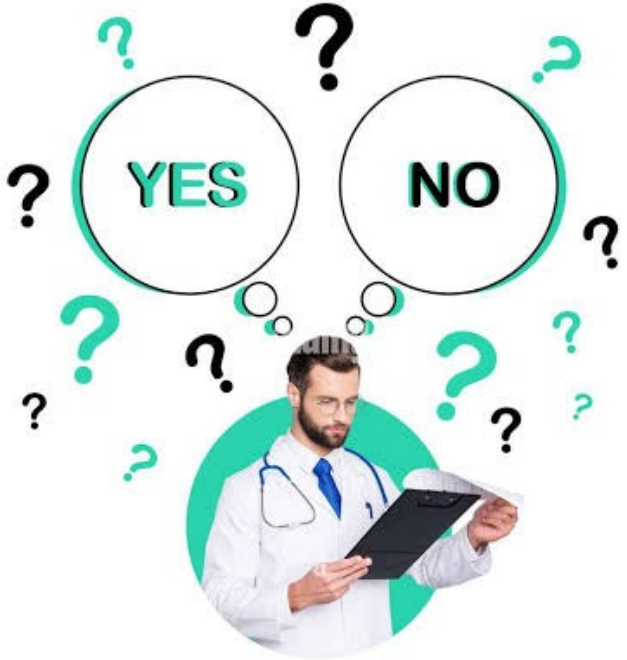
Pathologies associées aux immunisations anti-FP4

- TIH ou pas TIH? un diagnostic pas toujours si simple. Claire POUPLARD, Tours
- TIH auto-immune ou VITT-like : où est la frontière ? Caroline VAYNE, Tours
- Les VITT-like: de nouvelles gammapathies monoclonales ? Yves GRUEL, Tours

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

TIH ou pas TIH? un diagnostic pas toujours simple.

Claire POUPLARD, CHU Tours



Une certitude absolue peut mener à l'aveuglement, tandis qu'un doute excessif paralyse l'action

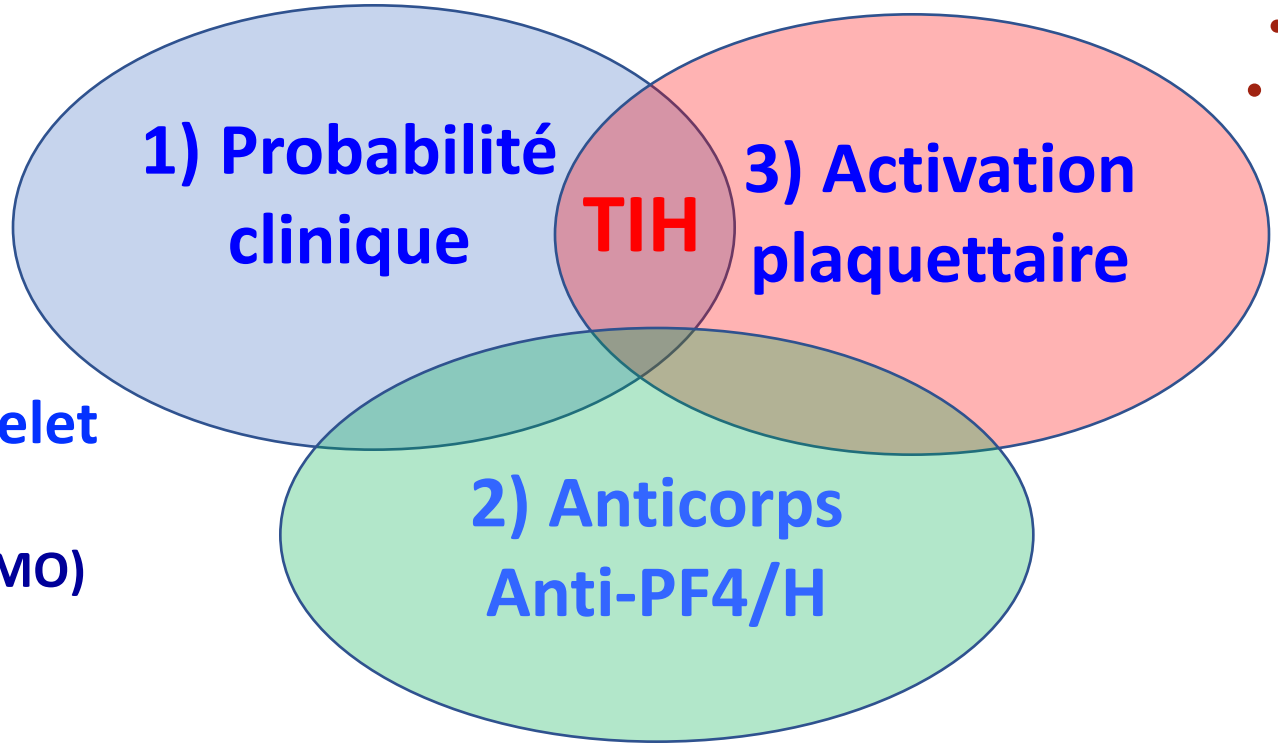
Masterclass 2 : "Pathologies associées aux immunisations anti-FP4" »

Un diagnostic clinico-biologique en 3 étapes

→ **4Ts Score**

- Thrombocytopenia
- Timing
- Thrombosis
- oTher causes of thrombocytopenia

→ **Evolution of platelet count**
(cardiac surgery, ECMO)



Test immunologiques
Rapid assays
ELISA

Tests Fonctionels

- Platelet aggregation Tests
- Agreggation in whole blood
- Flow Cytometry

- Serotonin release assay (SRA)





Sensitivity > 95%

Specificity > 95%

(*Warkentin 2015)*

DOSSIER THÉMATIQUE
Review

Diagnostic biologique des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) : propositions concernant la réalisation des tests fonctionnels et les algorithmes diagnostiques

Biological diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT): proposals for functional assays and diagnostic algorithms

Dorothée FAILLE[1,2], Caroline VAYNE[3,4], Yves GRUEL[4], Anne BAUTERS[5], Emmanuel DE MAISTRE[6], Olivier FEUGEAS[7], Christine MOUTON[8], Brigitte TARDY[9], Nadine AJZENBERG[1,2], Claire POUPLARD[3,4]

Relecteurs : Alain STEPANIAN[10], Élodie BOISSIER[11], Dominique HELLEY[12]



Propositions

Avant de rechercher la présence d'anticorps anti-F4P/H, il est recommandé d'évaluer la probabilité clinique de TIH (score 4Tou autre score).

*En cas de **probabilité clinique faible**, il est recommandé de :*

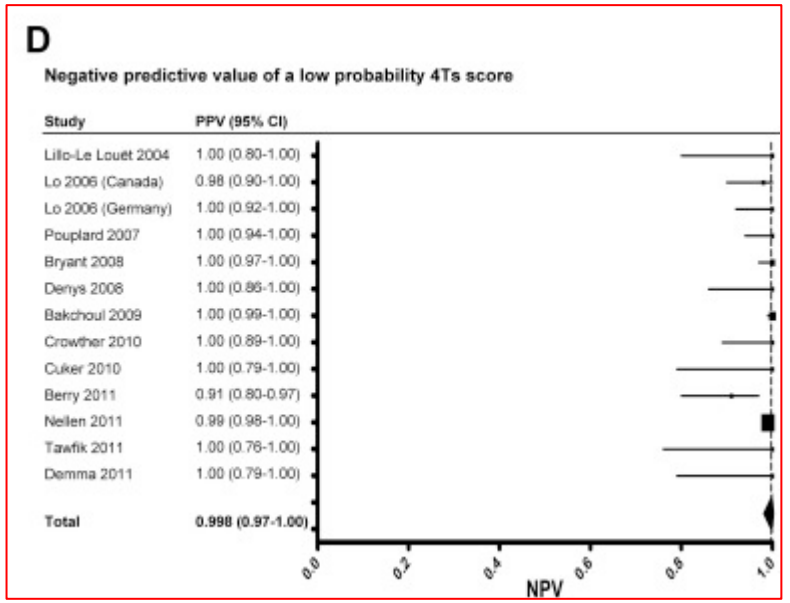
Ne pas rechercher d'anticorps anti-F4P/H, sauf en cas de doute sur la fiabilité des renseignements cliniques obtenus.

