation without heparin (<i>n</i> = 68)	Atypical SRA profile: platelet activation without heparin (<i>n</i> = 13)	<i>p</i> value
Sex	Males/females	37/31	9/4	NS
Age (y)	Median [min-max]	69 [21-93]	69 [44-90]	NS
Surgery	<i>n</i>	36 (53%)	9 (69%)	NS
Heparin indication	VTE treatment, <i>n</i>	9 (13%)	1 (8%)	NS
	VTE prophylaxis, <i>n</i>	24 (35%)	7 (54%)	
	Dialysis, <i>n</i>	6 (9%)	2 (15%)	
	CPB, <i>n</i>	22 (33%)	3 (23%)	
	ECMO, <i>n</i>	7 (10%)	0	
Type of heparin	UFH alone, <i>n</i>	23 (34%)	3 (25%)	NS
	UFH+LMWH, <i>n</i>	32 (47%)	8 (60%)	
	LMWH alone, <i>n</i>	13 (19%)	2 (15%)	

Rollin et al. J Thromb Haemost 2022

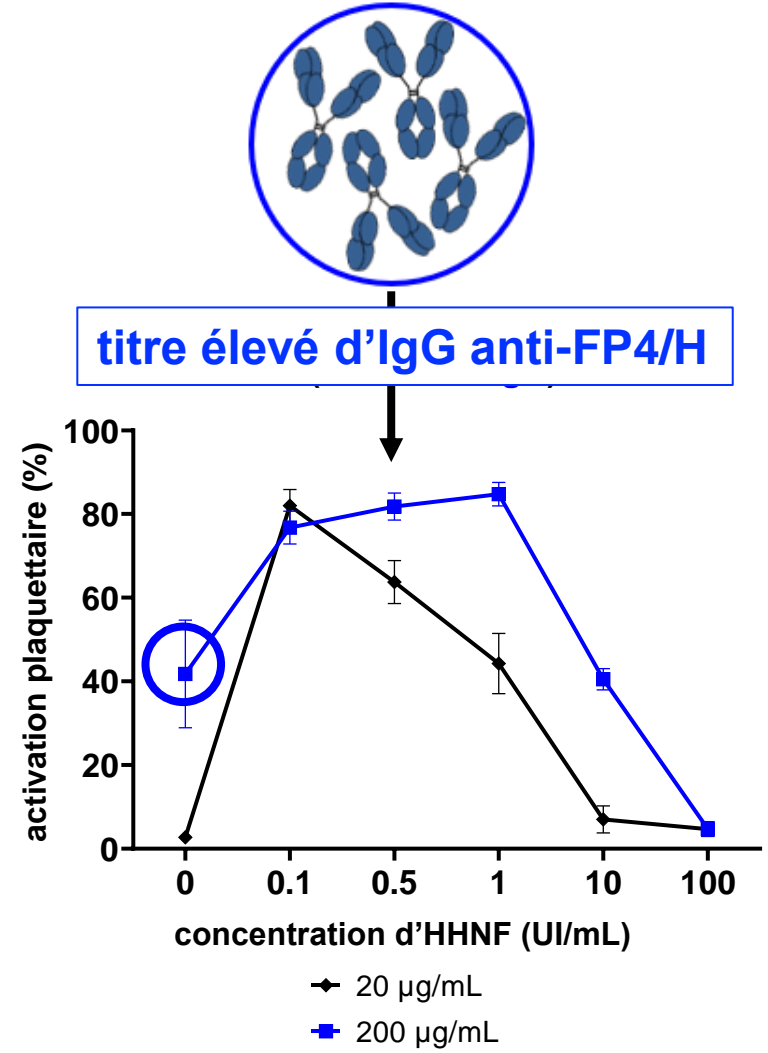
Un résultats de test d'activation plaquettaire atypique peut être associé à une TIH tout à fait classique sur le plan clinique!

Un titre élevé d'anticorps anti-FP4/H peut expliquer un profil atypique en SRA

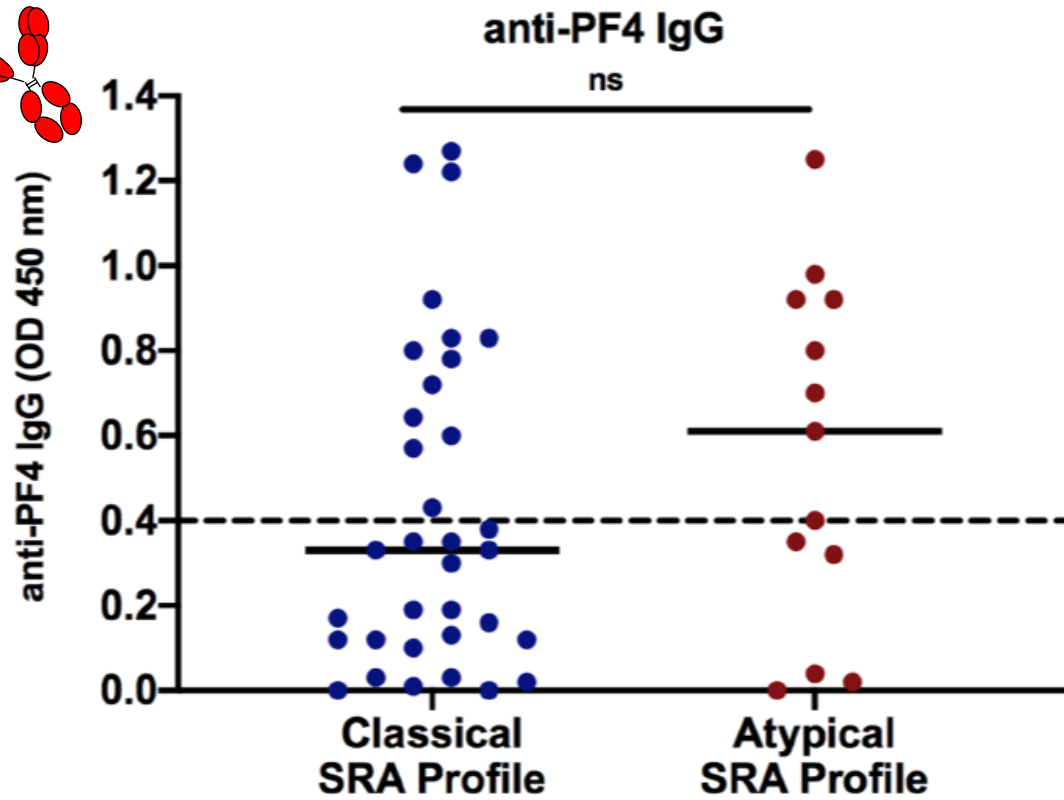
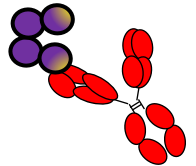


Titres des IgG anti-PF4/H plus élevés en cas d'activation plaquettaire sans héparine

