SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE THROMBOSE ET D'HÉMOSTASE
CONGRÈS DE LA SOCIETE FRANÇAISE DE THROMBOSE ET D'HÉMOSTASE
30 SEPT. 02 OCT. 2026

TIH auto-immune ou VITT-like : où est la frontière ?

Caroline Vayne

Tours

Masterclass 2 : "Pathologies associées aux immunisations anti-FP4"

Qu'est ce qu'une TIH atypique ou « auto-immune » ?

2 définitions pas toujours liées

biologique:

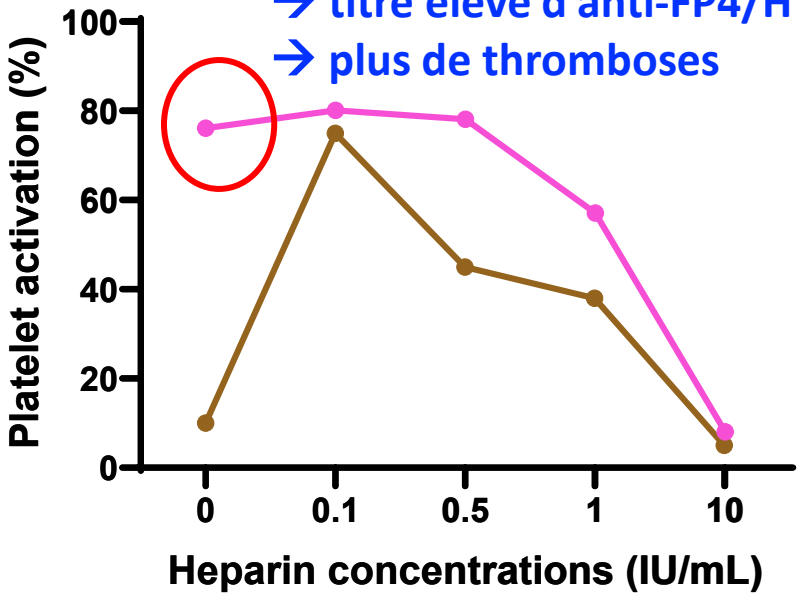
profil d'activation plaquettaire héparine-indépendant

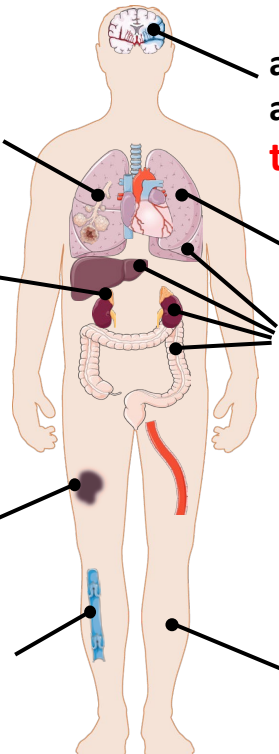
clinique:

contexte de survenue et type de manifestations

X

30% des TIH classiques
→ titre élevé d'anti-FP4/H
→ plus de thromboses





accident vasculaire cérébral
amnésie transitoire
thrombose veineuse cérébrale

réaction anaphylactoïde

embolie pulmonaire

nécrose hémorragique des surrénales

microthromboses vasculaires avec défaillances d'organe (CIVD)

thrombose veineuse splanchnique

lésions cutanées nécrotiques

thrombose veineuse (phlébite)

ischémie aigüe du membre inférieur

Qu'est ce qu'une TIH « auto-immune »?

héparine-indépendante

TIH auto-immune (2017)

héparine-dépendante

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 »

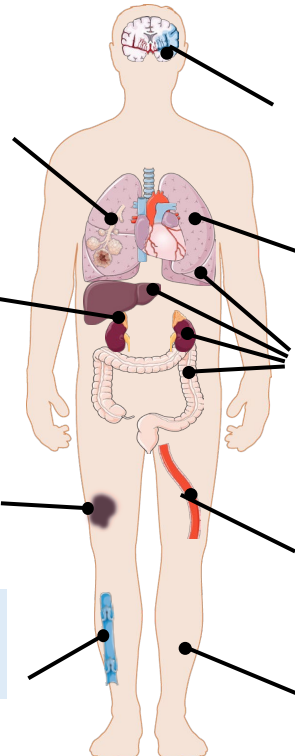


spontanée
- post-PTG> PTH
- post-infection

fondaparinux??

Manifestations:

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



réaction anaphylactoïde

thrombose veineuse cérébrale

nécrose hémorragique des surrénales

embolie pulmonaire

microthromboses vasculaires (CIVD)

lésions cutanées nécrotiques

ischémie aigüe du membre inférieur

thrombose veineuse (phlébite)

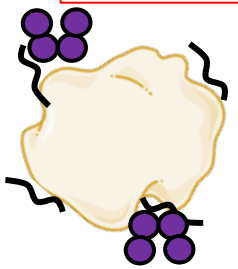
hémorragies (CIVD)