***Le diagnostic de TIH est exclu, le traitement par héparine peut être poursuivi**.*

***Réévaluer la probabilité clinique** en cas de nouvel événement clinique et/ou d'aggravation de la thrombopénie. Une vigilance particulière est recommandée dans un contexte de réanimation où les performances du score 4T sont moins bonnes.*

Cuker A et al; Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2012

score (≤ 3) : high NPV for HIT (0.998; 95% CI, 0.970-1.000)



Propositions

*En cas de **probabilité clinique intermédiaire**, il est recommandé de réaliser la recherche d'anticorps anti-F4P/polyanion par un **test immunologique** semi-quantitatif (ELISA, CLIA ou LIA) ou qualitatif (LFIA).*

- *Si celui-ci est **négatif**, le diagnostic de **TIH est exclu** ; le traitement par héparine peut être poursuivi.*

- *Si celui-ci est **positif**, le diagnostic de **TIH est probable***

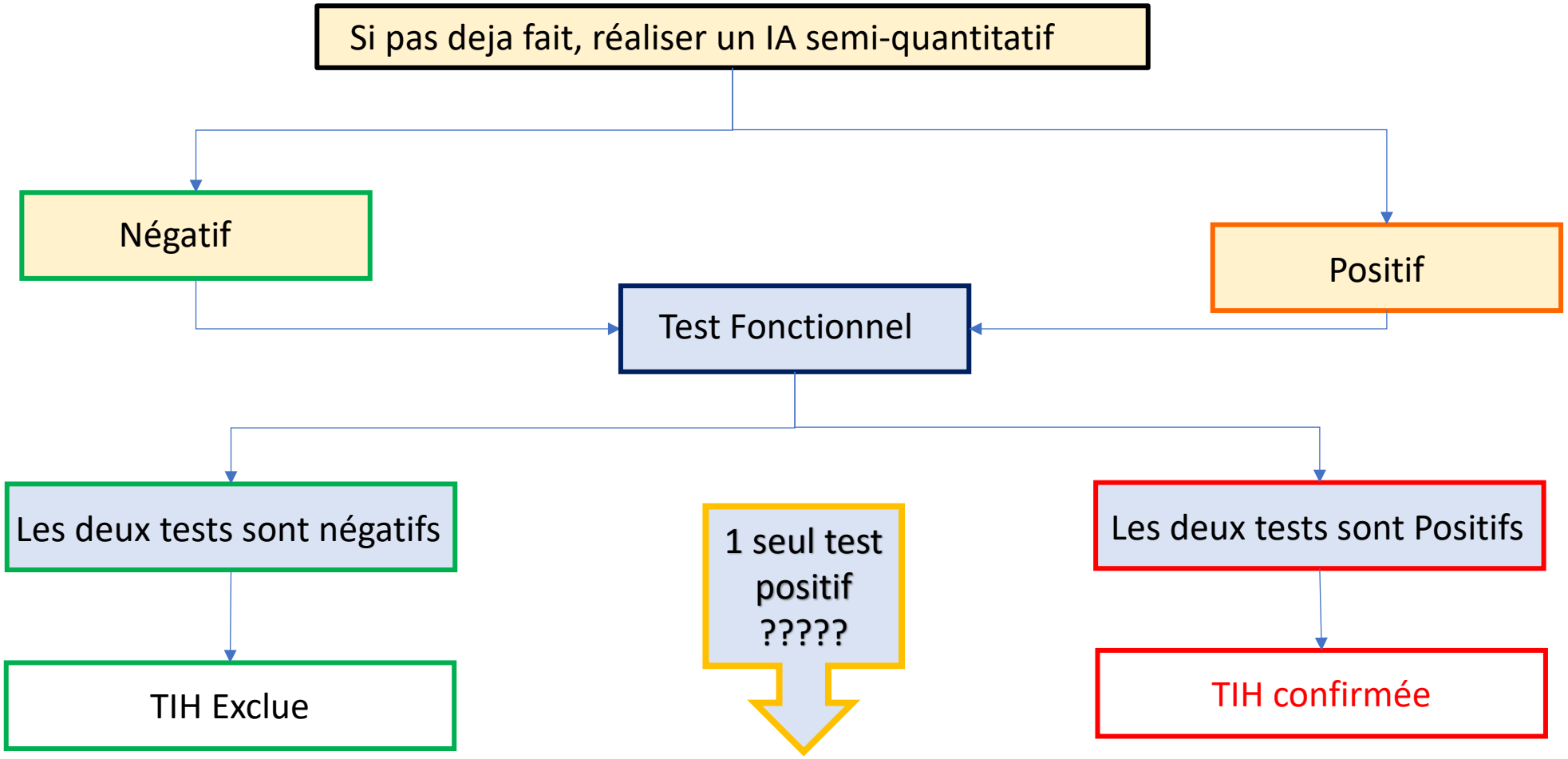
➢ ***Réaliser un test fonctionnel***

Propositions

TIH Forte probabilité pré-test

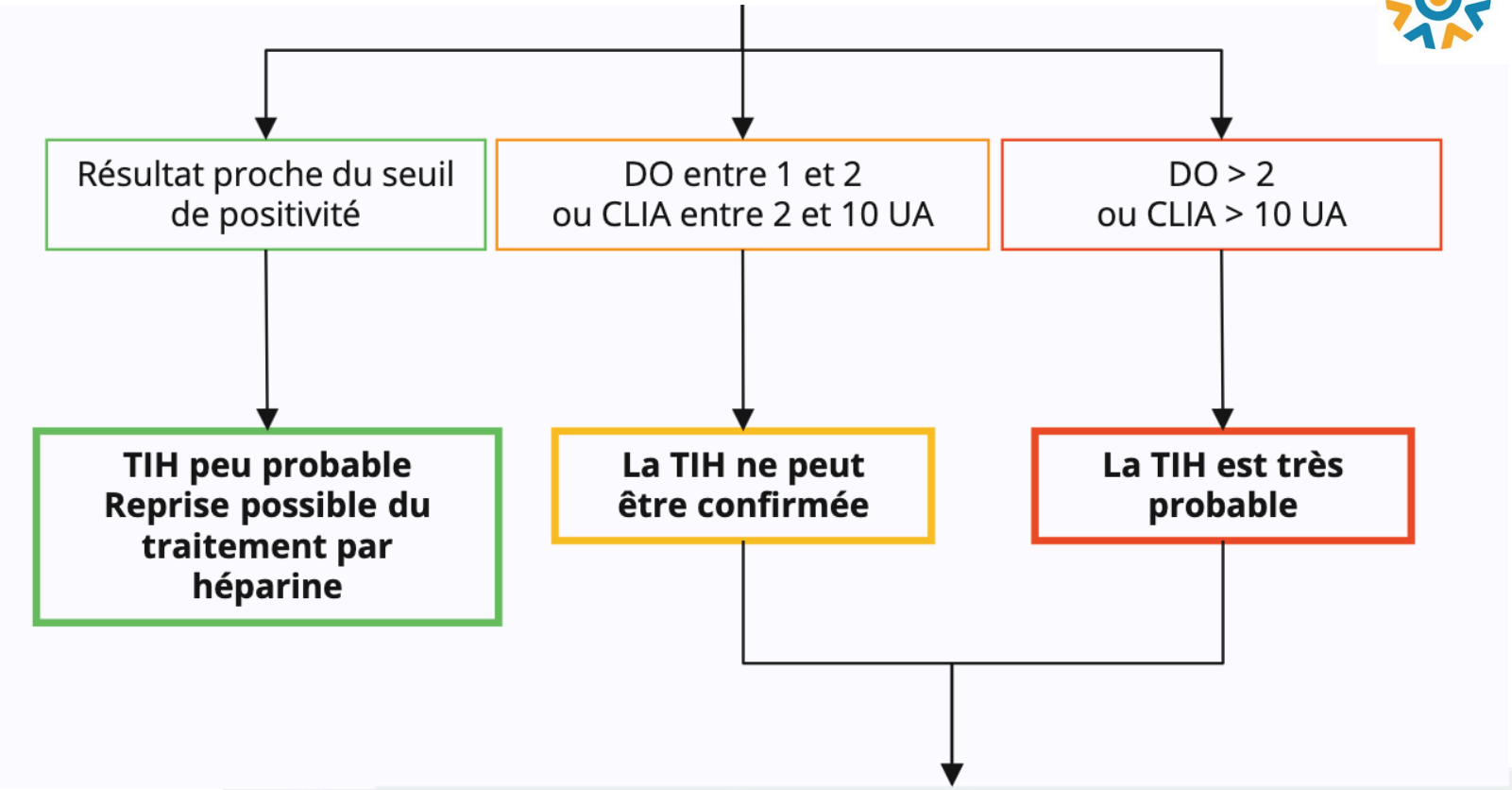
Ac anti-FP4 et pathologies associées

Evaluer le risque de saignement, les fonctions rénale et hépatique. Arrêter l'héparine et initier un anticoagulant non héparinique