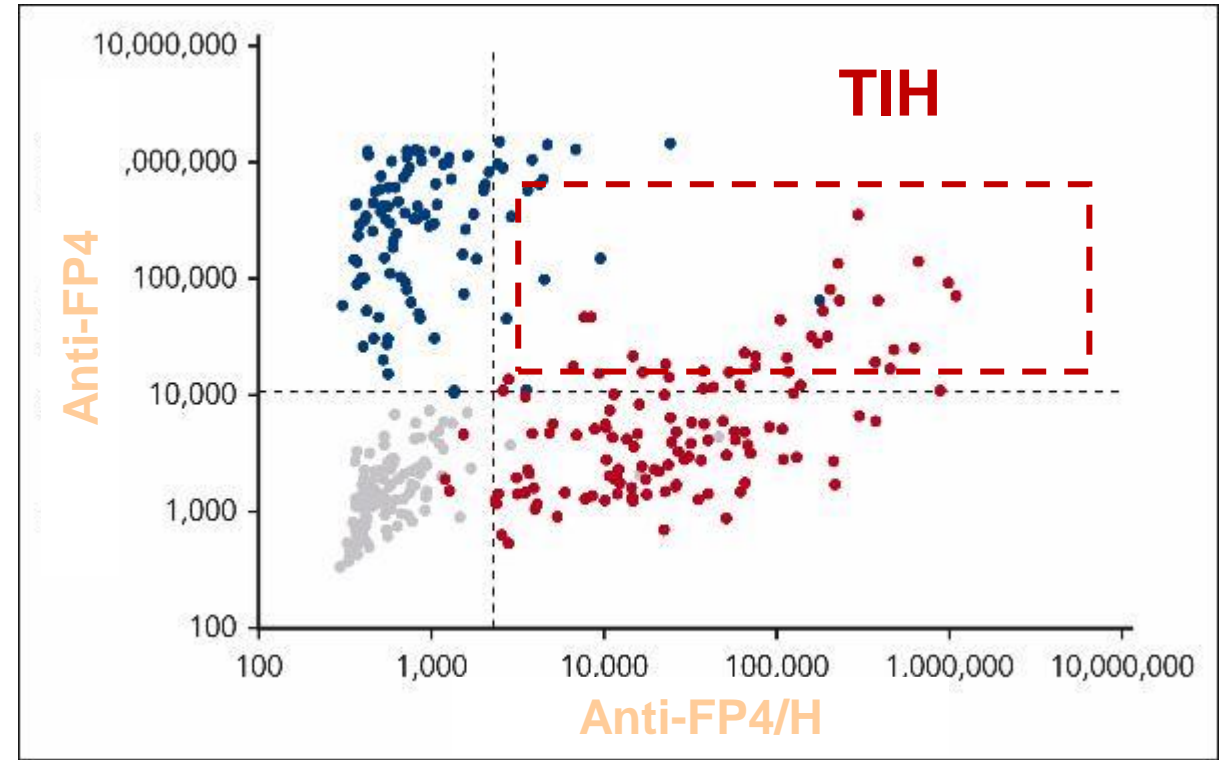
5B9: anticorps monoclonal IgG anti-FP4/H



Des anticorps anti-FP4 peuvent co-exister avec des anticorps anti-FP4/H



	n= 34	n= 13
presence	13 (38%)	7 (54%)
absence	21 (62%)	6 (46%)



Schonborn et al Blood 2023

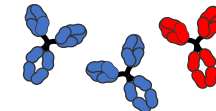
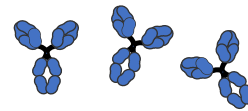
Plus de 30% des patients avec une TIH classique développent conjointement des anticorps anti-FP4 et anti-FP4/H

Les anticorps anti-FP4 sont associées à des TIH plus sévères

Variable serotonin release assay pattern and specificity of PF4-specific antibodies in HIT, and clinical relevance

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2022

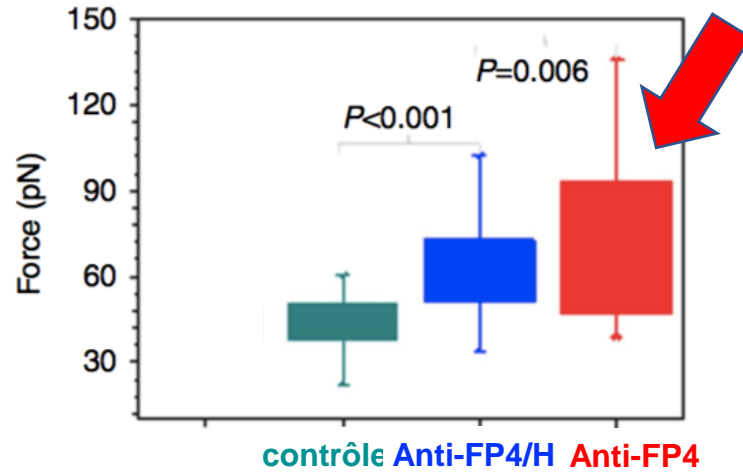
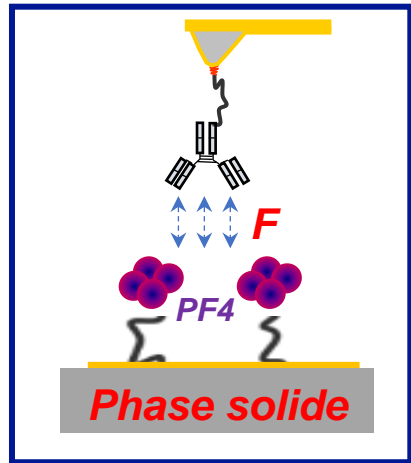
Jérôme Rollin^{1,2} | Noémie Charuel¹ | Yves Gruel^{1,2} | Sandra Billy¹ |
Eve-Anne Guéry² | Marc-Antoine May^{3,4} | Claire Pouplard^{1,2} | Caroline Vayne^{1,2}



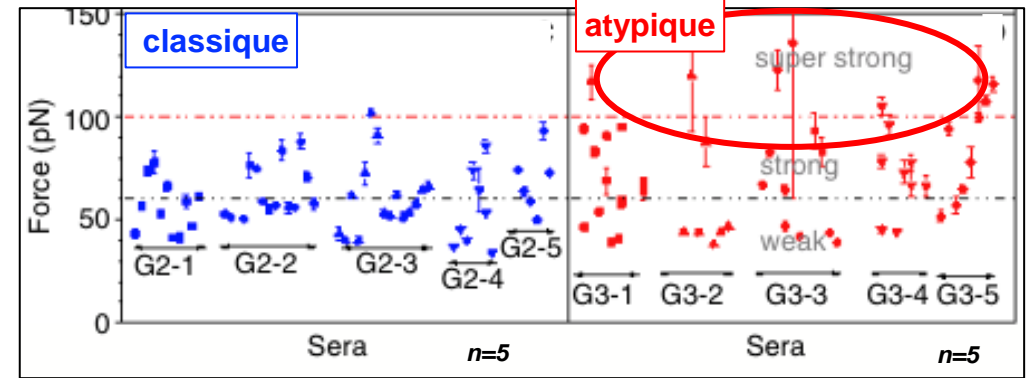
	Patients ayant développé uniquement des anti-FP4/H n= 26	Patients ayant développé conjointement des anti-FP4/H et des anti-FP4 n= 21
Thrombopénie médiane [min-max]	+ 53 [14-122] G/L	+++ 35 [6-82] G/L
Délais de correction de la numération plaquettaire (> 150G/L) après arrêt de l'héparine médiane [min-max]	+ 3 [1-21] days	+++ 6 [2-17] days

Pourquoi les TIH sont plus sévères ?