Warkentin, Annals of internal medicine 2001

Greinacher et al. J Thromb Haemost 2017

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

polyanions en circulation



Héparines

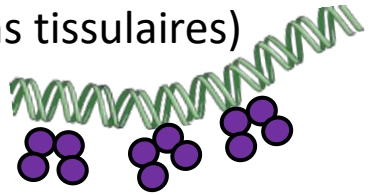
GAGs cellulaires

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

Petersen et al. 1999

ADN/ARN

- cellulaire (lésions tissulaires)
- viral, bactérien



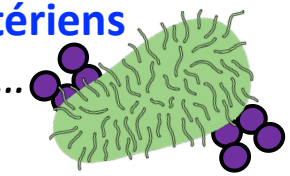
Jaax et al. 2013

CS issus des cartilages du genou

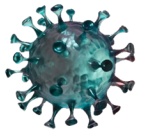
Schindewolf et a 2010

polysaccharides bactériens

E.coli, S.pneumoniae…



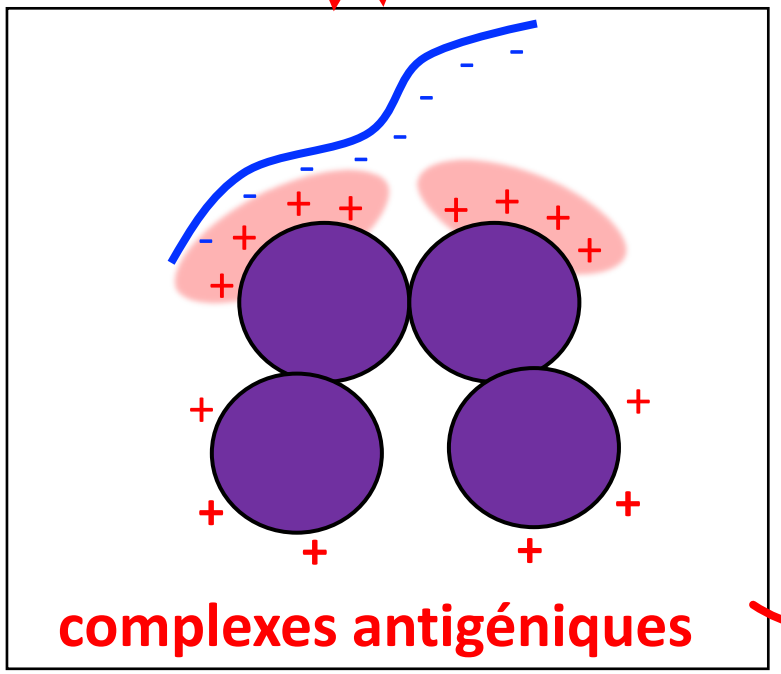
Krauel et al. 2012



adénovirus

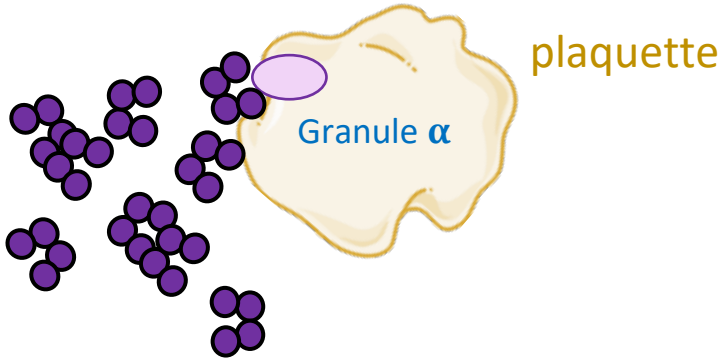
Greinacher et al. 2021
Baker et al. 2021

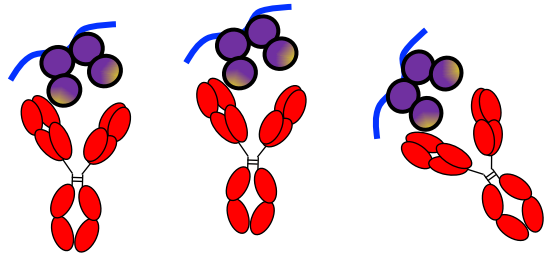
traumatisme étendu
chirurgie du genou
infection sévère…



fortes concentrations de FP4

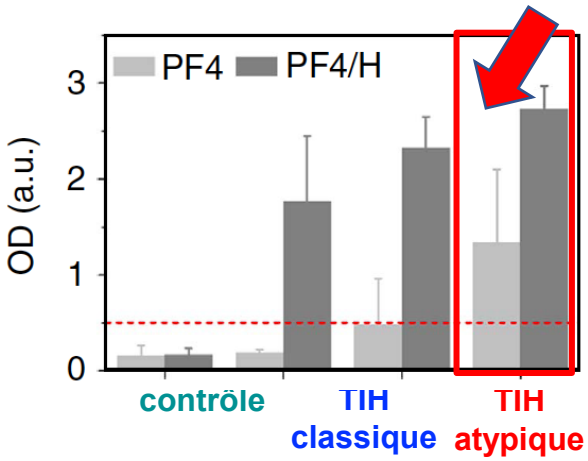
syndrome inflammatoire
activation plaquettaire

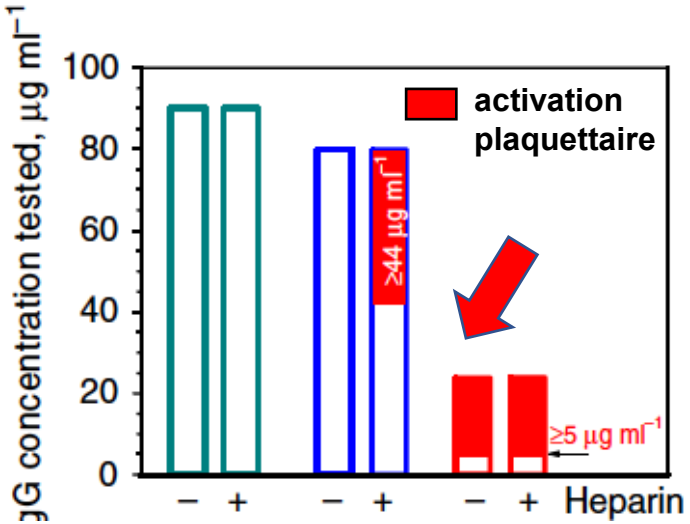




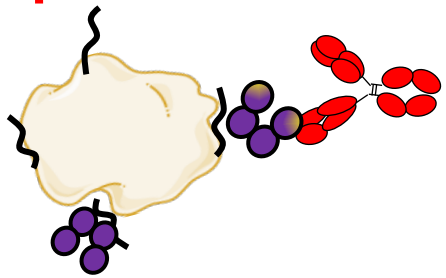
Comment expliquer la sévérité des TIH auto-immunes?

test ELISA

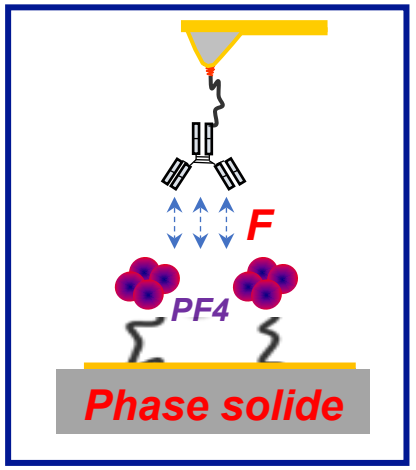


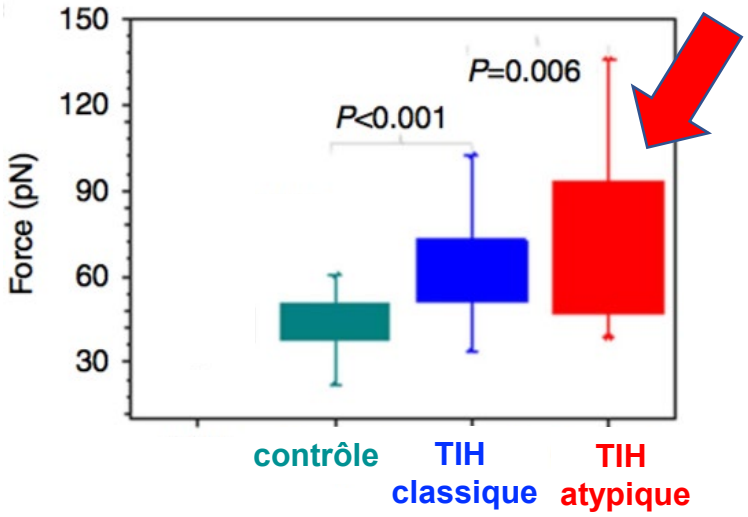


→ une fraction des anticorps reconnait le FP4 natif et active les plaquettes sans héparine