Propositions

Seul le test immunologique est positif



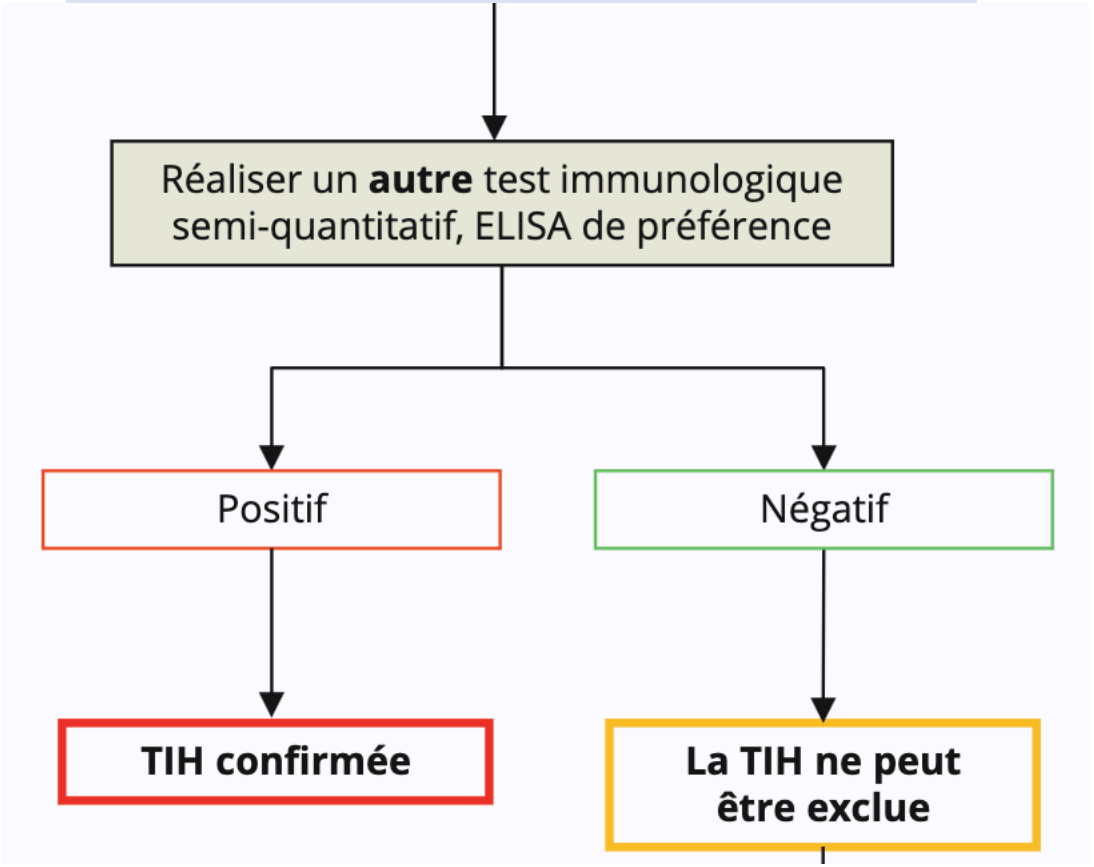
Réévaluer la probabilité clinique

Réaliser de nouveau le test fonctionnel en faisant varier les conditions analytiques (autres donneurs, prélèvements ultérieurs…)

Contacter un **centre expert**, pour réaliser un autre type de test fonctionnel ou un test fonctionnel sensibilisé avec du FP4

Propositions

Seul le test fonctionnel est positif



Réévaluer la probabilité clinique

Réaliser de nouveau le test fonctionnel en faisant varier les conditions analytiques (autres donneurs, prélèvements ultérieurs...)

Contacter un **centre expert**, pour réaliser un autre type de test fonctionnel ou un test fonctionnel sensibilisé avec du FP4

Les recos

Ac anti-FP4 et pathologies associées



La vraie vie



...

Mr Deb G, 77 ans, service de réanimation

- Motif hospitalisation : Détresse respiratoire aigue sur choc septique

- **T**hrombopénie
  J1 : 170 G/L,
  J11 : 148 G/L
  J13 : 94 G/L
  J14 : 44 G/L

  + 2

- **T**iming Heparin :
  HBPM : J1 à J5
  HNF: J6 à J14

  + 1

- Au**T**res causes
  Choc septique
  Traitement ?

  + 0 ?
  + 1 ?