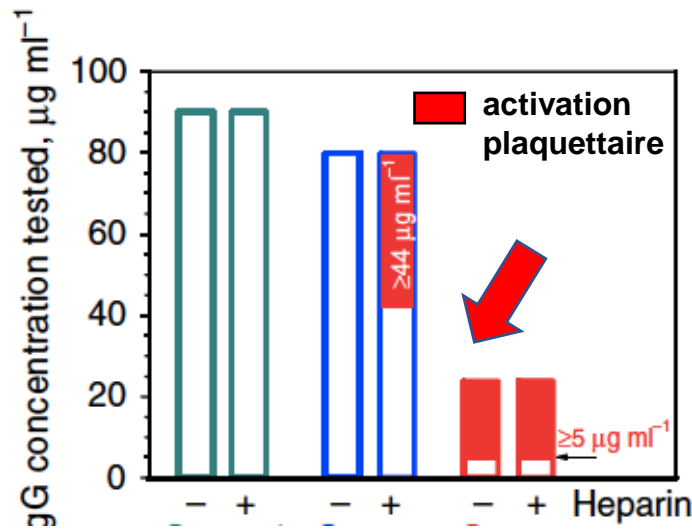
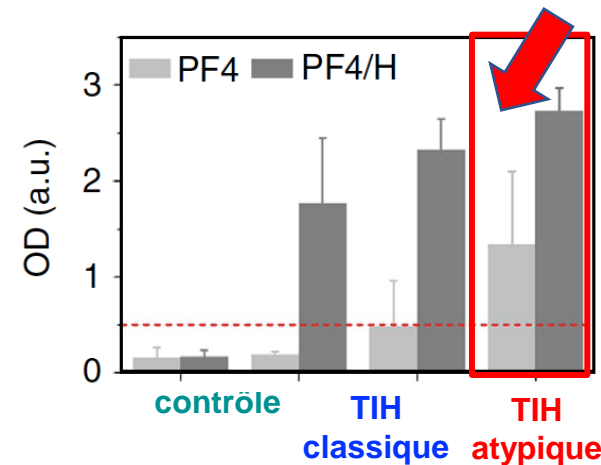
spectroscopie de force sur molécule unique



→ ces anticorps ont une affinité extrême pour le FP4



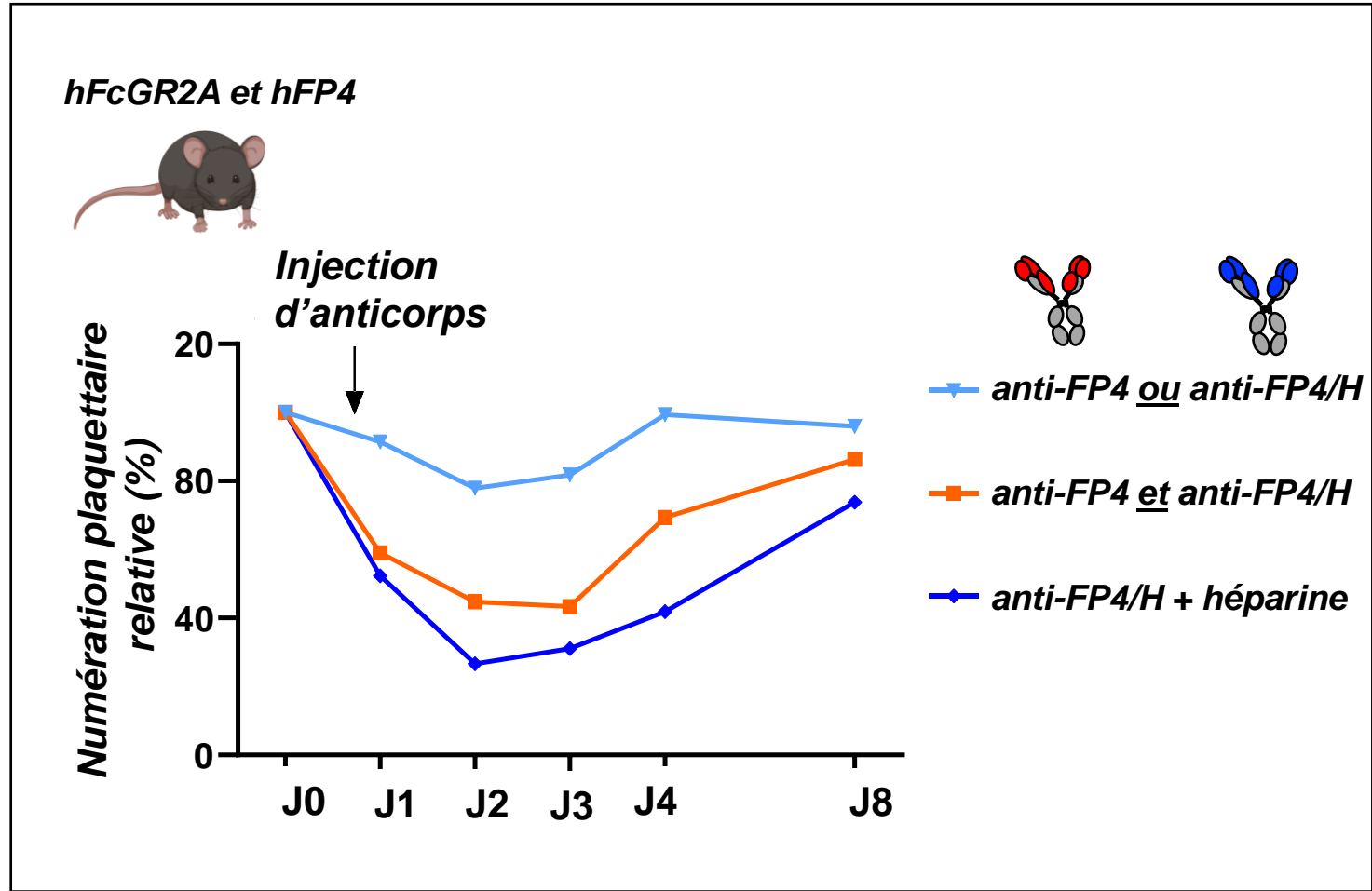
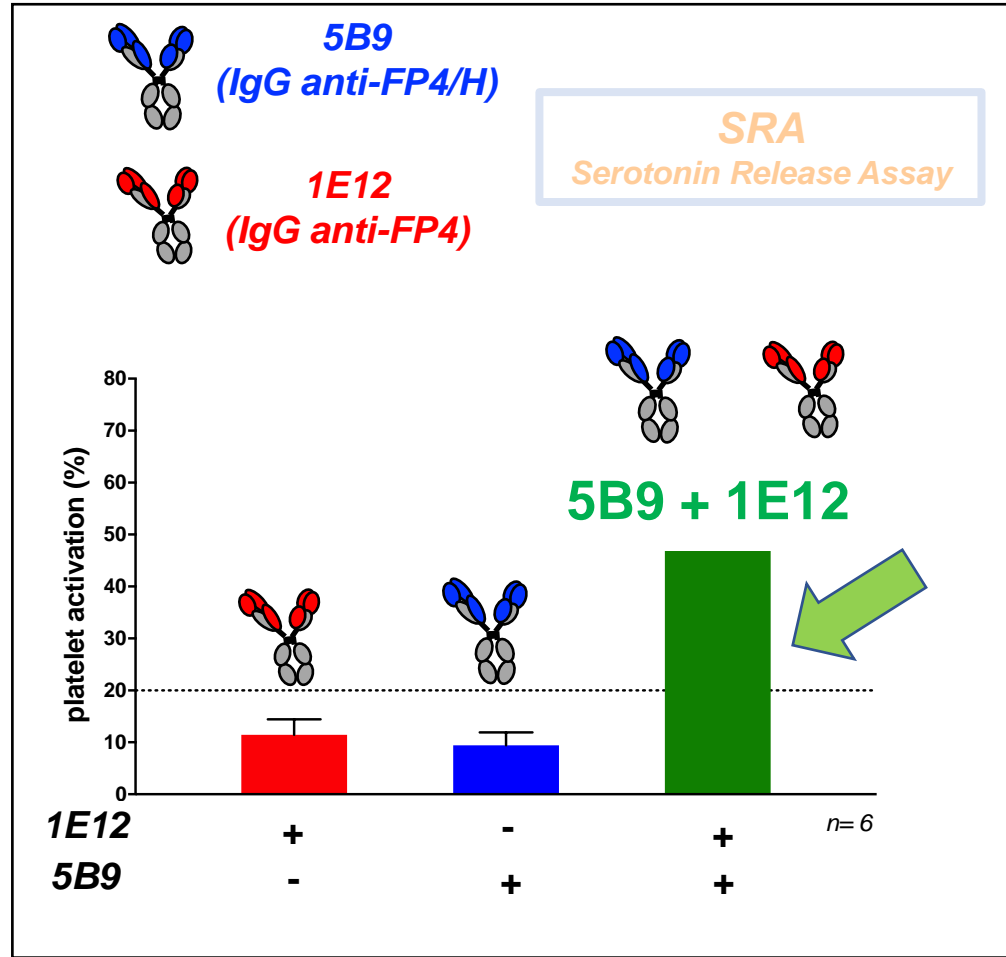
test ELISA