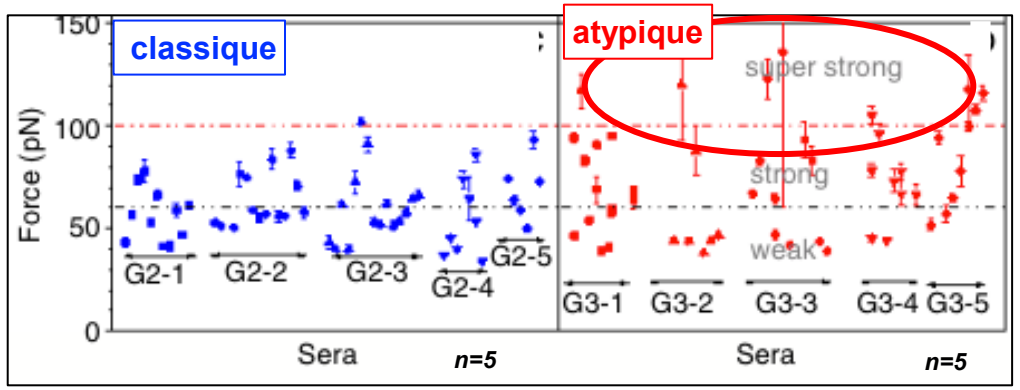


spectroscopie de force sur molecule unique



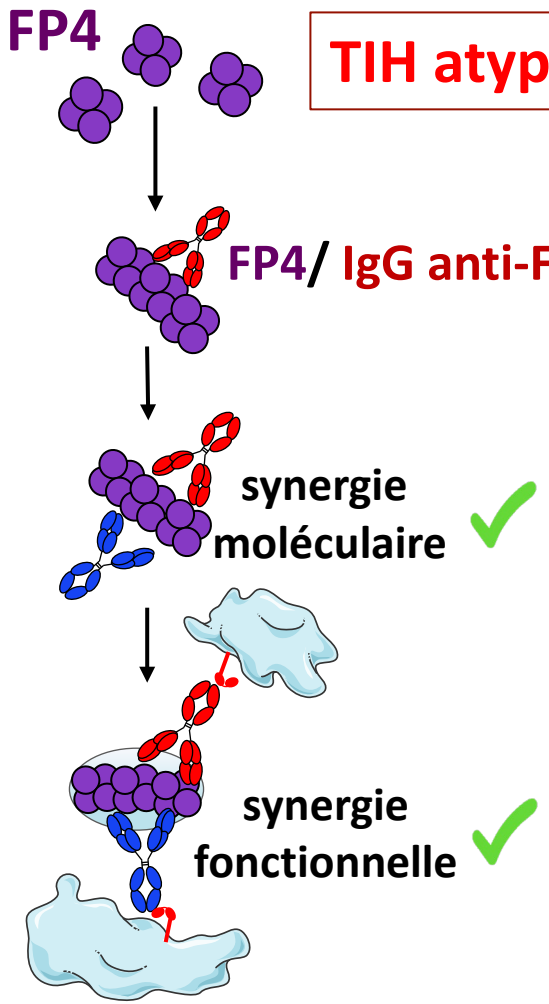


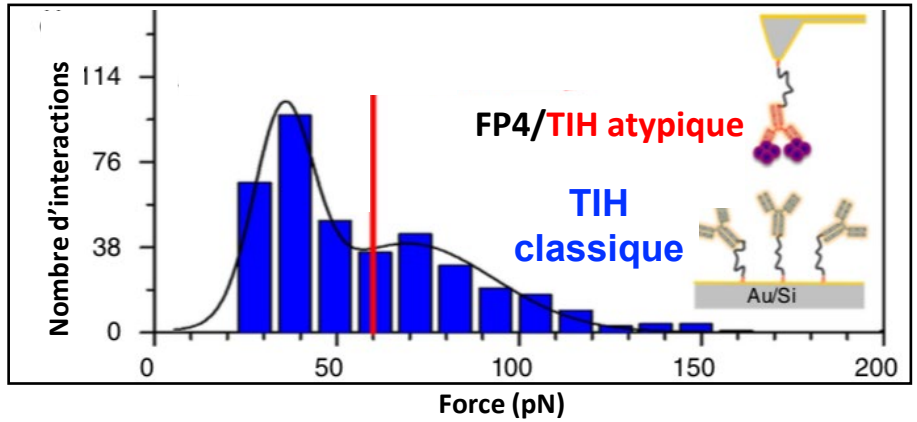
→ ces anticorps ont une affinité extrême pour le FP4

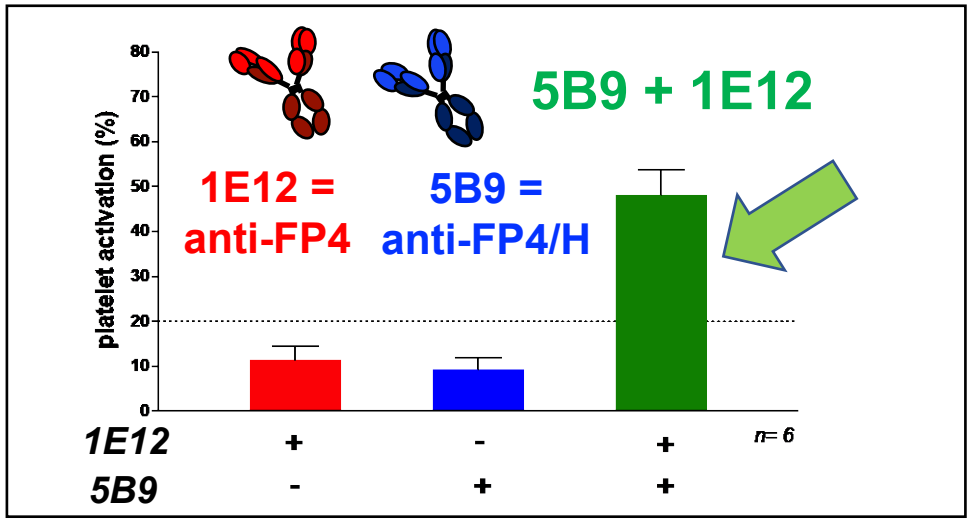


Nguyen et al. Nat Commun 2017

L'activation plaquettaire au cours des TIH auto-immunes pourrait résulter d'une synergie entre anti-FP4/H et anti-FP4







Les anticorps anti-FP4 de forte affinité permettent la fixation des anticorps anti-FP4/H au FP4 en l'absence d'héparine

Nguyen et al. Nat Commun 2017

La présence d'un faible titre d'anticorps anti-FP4 permet aux anti-FP4/H d'activer les plaquettes en l'absence d'héparine

Billy et al, Blood advances, 2025

VITT: des caractéristiques cliniques et biologiques communes avec les TIH auto-immunes

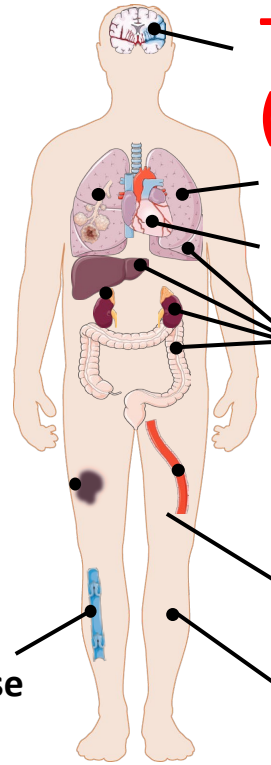
vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia



Vaccination contre la COVID-19 (adénovirus)