- **T**hrombose
  Non

  + 0

Autre diagnostic de thrombopénie



Aucune autre cause possible de thrombopénie **+ 2**

Autre cause possible : sepsis sans documentation bactériologique **+ 1**
Thrombopénie associée à une ventilation mécanique
Autres

Autre cause probable de thrombopénie : chirurgie dans les 72 heures, **0**
bactériémie/fongémie confirmée, chimiothérapie/radiothérapie dans les 20 derniers jours,
purpura post-transfusionnel, CIVD due à une cause autre que la TIH, plaquettes < 20G/L et administration d'un médicament thrombopéniant, lésions cutanées non nécrotiques au site d'injection, autres…

Médicaments impliqués dans des thrombopénies immunes médicamenteuses :

Relativement fréquents : Antagonistes de la GP IIb/IIIa (abciximab…), quinine/quinidine, sulfamides antibactériennes, carbamazépine, vancomycine

Moins fréquents : amitryptyline, amoxicilline/pipéracilline, céphalosporines (ceftazidime, ceftriaxone), célécoxib, ciprofloxacine, lévofloxacine, esoméprazole, fentanyl, furosémide, sels d'or, métronidazole, naproxene, oxaliplatine, phénytoïne, propranolol, ranitidine, rifampicine, triméthoprime… (Liste non exhaustive)

Mr Deb G, 77 ans, service de réanimation

- Motif hospitalisation : Détresse respiratoire aigue sur choc septique

- **T**hrombopénie
  J1 : 170 G/L,
  J11 : 148 G/L
  J13 : 94 G/L
  J14 : 44 G/L

  + 2

- **T**iming Heparin :
  HBPM : J1 à J5
  HNF: J6 à J14

  + 1

- Au**T**res causes
  Choc septique confirmé

  + 0

- **T**hrombose
  Non

  + 0

➡ **Score = 3**

Poursuite des investigations par le centre

- **Tests Hemosil IgG : 1,4 U/ml**
- **TAP : négatif**
- Envoie sur Tours pour SRA

Demande d'investigations par le centre de Tours

- **ELISA PVS/PF4 : DO 2,1**
- **SRA héparine : négatif avec 3 donneurs sélectionnés de plaquettes**
- **SRA hep/FP4 : négatif avec 3 donneurs sélectionnés de plaquettes**

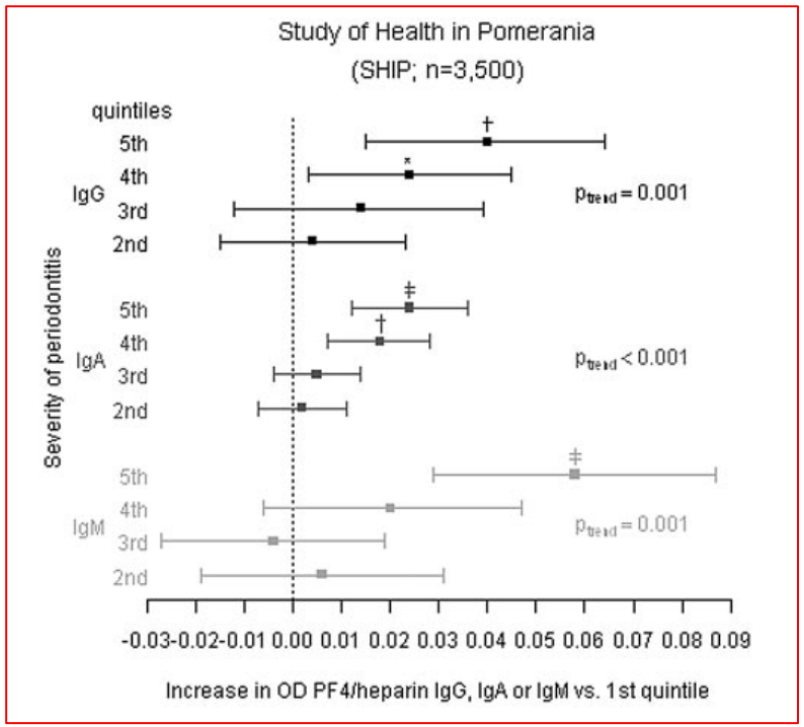
THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

Association of natural anti-platelet factor 4/heparin antibodies with periodontal disease

Andreas Greinacher,[1] Birte Holtfreter,[2] Krystin Krauel,[1,3] Daniela Gätke,[2] Claudia Weber,[4] Till Ittermann,[5] Sven Hammerschmidt,[4] and Thomas Kocher[2]

Blood 2011

[1]Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin, [2]Poliklinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Endodontologie, [3]Zentrum für Innovationskompetenz-Humorale Immunreaktionen bei kardiovaskulären Erkrankungen, [4]Abteilung Genetik der Mikroorganismen, Interfakultäres Institut für Genetik und Funktionelle Genomforschung, and [5]Institut für Community Medicine, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald, Germany



Thrombosis Research 171 (2018) 111–113

Contents lists available at ScienceDirect

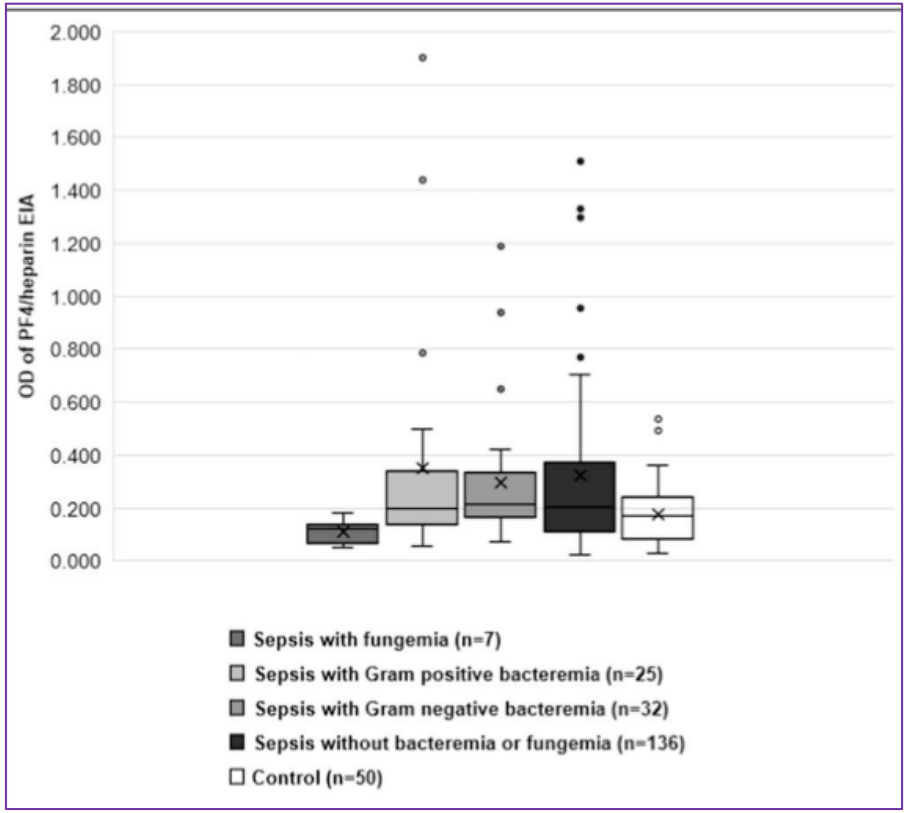
Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres

Letter to the Editors-in-Chief

Anti-PF4/heparin antibodies are increased in hospitalized patients with bacterial sepsis