→ une fraction des anticorps reconnaît le FP4 natif et active les plaquettes sans héparine



Une synergie entre les anti-FP4/H et anti-FP4 peut aussi favoriser l'activation cellulaire en absence d'héparine



Qu'est ce qu'une TIH « atypique » sur le plan clinique?

héparine-indépendante

TIH auto-immune

héparine-dépendante

spontanée

- post-PTG > PTH
- post-infection

fondaparinux??

J2 J3 J4 J5 J6 J7 J8 J9 J10 J11 J12 J13 J14 J15 réfractaire/persistante (> 7 jours)

Traitement par héparine (HNF/ HBPM)

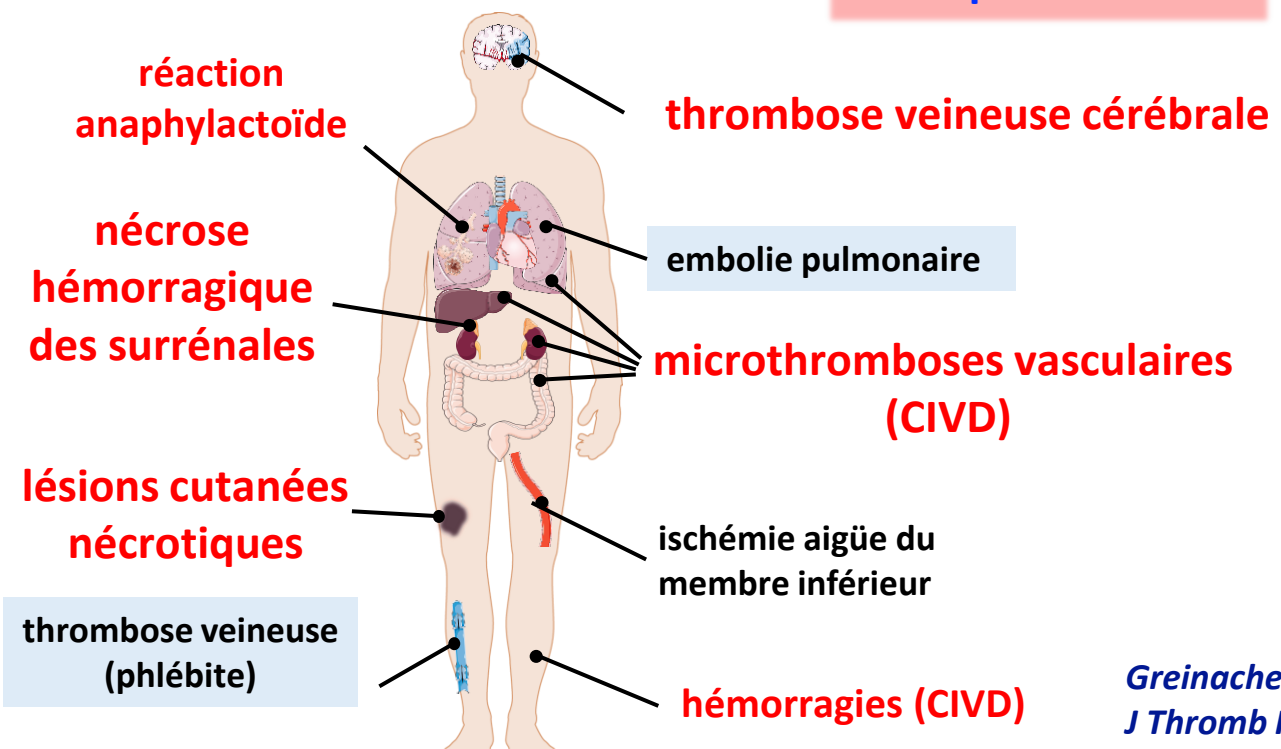
retardée

« heparin flush »



Manifestations:

- Thrombopénie **sévère** (< 50 G/L) +++
- **CIVD (25%)**
- Thromboses **très fréquentes et sévères (70-100%)**
- **Manifestations atypiques ++++**



Comment un patient peut-il développer des anticorps anti-FP4 pathogènes en l'absence d'héparinothérapie?

polyanions en circulation

fortes concentrations de FP4

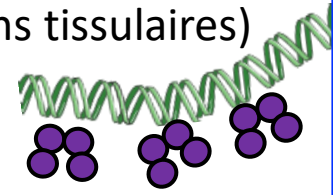
**traumatisme étendu
 chirurgie du genou
 infection sévère...**

**syndrome inflammatoire
 activation plaquettaire**

ADN/ARN

- cellulaire (lésions tissulaires)
- viral, bactérien

Jaax et al. 2013



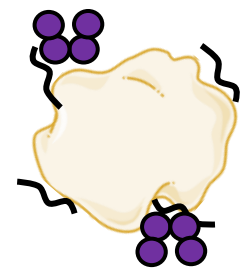
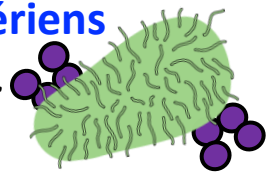
CS issus des cartilages du genou

Schindewolf et al 2010

polysaccharides bactériens

E.coli, S.pneumoniae...