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

Mortalité: 20-30%



Thromboses veineuses cérébrales (50%)

Embolie pulmonaire

Infarctus du myocarde

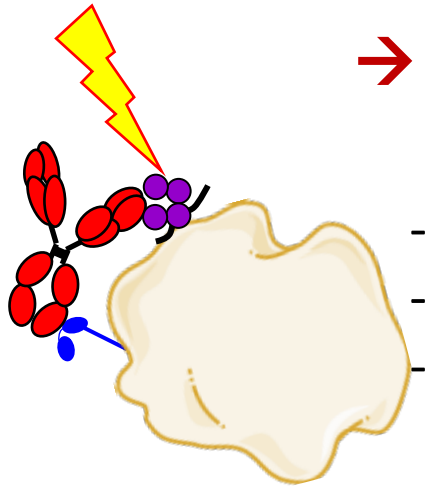
Thromboses veineuses digestives (20%)

Ischémie aigüe des membres inférieurs

Thrombose veineuse des membres inférieurs

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

thrombopénie sévère (< 50G/L)
D-dimères élevés



→ IgG anti-FP4 activant les plaquettes:

- sans héparine
- en présence de FP4
- via FcγRIIa

Vayne et al, NEJM 2021
Vayne et al, Haematologica 2021

Syndromes dits « VITT-like »

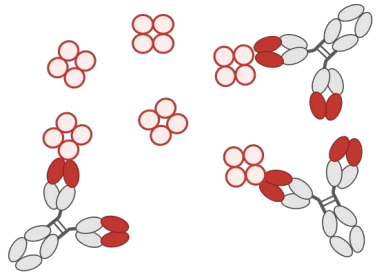
1ers cas décrits en 2023

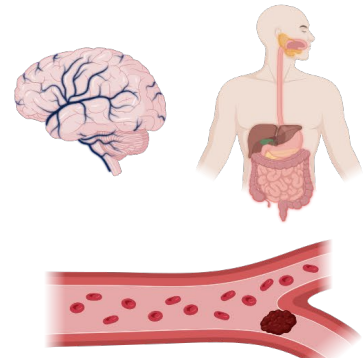


- pas d'héparine
- pas de vaccination COVID-19

IgG anti-FP4 similaires aux anticorps de VITT

Wang et al, NEJM 2024





THROMBOPÉNIE & THROMBOSES ATYPIQUES

Infections virales

aigü

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

blood

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 Greinacher[1]

vaccin HPV

American Journal of Hematology AJH

Human papilloma virus vaccine and VITT antibody induction

Adam J. Kanack, Ingvild J. Lægreid, Silje Johansen, Håkon Reikvam, Maria T. Ahlen, Anand Padmanabhan

gammapathies monoclonales

chronique

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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

Theodore E Warkentin [1], Jacquelyn Baskin-Miller [2], Alison L Raybould [3], Jo-Ann I Sheppard [4], Mercy Daka [4], Ishac Nazy [4], Stephan Moll [2]

grossesse

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Maternal Anti-PF4 Antibodies as Cause of Neonatal Stroke

Published February 12, 2025 | N Engl J Med 2025;392:719-721 | DOI: 10.1056/NEJMc2413301

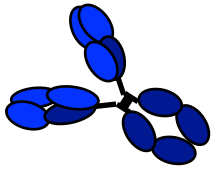
Silke Häusler, M.D.,1 Linda Schönborn, M.D.,2, Johann Gradl, M.D.,1 Janne Cadamuro, M.D.,1 Katja Steinbrücker, M.D.,1 Marta Broto, Ph.D.,3, Marta Palicio, Ph.D.,3 Kathrin Budde, Ph.D.,2 Jan Wesche, Dipl.Biol.,2 Andreas Greinacher, M.D.,2 and Thomas Thiele, M.D.2

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

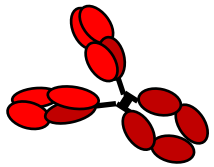
VITT-like Monoclonal Gammopathy of Thrombotic Significance

Authors: Jing Jing Wang, Ph.D., Theodore E. Warkentin, M.D., Linda Schönborn, M.D., Matthew B. Wheeler, M.D., William H. Geerts, M.D., Nathalie Costedoat-Chalumeau, M.D., Ph.D., Nicolas Gendron, Pharm.D., Ph.D., Gabriela Ene, M.D., Ph.D., Miquel Lozano, M.D., Ph.D., Florian Langer, M.D., Edelgard Lindhoff-Last, M.D., Kathrin Budde, Ph.D., Tim Chataway, Ph.D., Alexander Troelnikov, M.B., B.S., Jo-Ann I. Sheppard, B.Sc., Yi Zhang, M.Sc., Donald M. Arnold, M.D., Tom P. Gordon, M.D., Ph.D., Thomas Thiele, M.D., Andreas Greinacher, M.D., and Ishac Nazy, Ph.D.

Physiopathologie des thromboses induites par les IgG anti-FP4



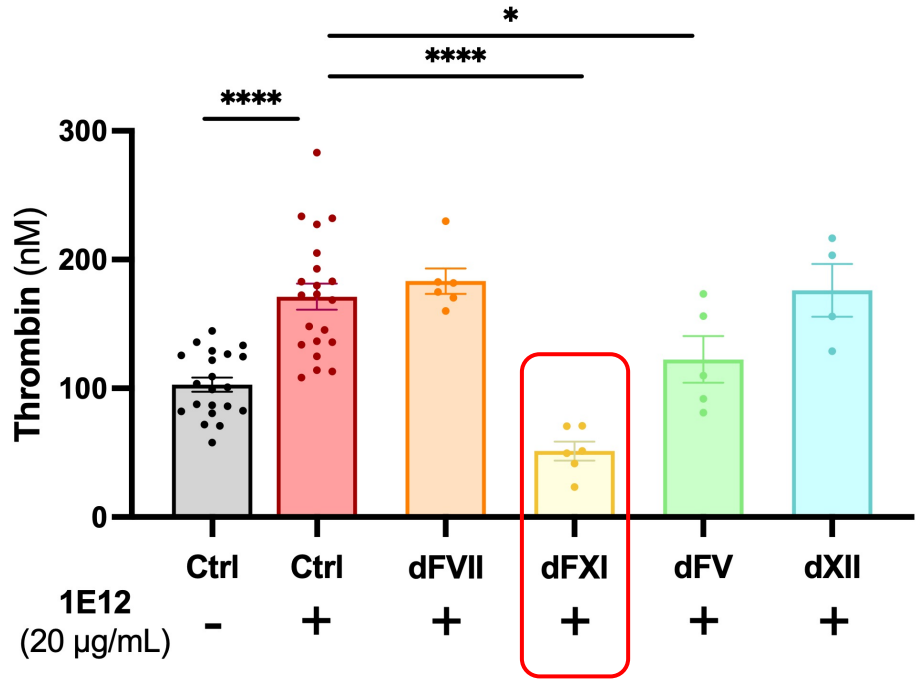
5B9 = IgG1 anti-FP4/H



1E12 = IgG1 anti-FP4/H

1E12 5 µg/mL

5B9 20 µg/mL+
UFH 0.1 UI/mL



Les anti-FP4 activent beaucoup plus rapidement les plaquettes que les anti-FP4/H

Ils potentialisent la génération de thrombine en présence de plaquettes

Cet effet dépend de FcγRIIA et implique le FXI et le FV, mais pas le FVII et le FXII