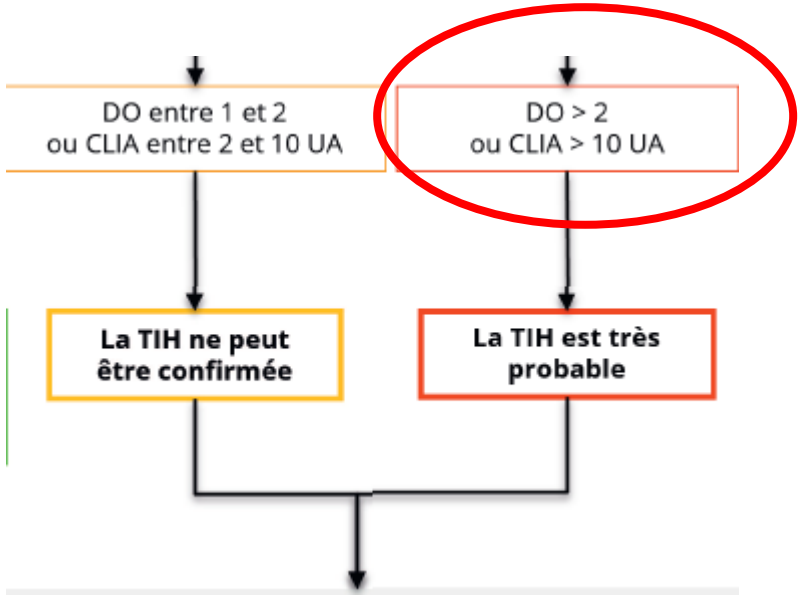
Maharaj S, Chang S. Thromb Res. 2018 Nov;171:111-113.



Une infection bactérienne peut être à l'origine d'une réponse immune anti-FP4

Selon les recommandations : si score intermédiaire ou élevé

Ac anti-FP4 et pathologies associées



Dans notre cas : Score = 3

ELISA > 2

Arrêt de l'héparine

Traitement par argatroban

<u>Pas de correction des plaquettes après 12 jours de traitement</u>

Patient décédé

Test ou pas test si score ≤ 3 ?



LINKINS et al HIT SCORE STUDY

Age/ Gender	Patient Type	HITT	4Ts Score	PF4/H-PaGIA Result	Mean SRA (%)	EIA (OD)	Anticoagulant Prior to SRA Result	Anticoagulant After SRA Result	Clinical Outcome (as of Day 30)		
Management Failures											
									TE	Bleed	Death
70 M	oncology	No	3	POS	96	1.87	Fonda FD	Fonda FD	N	N	N
46 M	oncology	DVT	3	POS	90	1.92	Fonda FD	Fonda FD	N	N	N
73 M	CVS	No	2	POS*	66	2.60	Fonda FD	Fonda FD	N	N	N
81 M	CVS	HD lines	0	POS	59	2.10	Fonda proph	Fonda FD	DVT	Y	N
77 M	CVS	No	2	POS	89	2.82	None	Dana FD	N	N	N
53 M	gensurg	DVT	3	POS	99	2.81	Fonda proph	Argatroban	PE	N	N

Linkins Blood 2015

	Patients included	HIT
n	334	40
4Ts Score (%)		
Low risk	96 (28·8)	2 (5)
Intermediate risk	206 (61·6)	23 (57·5)
High risk	32 (9·6)	15 (37·5)

Leroux BJH 2014

Table 1B. Characteristics of the 7 patients with low 4T score and positive PAT (see Table 1A).

	Age years	Sex	4T	PAT	H/PF4-PaGIA Titer	HPIA O.D.	GTI-PF4 O.D.	LA	aCL (IgG)	aCL (IgM)
1	72.5	F	3	positive	32	3.000	3.000	1.17	1.3	4.6
2	69.4	M	3	positive	128	2.867	2.763	1.14	2.3	3.2
3	60.6	F	3	positive	256	2.880	2.801	1.31	5.6	7.2
4	69.4	M	3	positive	16	3.000	1.948	1.29	22.5	3.3
5	75.0	M	3	positive	16	2.435	3.000	1.20	4.4	0.6
6	63.7	M	2	positive	4	1.365	1.616	1.32	0.9	0.8
7	60.1	M	3	positive	8	1.566	3.000	n/a	2.4	3.1

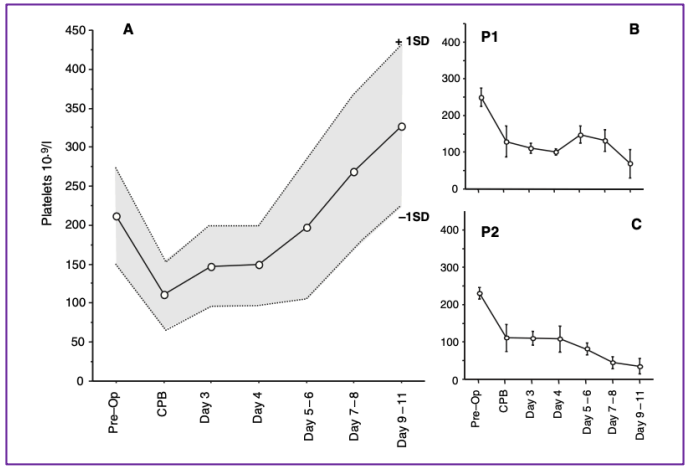
Nellens Haematologica 2012



Populations particulières

bjh research paper

Changes in platelet count after cardiac surgery can effectively predict the development of pathogenic heparin-dependent antibodies *Pouplard et al BJH 2004*



Overdiagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia in Surgical ICU Patients

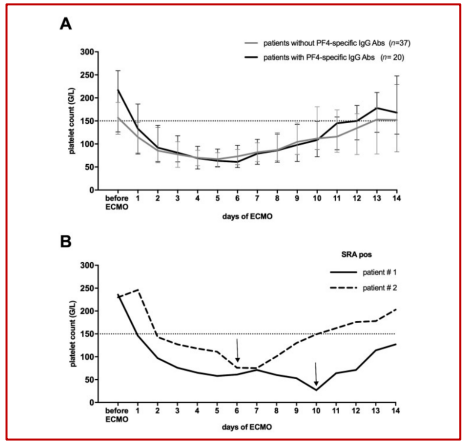
Cherisse Berry, Oxana Tcherniantchouk, Eric J. Ley, Ali Salim, James Mirocha, Sylvia Martin-Stone, Dennis Stolpner, Daniel R. Margulies

Authors and Affiliations ›

Journal of the American College of Surgeons 213(1):p 10-17, July 2011. | *DOI:* 10.1016/j.jamcollsurg.2011.04.002

Frequency and Clinical Impact of Platelet Factor 4-Specific Antibodies in Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation *TH 2019*

Caroline Vayne[1,2] Marc-Antoine May[3,4] Thierry Bourguignon[3] Eric Lemoine[3,4] Eve-Anne Guery[1] Jérôme Rollin[1,2] Yves Gruel[1,2] Claire Pouplard[1,2]