Krauel et al. 2012

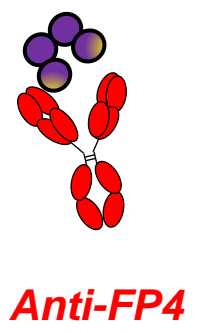
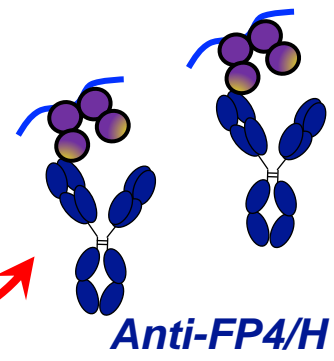
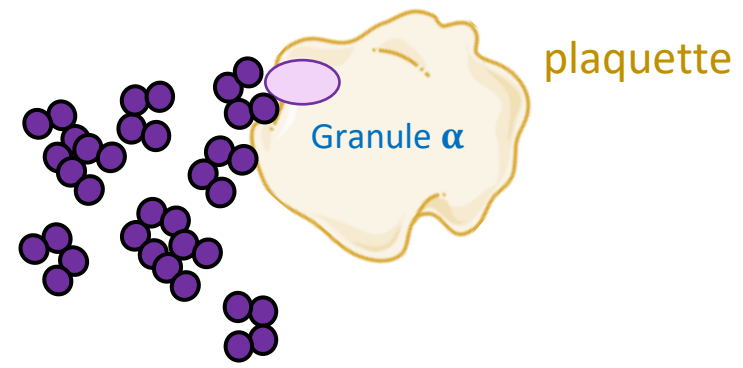
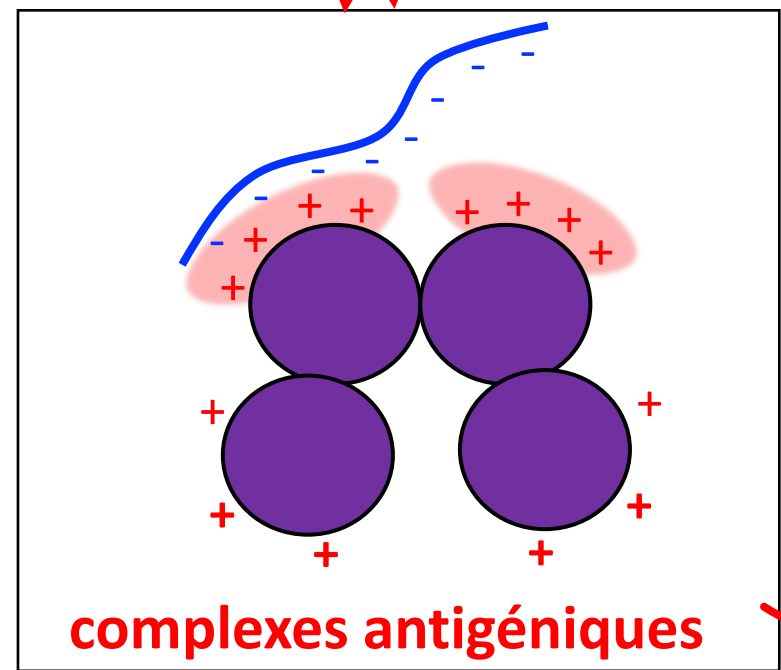


Héparines

GAGs cellulaires

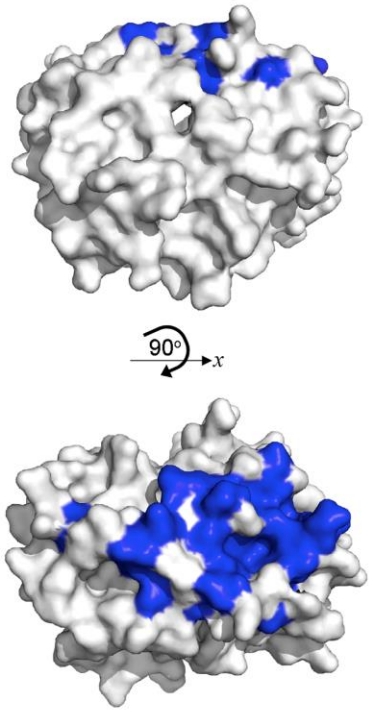
- héparane sulfate (HS)
- chondroïtine sulfate (CS)

Petersen et al. 1999

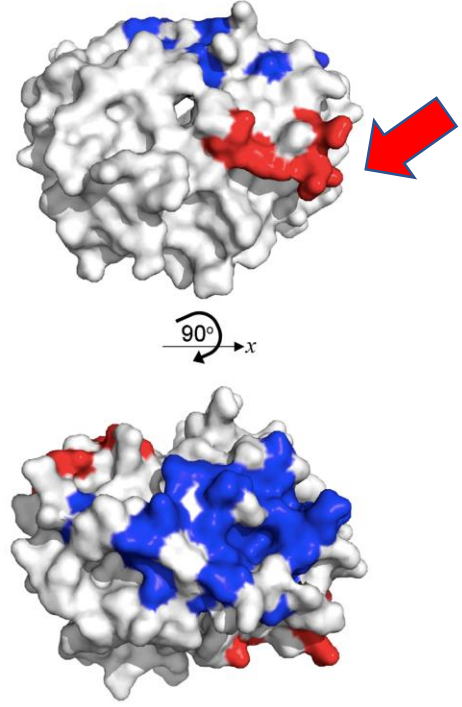


Les anticorps anti-FP4 retrouvés au cours des TIH atypiques se lient au FP4 au niveau du site de fixation de l'héparine

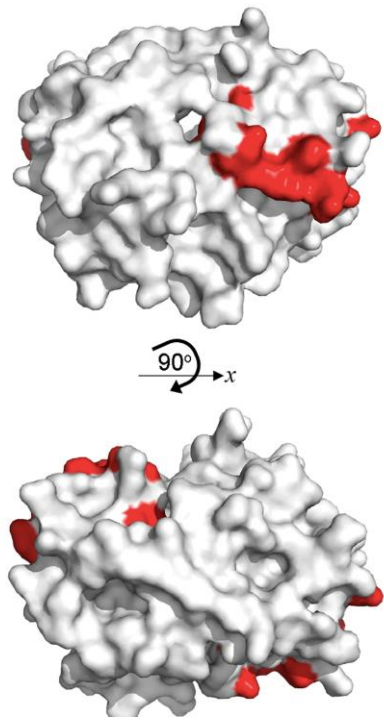
TIH classique



TIH atypique
 « auto-immune »