→ Rôle des polyphosphates plaquettaires

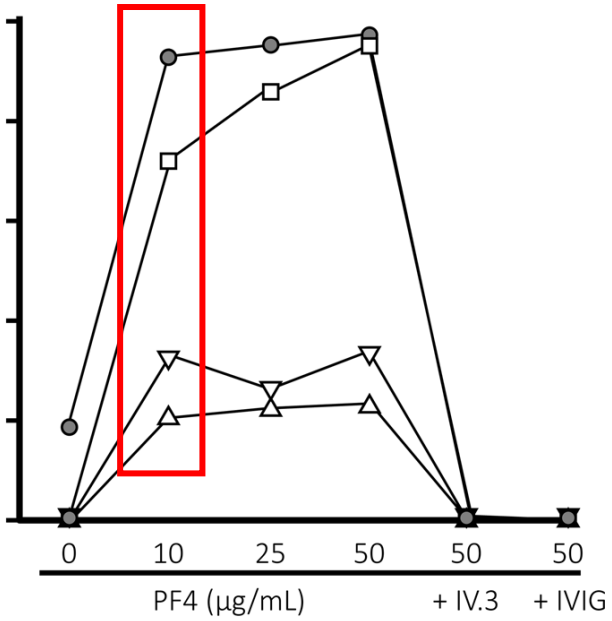
Augros et al. Blood Advances 2026

TIH auto-immunes, VITT, VITT-like: une stratégie thérapeutique par IVIG indispensable

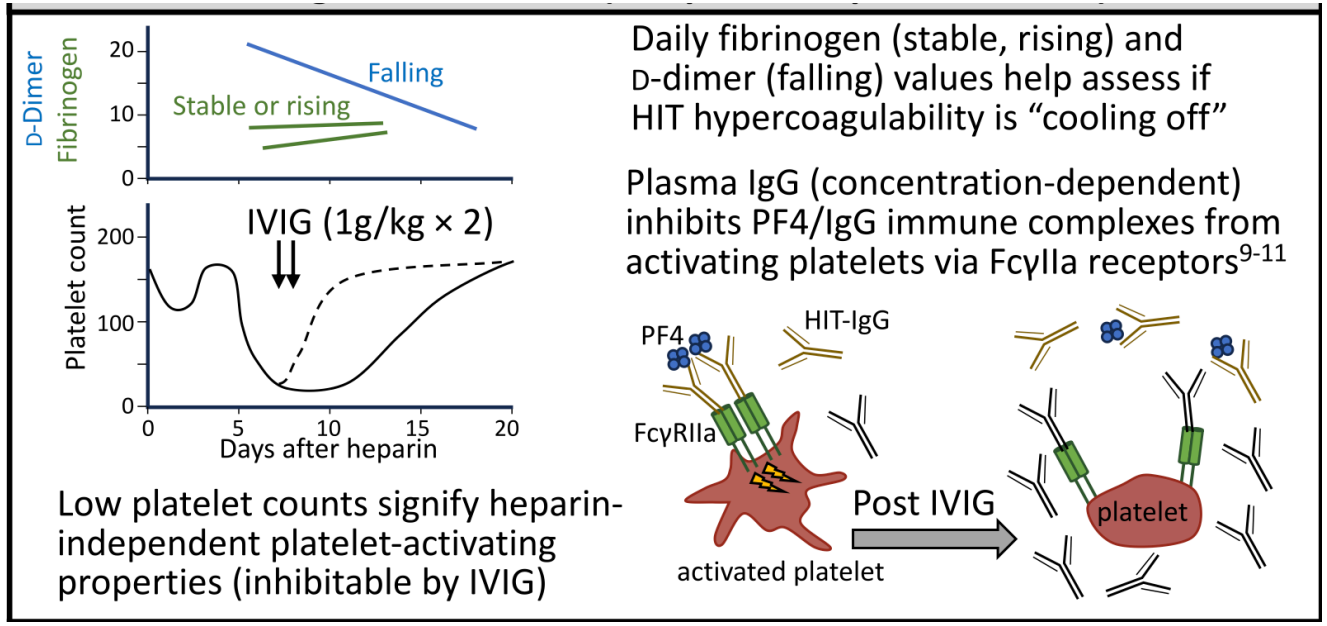
SRA +/- PF4

plasma VITT +/- IVIG

Blood samples (pre/post-IVIG)	EIA (OD)
● Pre-IVIG	2.70
□ Post-IVIG #1	2.80
△ Post-IVIG #2	2.86
▽ Post-IVIG #3	2.91