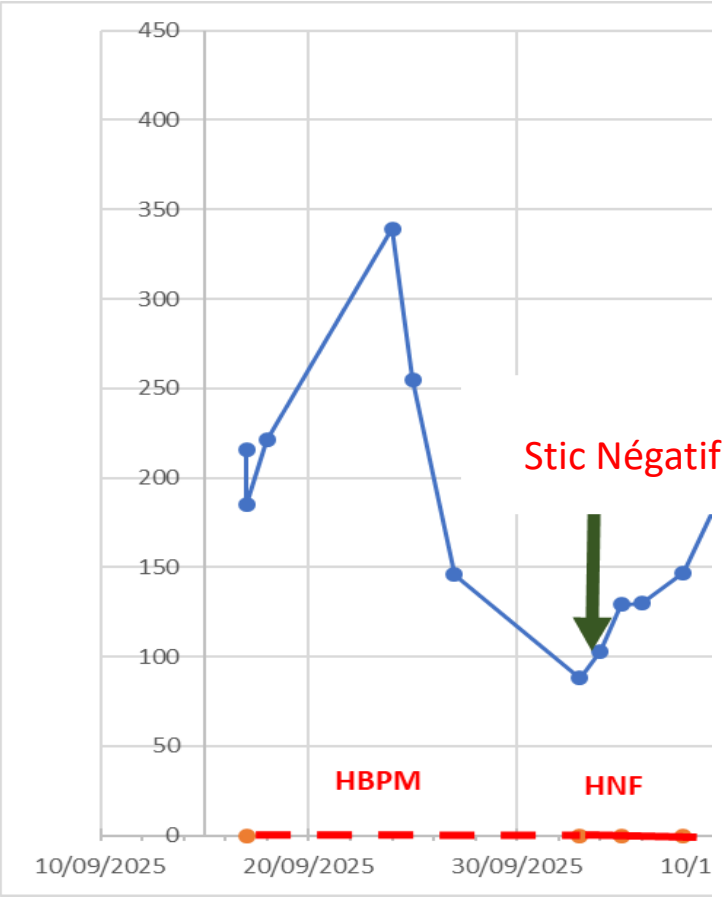
- Le recueil des informations est souvent difficile et incomplet
- Le score des 4Ts est souvent difficile chez les patients de réanimation et est non recommandé après une CEC ou sous ECMO

- Sepsis confirmé ou suspecté : 0 ou 1 point
- Le délai est parfois compliqué a calculer lors de switch d'héparine

- **L'absence de correction des plaquettes après arrêt de l'héparine n'est pas en faveur d'une TIH**

Mme Lebb M, 74 ans, Soins intensif cardiologie CHG

- Hospitalisation pour décompensation cardiaque sur passage en FA
- Bactériémie à *streptococcus*