VITT



VITT: vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia (adénovirus)

TIH classique

EAEEDGDLQCLCVKTT SQVRPRHITSLEVIKAGPHCPTAQ LIATLKNGRKICLDLQAPLYKKIIKKLLES

TIH atypique

EAEEDGDLQCLCVKTT SQVRPRHITSLEVIKAGPHCPTAQ LIATLKNGRKICLDLQAPLYKKIIKKLLES

VITT: vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia

Caractéristiques cliniques

Caractéristiques biologiques

J1 J2 J3 J4 J5 J6 J7 J8 J9 J10 J11 J12 J13 J14 J15.....J20.....J25....J30

Vaccination contre la COVID-19 (adénovirus)

Pas de traitement par héparine concomitant ou antérieur

très rare: $\approx 1/100\ 000$

Thrombose veineuse cérébrale: 50%

Craven et al. Blood 2022

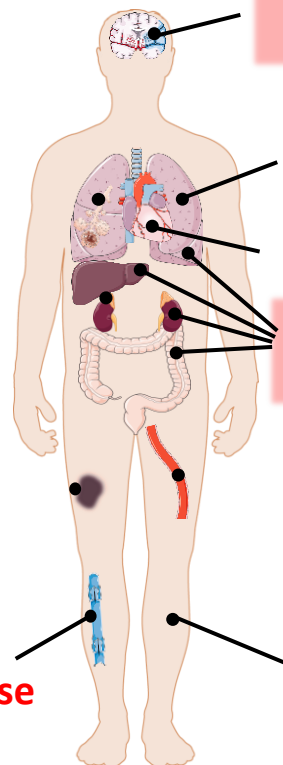
Embolie pulmonaire

Thromboses veineuses digestives

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Mortalité: 20-50%

Thrombose veineuse des membres inférieurs

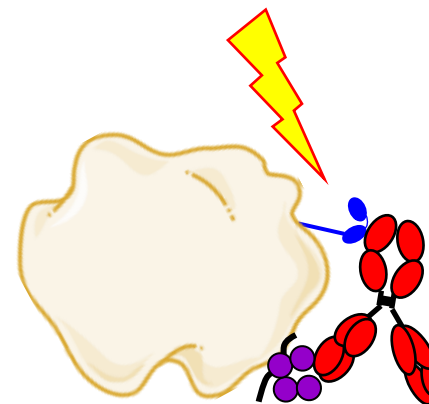


Thrombopénie sévère (souvent $< 50\ G/L$)

D-dimères $\nearrow \nearrow \nearrow$

IgG anti-FP4 activant les plaquettes:

- sans héparine
- en présence de FP4
- via Fc γ R11a



Les syndromes VITT-like médiés par les anticorps anti-FP4

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CORRESPONDENCE



Adenovirus-Associated Thrombocytopenia, Thrombosis, and VITT-like Antibodies

Warkentin et al NEJM 2023

THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

Anti-PF4 immunothrombosis without proximate heparin or adenovirus vector vaccine exposure

Linda Schönborn,^{1,*} Olga Esteban,^{2,*} Jan Wesche,¹ Paulina Dobosz,² Marta Broto,² Sara Rovira Puig,² Jessica Fuhrmann,¹ Raquel Torres,² Josep Serra,² Roser Llevadot,² Marta Palicio,² Jing Jing Wang,³ Tom Paul Gordon,³ Edelgard Lindhoff-Last,⁴ Till Hoffmann,⁵ Lorenzo Alberio,⁶ Florian Langer,⁷ Christian Boehme,⁸ Eugenia Biguzzi,⁹ Leonie Grosse,¹⁰ Matthias Endres,¹¹⁻¹⁴ Thomas Liman,^{12,13,15} Thomas Thiele,¹⁶ Theodore E. Warkentin,¹⁷ and Andreas Greinacher¹

Schonbron et al Blood 2023

Journal of Neurology (2024) 271:4651–4654
<https://doi.org/10.1007/s00415-024-12373-6>

LETTER TO THE EDITORS



An anti-PF4 antibody-related disorder with cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia initially presenting as intracranial hemorrhage

Matthias Wittstock¹ · Daniel Cantré² · Sae-Yeon Won³ · Alexandra V. Jürs^{1,4} · Jan Wesche⁵ · Nico Greger⁶ · Andreas Greinacher⁵ · Thomas Thiele^{5,6}

Wittstock et al J of Neurol 2024

CASE REPORT

Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia due to heparin-independent anti-PF4 antibodies after adenovirus infection

Uzun et al Haematologica 2024



11-13
SEPT.
2024

CONGRÈS FRANÇAIS
d'HÉMOSTASE

LILLE
GRAND PALAIS

Caractéristiques clinico-biologiques des syndromes VITT-like

	Patient 1*	Patient 2†	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8‡	Patient 9
Sex, age (y)	Female, 70-80 y	Female, 30-40 y	Female, 70-80 y	Male, 60-70 y	Female, 20-30 y	Female, 30-40 y	Male, 60-70 y	Male, 20-30 y	Male, 5-10 y
Symptoms	Variable	Severe Headache	Dyspnea	Neurological symptoms	Common cold, severe headache with hemianopia	N/A	Dyspnea	Severe headache	Severe headache, vomiting, nausea
Diagnosis	Recurrent DVT and PE, stroke over 3 y	CVST with secondary bleeding	PE	Stroke with secondary intracranial bleeding	CVST with secondary bleeding, PE, portal vein thrombosis	Recurrent venous and arterial thrombotic events over 13 years, including stroke	Bilateral DVT with PE	CVST with secondary bleeding	CVST
Preceding infection (interval to admission)	—	Common cold (7 d)	—	—	Respiratory syncytial virus (unknown, active at admission)	—	Urinary tract infection (11 d)	Common cold (14 d)	Adenovirus (10 d)

	Patient 1*	Patient 2†	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8‡	Patient 9
Platelet count nadir, × 10 ⁹ /L	81	49	22	41	43	50	55	24	49
D-dimer level (FEU; < 0.5 mg/L)	10.4 mg/L	>35 mg/L	>35 mg/L	n.d.	>30 mg/L	>10 mg/L	124 mg/L	>20mg/L	>35 mg/L