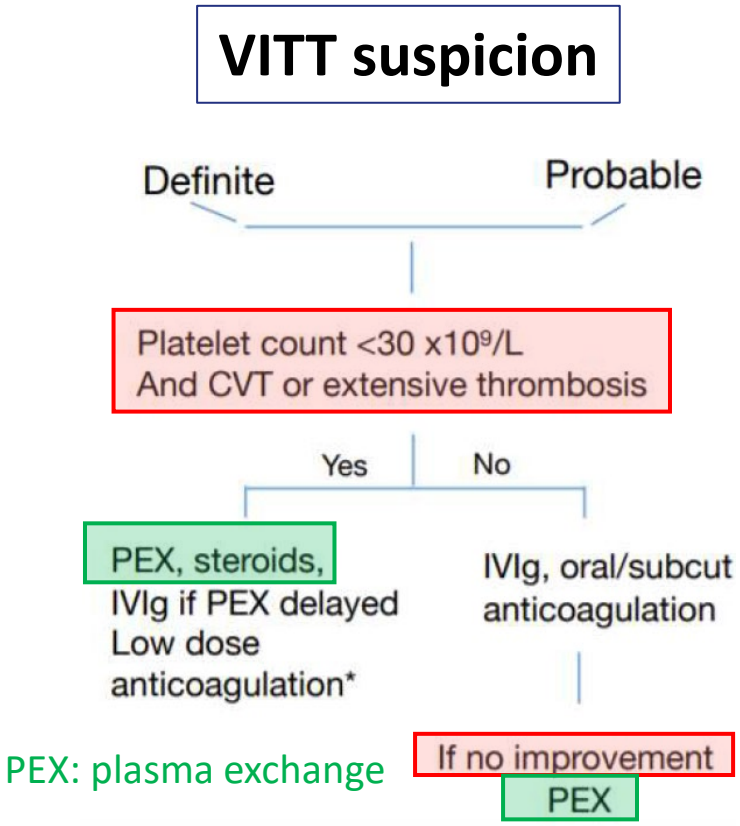
adapté de Bourguignon et al. NEJM 2021



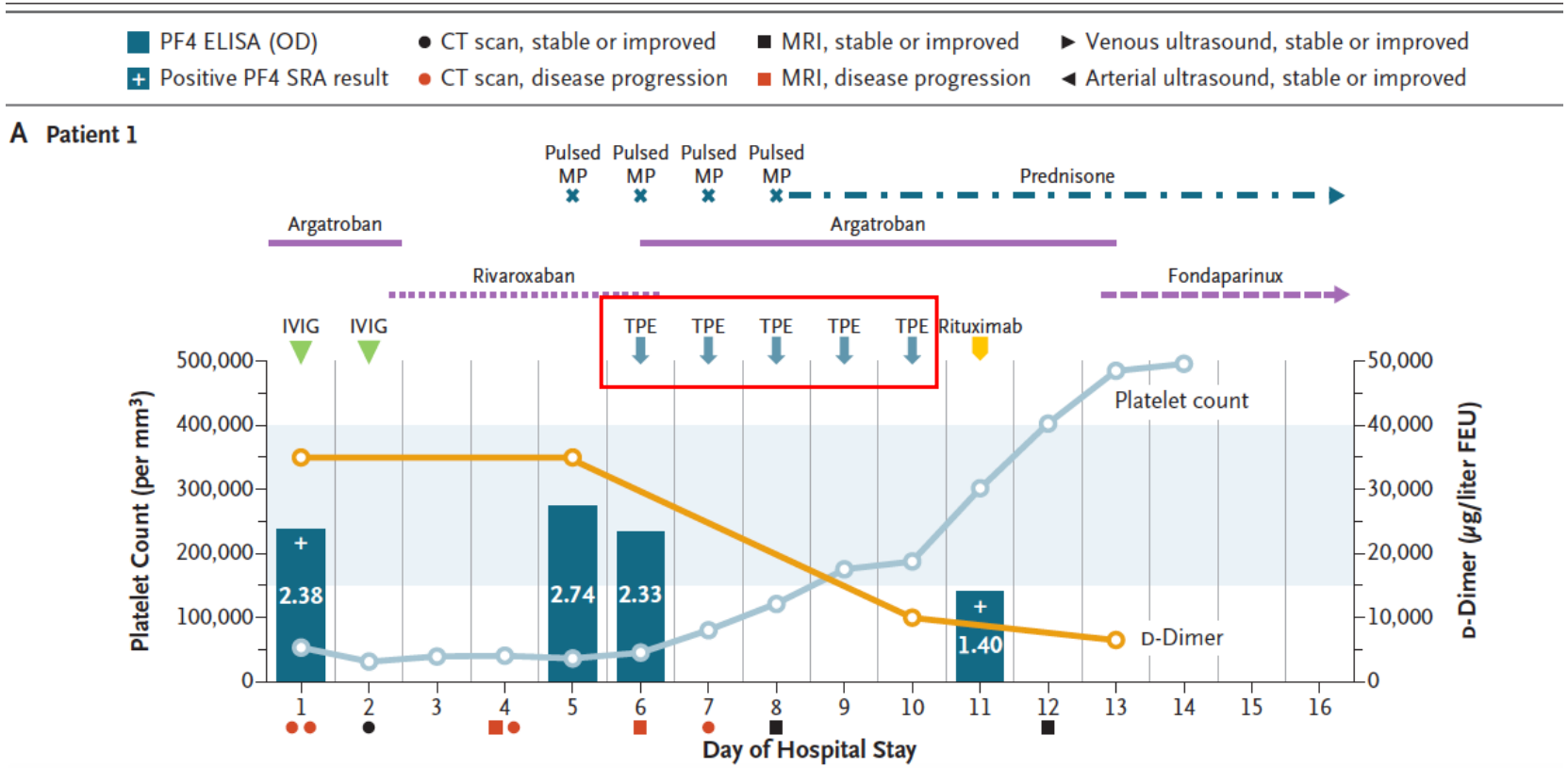
Warkentin TE.. Res Pract Thromb Haemost. 2023

Immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses (IVIG 1g/kg x2 jours): compétition avec les anticorps anti-FP4 → prévention de l'activation cellulaire

TIH auto-immunes, VITT, VITT-like: les IVIG ne sont pas toujours suffisantes → intérêt des échanges plasmatiques



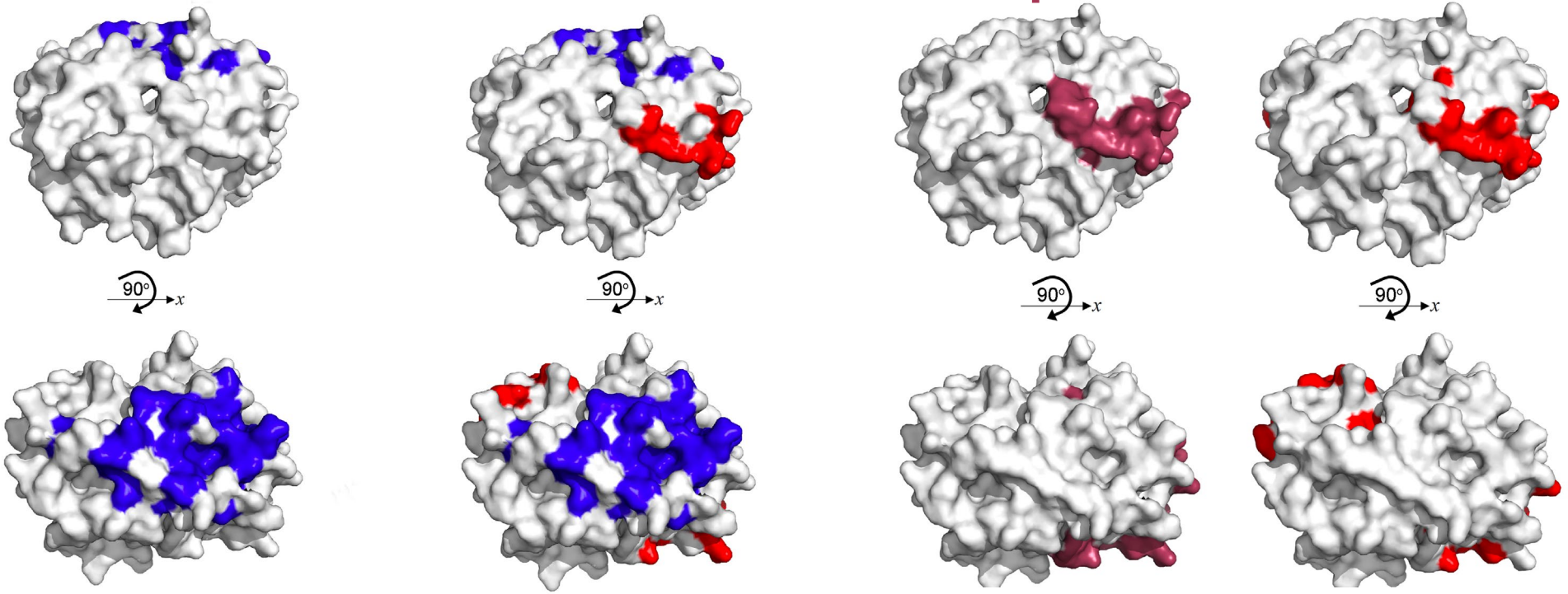
Craven et al. Blood 2022



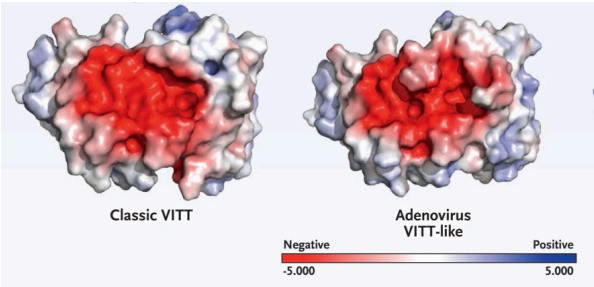
Patriquin et al, NEJM 2021

TIH auto-immunes, VITT, VITT-like: des caractéristiques des anti-FP4 pas strictement identiques