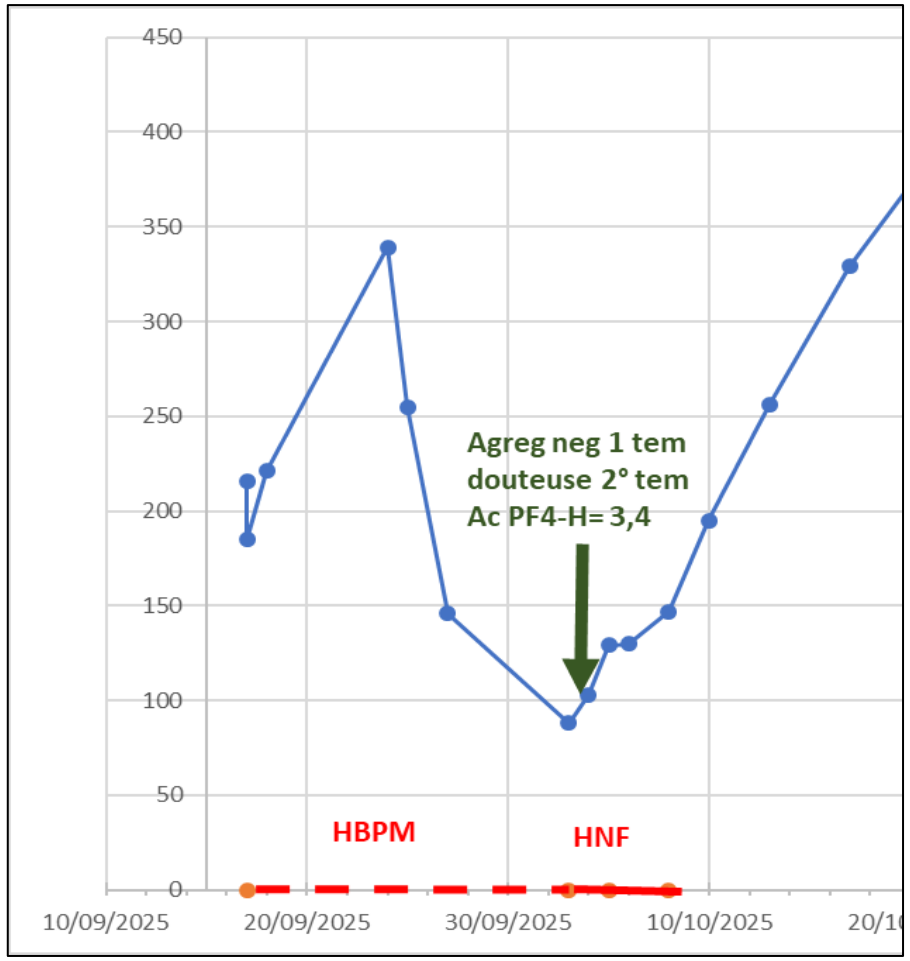
HBPM le 17/09 pendant 17 jours

relais par HNF le 3/10

Plaq J0 : **220 G/L**

Plaq J 10 : **146 G/L**

Plaq J17 : **88 G/L**

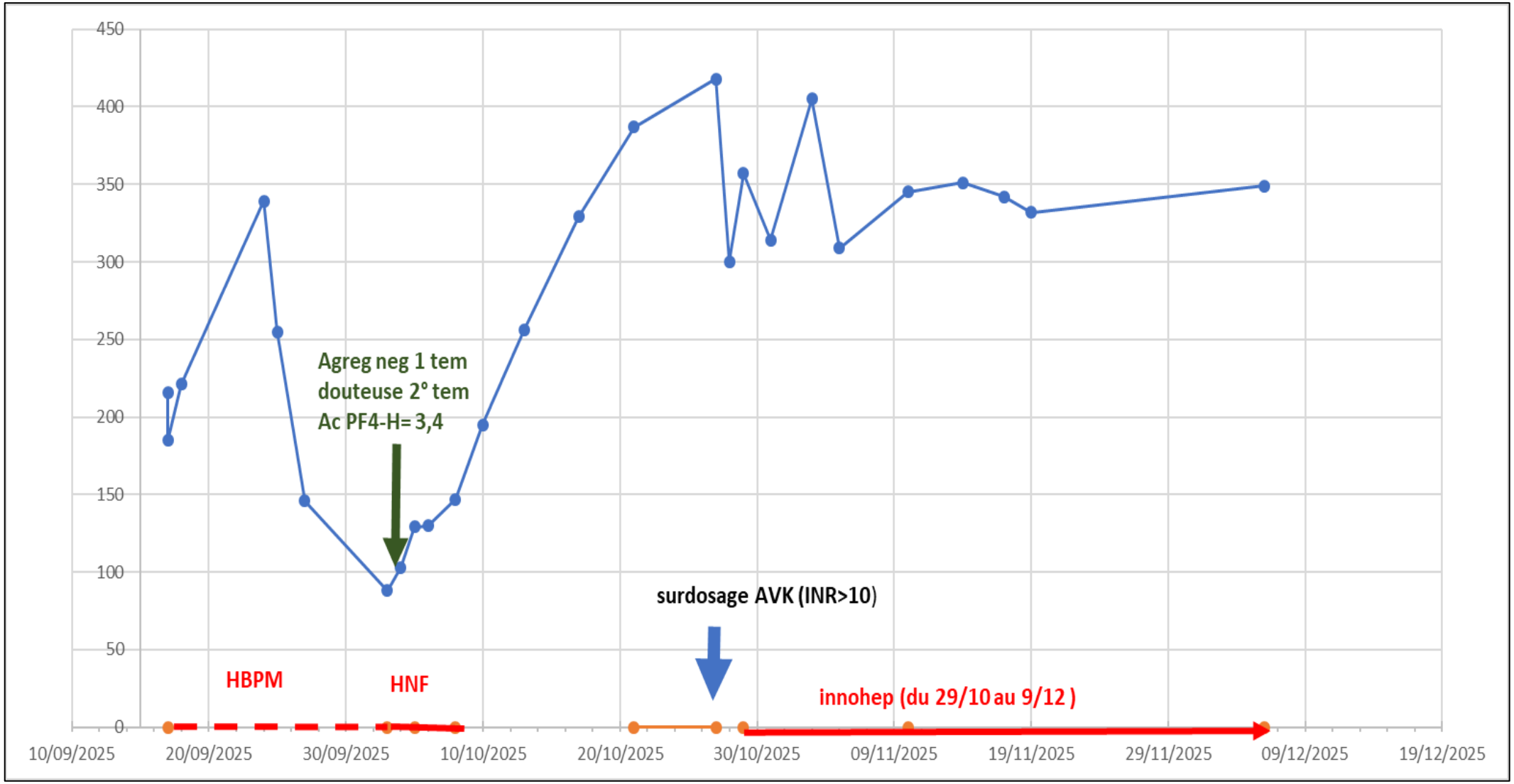


Correction de la numération des plaquettes sous HNF

Relai par AVK introduits le 5/10. Arrêt HNF le 8/10 (NP= 147 G/l)

Poursuite diagnostic de TIH CHU de Lille

ELISA FP4/H	DO : 3,4
TAP	Négatif 1 témoin, Douteux 2ème témoin



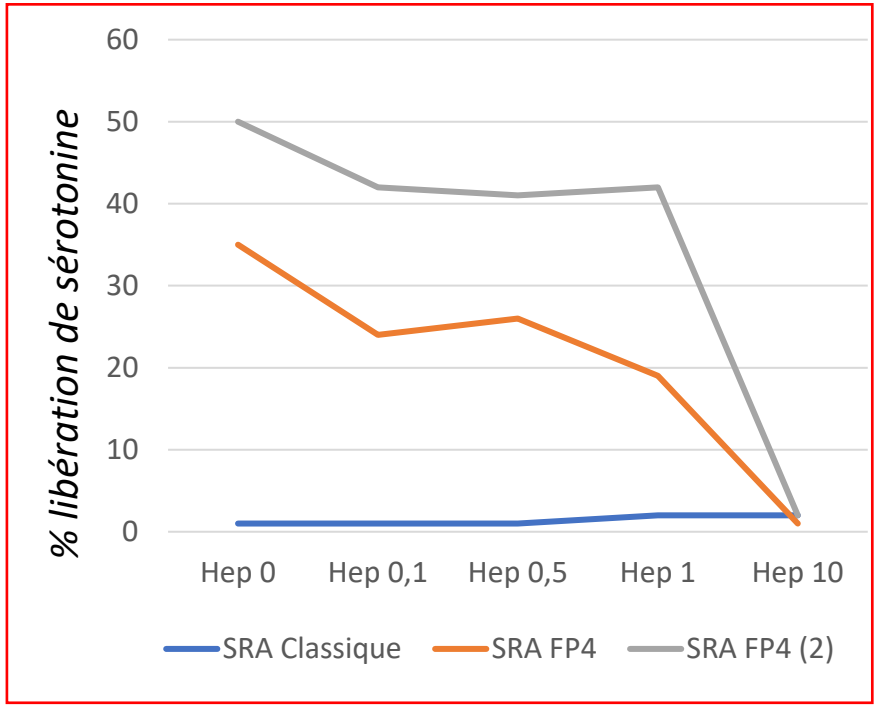
Nouvelle hospitalisation le 27/10 en raison d'un surdosage en AVK (INR>10) arrêt des AVK, anticoagulation par Innohep à partir du 29/10/25 jusqu'au 9/12/25 en raison d'une hypersensibilité aux AVK.

Demande de SRA

bjh research paper

Beneficial effect of exogenous platelet factor 4 for detecting pathogenic heparin-induced thrombocytopenia antibodies

Vayne et al, BJH 2017



A modified PF4-dependent, CD62p expression assay selectively detects serotonin-releasing antibodies in patients suspected of HIT

Anand Padmanabhan[1,2,3]; Curtis G. Jones[1]; Daniel W. Bougie[2]; Brian R. Curtis[2,4]; Janice G. McFarland[4,5]; Demin Wang[2,6]; Richard H. Aster[2,5]

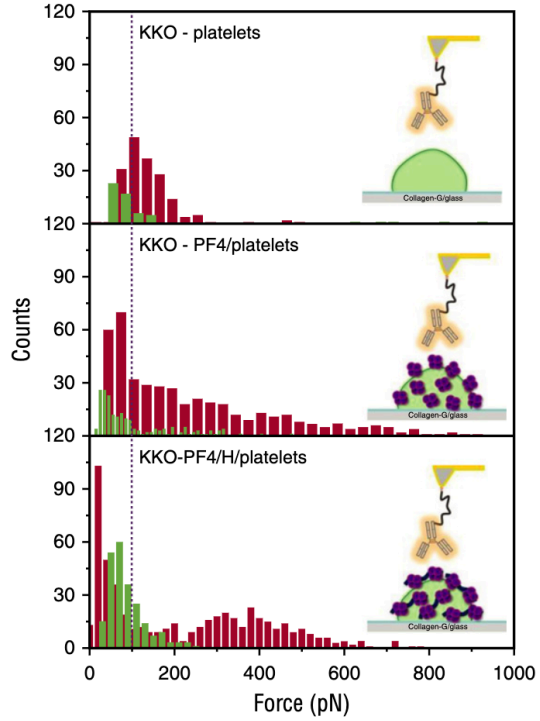
TH 2015

ELISA > 2 avec un SRA FP4/H positif → TIH très probable

Pourquoi les plaquettes se corrigent sous héparine ?