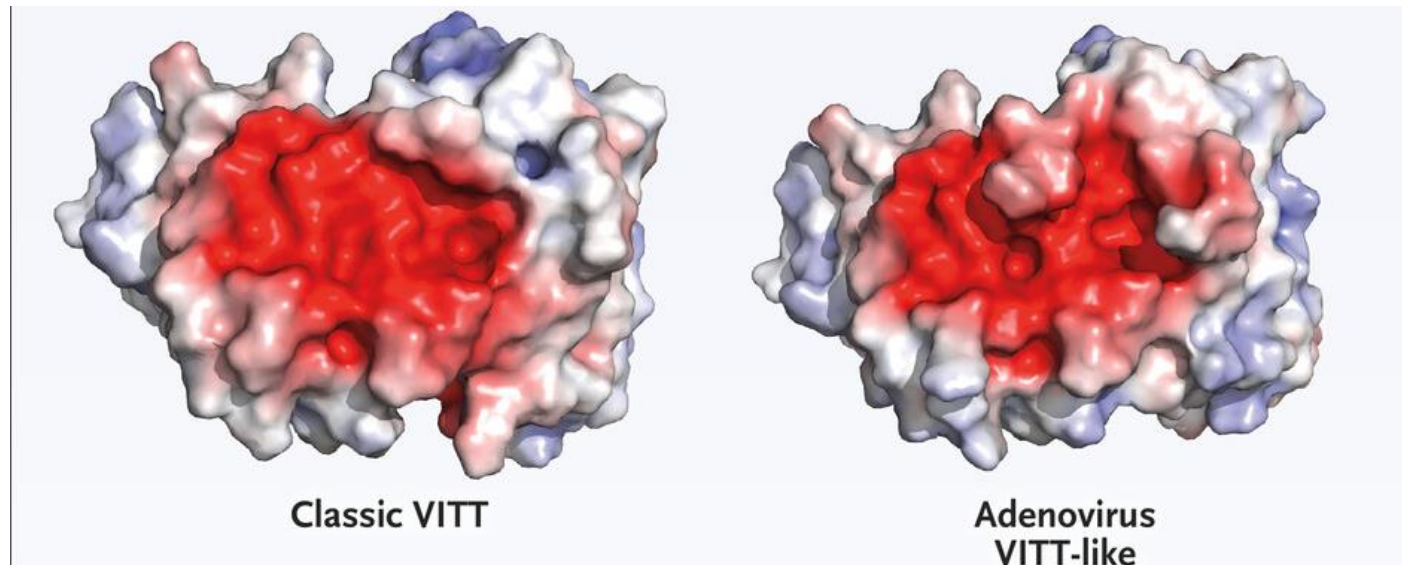
Anti-PF4/heparin IgG EIA (OD)	Strongly positive (3.10)	Strongly positive (2.22)	Strongly positive (3.04)	Strongly positive (1.99)	Strongly positive (2.55)	Strongly positive (2.1)	Strongly positive (2.76)	Strongly positive (2.72)	Strongly positive (2.30)
HemosIL Acustar HIT IgG (PF4-H) (= rapid anti-PF4/heparin assay)	Negative	Negative	Negative	Positive	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative
HIPA	Negative	Negative	Negative	Weakly positive (inhibited by low-dose heparin§)	Negative	Negative or weakly positive over 13 years (inhibited by low-dose heparin§)	Weakly positive (inhibited by low-dose heparin§)	n.d. (SRA with 0.1 U/ mL UFH strongly positive ²²)	Negative
PIPA HIPA + FP4 10 µg/mL	Strongly Positive (lag time ≤5 min)	Strongly Positive (lag time ≤5 min)	Strongly positive (lag time ≤5 min)	Strongly positive (lag time ≤5 min)	Strongly positive (lag time ≤5 min)	Strongly positive (lag time ≤5 min)	Strongly positive (lag time ≤5 min)	n.d. (VITT-like profile in the fluid-phase EIA ²²)	Strongly positive (lag time ≤5 min)

La spécificité de anticorps anti-FP4 des syndromes VITT like associée à une infection à adénovirus est similaire à ceux des VITT

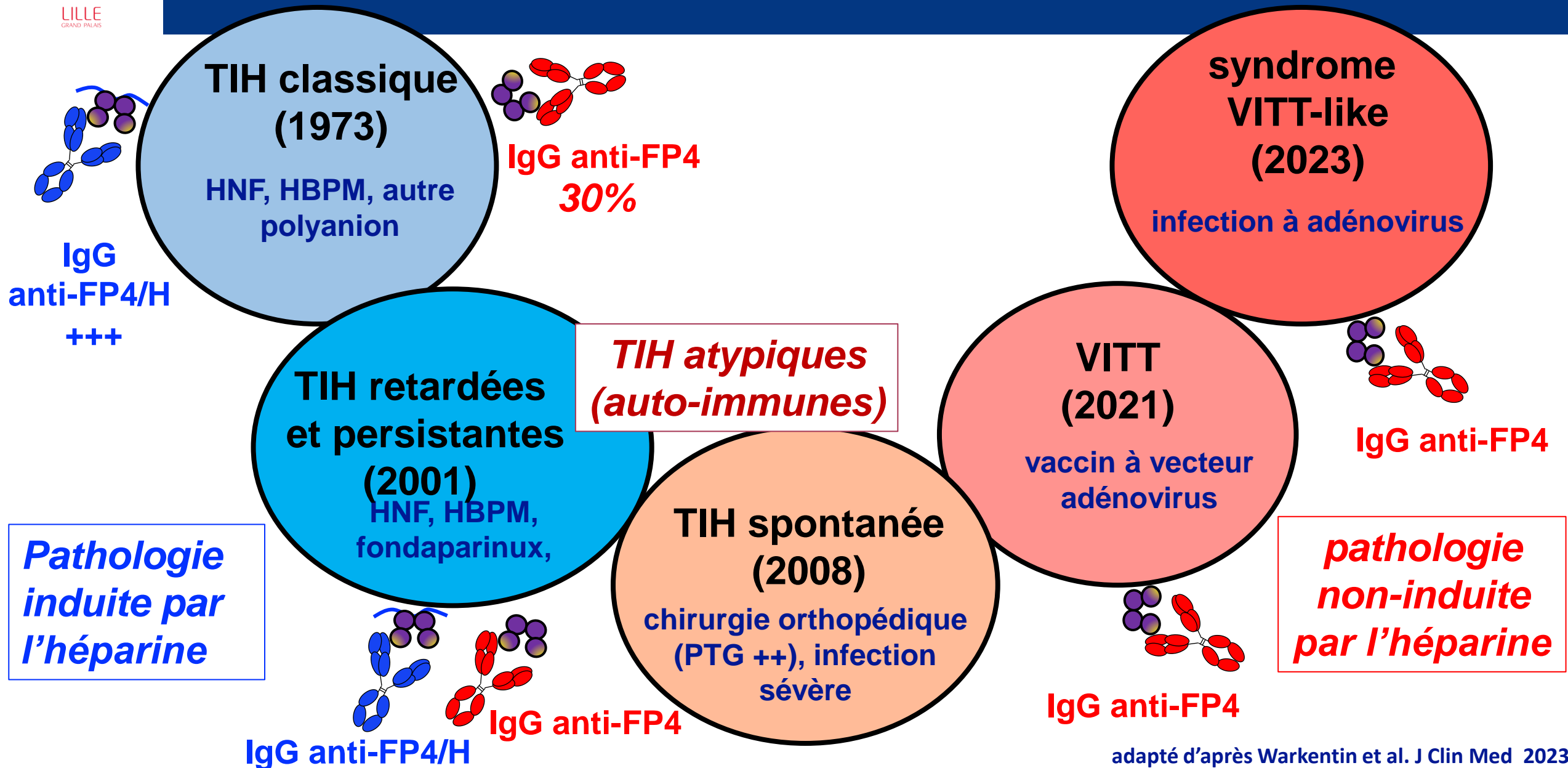
> [N Engl J Med. 2024 May 16;390\(19\):1827-1829. doi: 10.1056/NEJMc2402592.](#)