TIH classique | TIH « auto-immune » | héparine | VITT



VITT et VITT-like post-adénovirus: même paratope



Wang et al. NEJM 2024

TIH classique EAEEDGDLQCLCVKTTSQVRPRHITSLEVIKAGPHCPTAQLIATLKNGRKICLDLQAPLYKKIIKKLLES

TIH auto-immune EAEEDGDLQCLCVKTTSQVRPRHITSLEVIKAGPHCPTAQLIATLKNGRKICLDLQAPLYKKIIKKLLES

Huynh et al. Nature 2021

Variabilité de performance des tests immunologiques utilisés pour détecter les anticorps anti-FP4

Tests immunologiques commercialisé: développés pour le diagnostic des TIH

- **Sensibilité variable des tests ELISA**
- **Sensibilité nulle des tests rapides**

risque de faux négatif

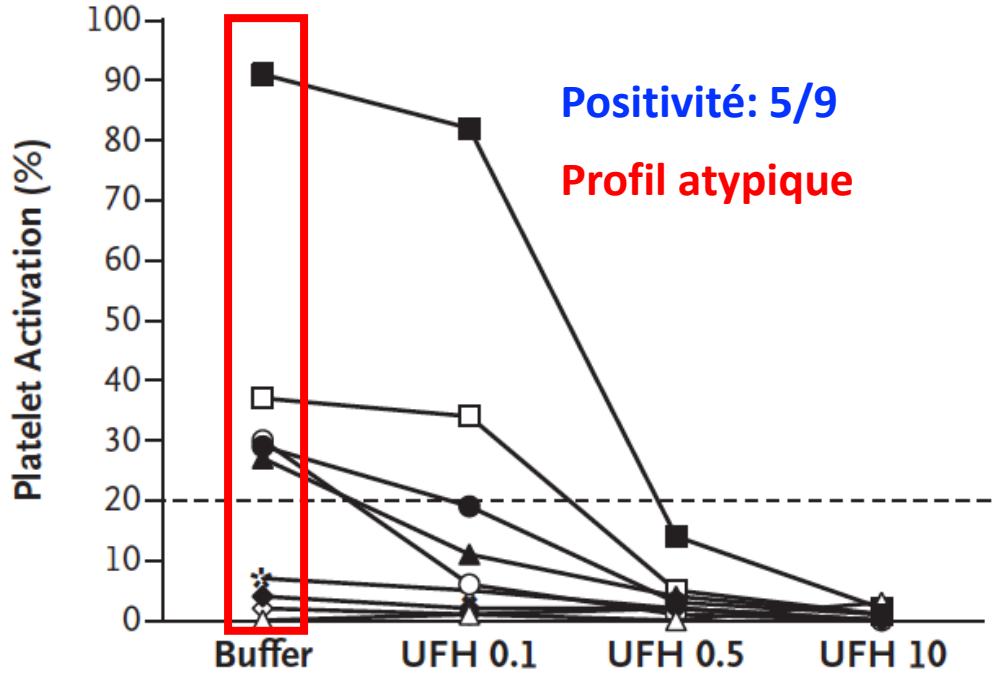


Assay	Sensitivity for VITT % (95% CI)	Specificity for VITT % (95% CI)	Sensitivity for HIT % (95% CI)	Specificity for HIT % (95% CI)
IgG-specific ELISAs				
AEKSULISA HiT II	70.6 (53.8-83.2)	88.9 (56.5-99.4)	91*	97*
Asserachrom HPIA IgG	91.1 (77.0-97.0)	100.0 (70.1-100.0)	72.0 (68.4-75.5)[7]	93.8 (90.3-97.4)[7]
Lifecodes PF4 IgG	94.1 (80.9-99.0)	77.8 (45.3-96.1)	99.6 (22.7-100.0)[7]	89.9 (86.2-92.6)[7]
Zymutest HIA IgG	94.1 (80.9-99.0)	77.8 (45.3-96.1)	99.2 (86.4-100.0)[7]	85.8 (77.1-91.5)[7]
Polyspecific ELISAs				
Asserachrom HPIA	94.1 (80.9-99.0)	100.0 (70.1-100.0)	92.7 (73.6-98.3)[7]	87.3 (79.9-92.3)[7]
Lifecodes PF4 Enhanced	100.0 (89.9-100.0)	55.6 (26.7-81.1)	99.9 (90.9-100.0)[7]	87.4 (79.2-92.7)[7]
Rapid tests				
Diamed PaGIA gel	45.5 (29.8-62.0)	66.7 (35.4-87.9)	96.5 (89.8-98.9)[7]	93.7 (83.1-97.8)[7]
HemosIL AcuStar HIT-IgG$_{(PF4-H)}$	5.9 (1.0-19.1)	100.0 (70.1-100.0)	98.8 (69.2-100.0)[7]	94.6 (90.7-96.9)[7]
HemosIL HIT-Ab$_{(PF4-H)}$	0.0 (0.0-17.6)	100.0 (67.6-100.0)	100.0[7]	84.3[7]
STic Expert	4.2 (0.2-20.2)	100.0 (17.8-100.0)	98.4 (85.3-99.9)[7]	90.3 (84.4-94.1)[7]

Vayne et al. NEJM 2021 *Platton et al. JTH 2021*

Intérêt des tests fonctionnels avec ajout de FP4 pour démontrer la capacité des IgG anti-FP4 à activer les plaquettes

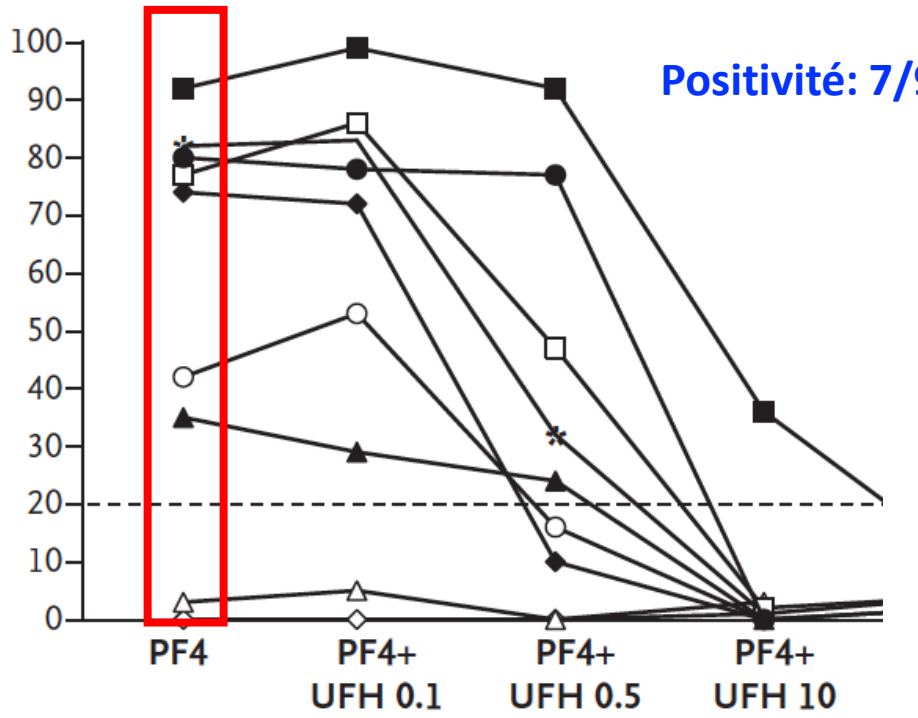
SRA standard



Positivité: 5/9

Profil atypique

SRA avec ajout de FP4



Positivité: 7/9

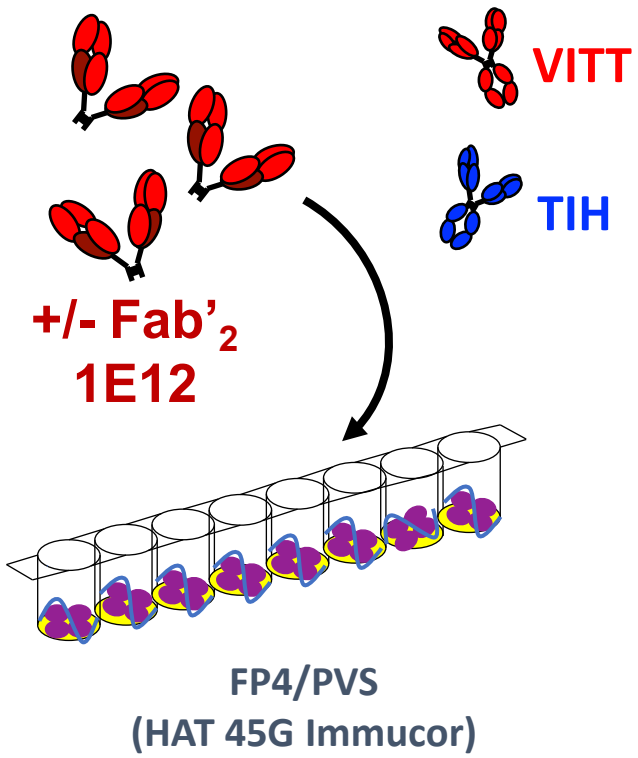
Vayne et al. NEJM 2021

Autres tests: HIPA + FP4 (= PIPA), CMF en sang total avec FP4 (=PIFPA)

Handtke et al, Blood 2021

Développement d'un test ELISA compétitif pour discriminer les IgG anti-FP4 de type « VITT » de ceux retrouvés au cours des TIH

ELISA compétition 1E12



93%:
VITT-like
post-infectieux

Le Fab'2 de 1E12 inhibe fortement la liaison des anticorps de VITT au FP4…

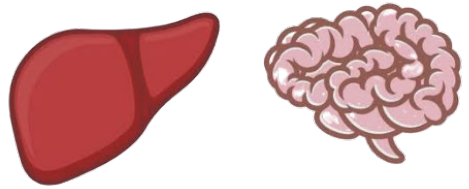
… mais n'affecte pas/peu la liaison des anticorps de TIH au FP4

n= 8

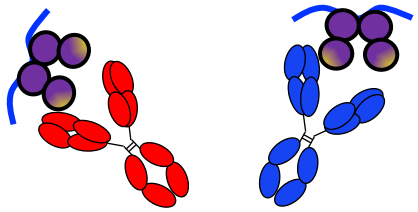
Vayne et al. J Thromb Haemost 2024

Take-home messages : TIH auto-immune vs. VITT/VITT-like

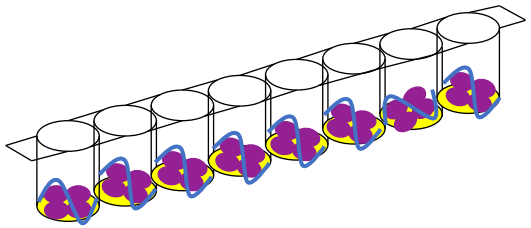
- **clinique très proche, sévère, atypique**
  - anticoagulants non-hépariniques
  - IVIG, voire échanges plasmatiques



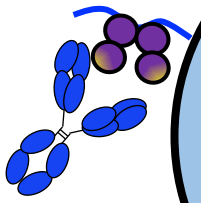
- **physiopathologie encore incomplètement comprise**
  - triggers parfois identiques, mais pas toujours identifiés
  - présence d'anti-FP4 de haute affinité+++ mais très souvent couplés à des anti-FP4/H au cours des TIH auto-immunes (proportions?)



- **conséquences diagnostiques**: adaptation nécessaire des tests pour les VITT/VITT-like + nouveaux tests à développer



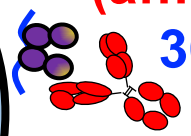
Pathologies thrombotiques médiées par les anti-FP4 en 2026



IgG anti-FP4/H +++

TIH classiques (1973)

HNF, HBPM, autre polyanion



IgG anti-FP4 (affinité?) 30%

TIH « auto-immunes »

Syndromes thrombotiques induits par les anti-FP4 (trigger variable)

syndromes VITT-like (2023)

infections virales autre???…

chronique

gammapathies monoclonales

VITT (2021)

vaccins à vecteur adénovirus

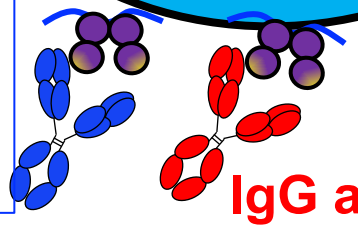
TIH retardées, persistantes, heparin-flush (2001)

HNF, HBPM, fondaparinux,

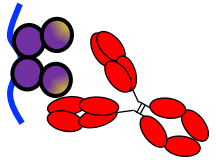
« TIH » spontanées (2008)

chirurgie orthopédique (PTG ++), infection sévère

pathologie induite par l'héparine



IgG anti-FP4 forte affinité



pathologies non-induites par l'héparine

adapté d'après Warkentin et al. J Clin Med 2023

Service d'Hématologie-Hémostase, CHRU de Tours, France

INSERM UMR1327 ISCHEMIA Université de Tours, France

Dr Jean-Baptiste Valentin
Dr Laurent Ardillon
Dr Eve-Anne Guéry
Dr Nicolas Sillamy
Séverine Augereau

Pr Claire Pouplard
Pr Yves Gruel
Dr Jérôme Rollin
Dr Estelle Archer

Dr Sébastien Roger
Pr Denis Angoulvant
Johanna Augros
Simon Chesseron

Merci pour votre attention!

caroline.vayne@univ-tours.fr