Antibody Fingerprints Linking Adenoviral Anti-PF4 Disorders

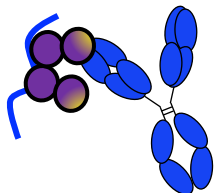
Jing Jing Wang¹, Linda Schönborn², Theodore E Warkentin³, Tim Chataway¹, Leonie Grosse⁴, Paolo Simioni⁵, Stephan Moll⁶, Andreas Greinacher², Tom P Gordon⁷



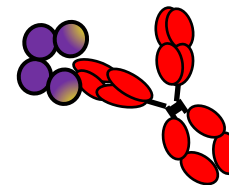
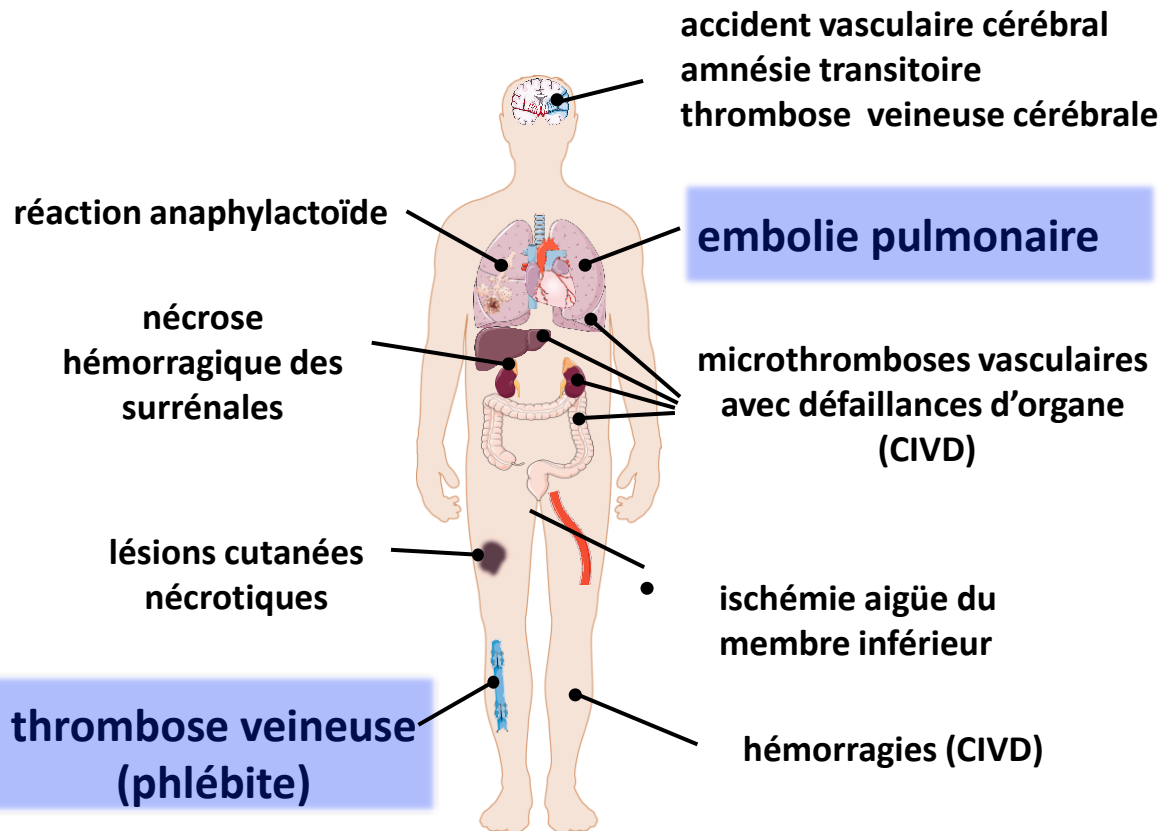
Pathologies thrombotiques médiées par les anticorps anti-FP4



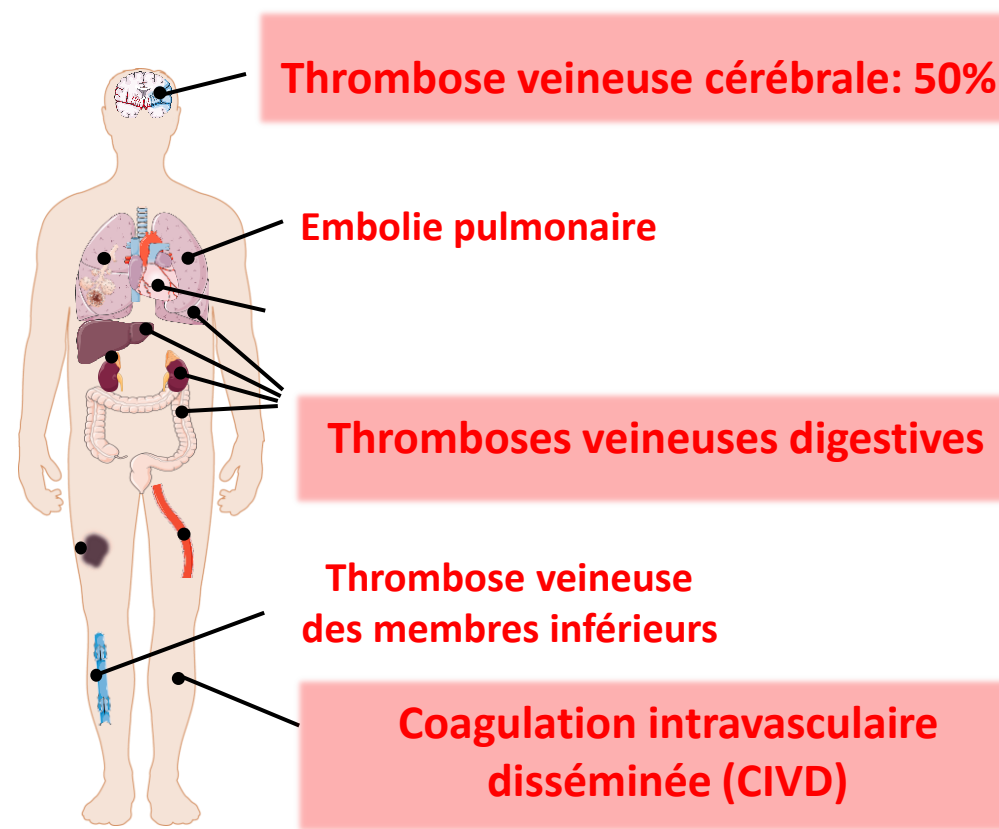
Des questions encore non résolues...



IgG anti-FP4/H



IgG anti-FP4



D-dimères ↗↗↗

Remerciements

Groupe TIH et des VITT



Caroline Vayne Yves Gruel Claire Pouplard

INSERM ISCHEMIA U1327



Sandra Billy

Johanna Augros