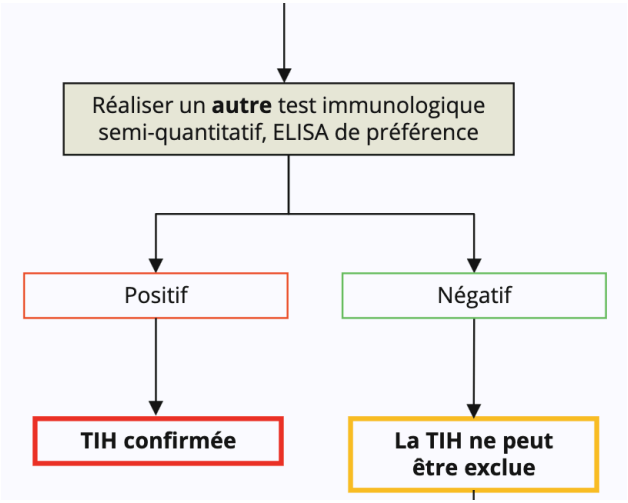


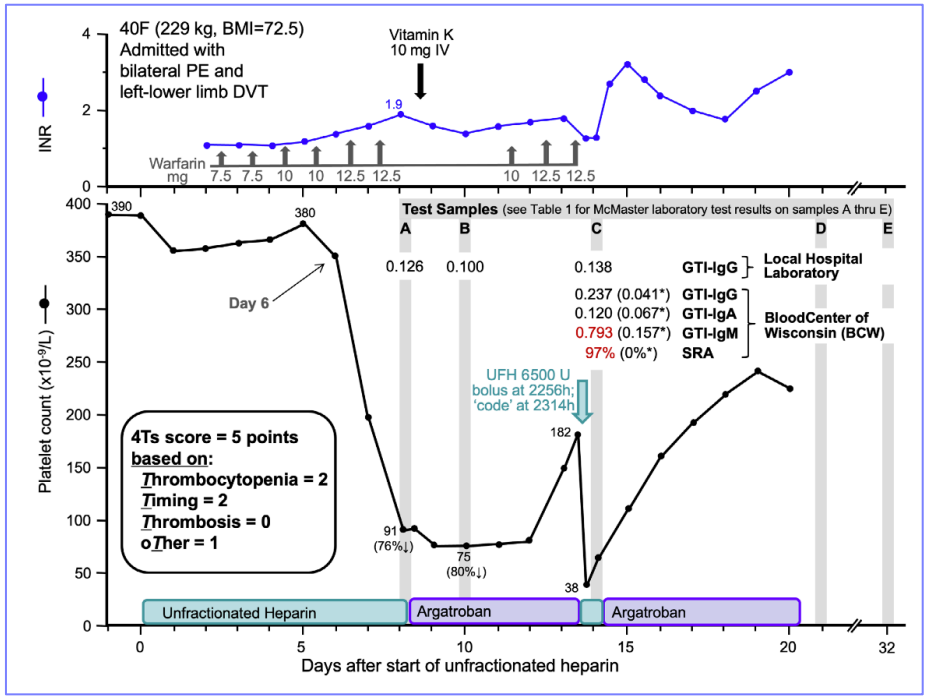
- Impact des concentrations de FP4
- La liaison des Ac au FP4 est très dépendante de l’ environnement de la chemokine
- La conformation et l'exposition de ses épitopes varient selon la nature du polyanion, la densité des complexes et la surface sur laquelle le PF4 est présenté



2. Nguyen TH, Greinacher A. Platelet factor 4/heparin complexes present epitopes differently on solid-phase vs platelet surfaces. *Blood*. 2017;129(26): 3498-3501.

Recommandations lorsque seul le test fonctionnel est positif





Received: 3 September 2020 | Revised: 7 December 2020 | Accepted: 14 December 2020
DOI: 10.1002/ajh.26075

RESEARCH ARTICLE

Serotonin-release assay-positive but platelet factor 4-dependent enzyme-immunoassay negative: HIT or not HIT?

Theodore E. Warkentin[1,2,3] | Maureen A. Smythe[4,5,6] | Mona A. Ali[4] | Naveed Aslam[6] | Jo-Ann I. Sheppard[1] | James W. Smith[2] | Jane C. Moore[2] | Donald M. Arnold[2,3] | Ishac Nazy[2,3]

Mais ….
Sur une cohorte de 8546 patients avec SRA +
15 patients avec test immunoenzymatique négatif

En réalité : erreur de résultat du SRA ou de l'EI chez 14 patients

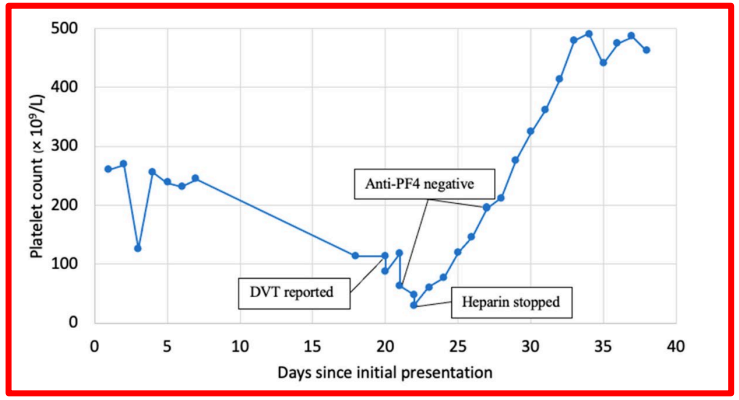
hematology reports

MDPI

Case Report

Anti-PF4 ELISA-Negative, SRA-Positive Heparin-Induced Thrombocytopenia

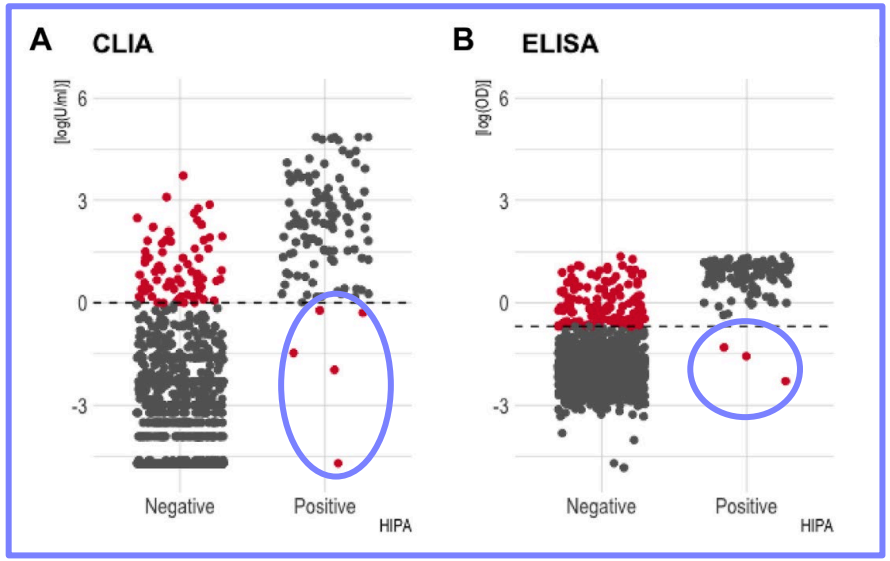
Abraham Attah [1,*], Chelsea Peterson [2], Max Jacobs [1], Rama Bhagavatula [2], Deep Shah [2], Robert Kaplan [2] and Yazan Samhouri [2]



4Ts = 6
ELISA H/FP4 : 0,2
SRA max : 85%

Limited concordance of heparin/platelet factor 4 antibody assays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of the TORADI-HIT study

Angelika Hammerer-Lercher[1,2] | Henning Nilius[1,3] | Jan-Dirk Studt[4] | Dimitrios A. Tsakiris[5] | Andreas Greinacher[6] | Adriana Mendez[2] | Adrian Schmidt[7] | Walter A. Wuillemin[8] | Bernhard Gerber[9] | Johanna A. Kremer Hovinga[10] | Prakash Vishnu[11] | Lukas Graf[12] | Tamam Bakchoul[13] | Michael Nagler[1] ***JTH 2023***



TRANSFUSION MEDICINE

Non-PF4/heparin-binding, platelet-activating antibodies in heparin-induced thrombocytopenia

Lu Zhou,[1,2] Andrew Cao,[1,2] Wen Zhu,[1,2] Daniel Villalobos-Garcia,[1] Marisela Marchan,[3] Brian Curtis,[1,3] Lubica Rauova,[4,5] Mortimer Poncz,[4,5] Richard Aster,[1] Anand Padmanabhan,[6] Demin Wang,[1,2] and Renren Wen[1,2]

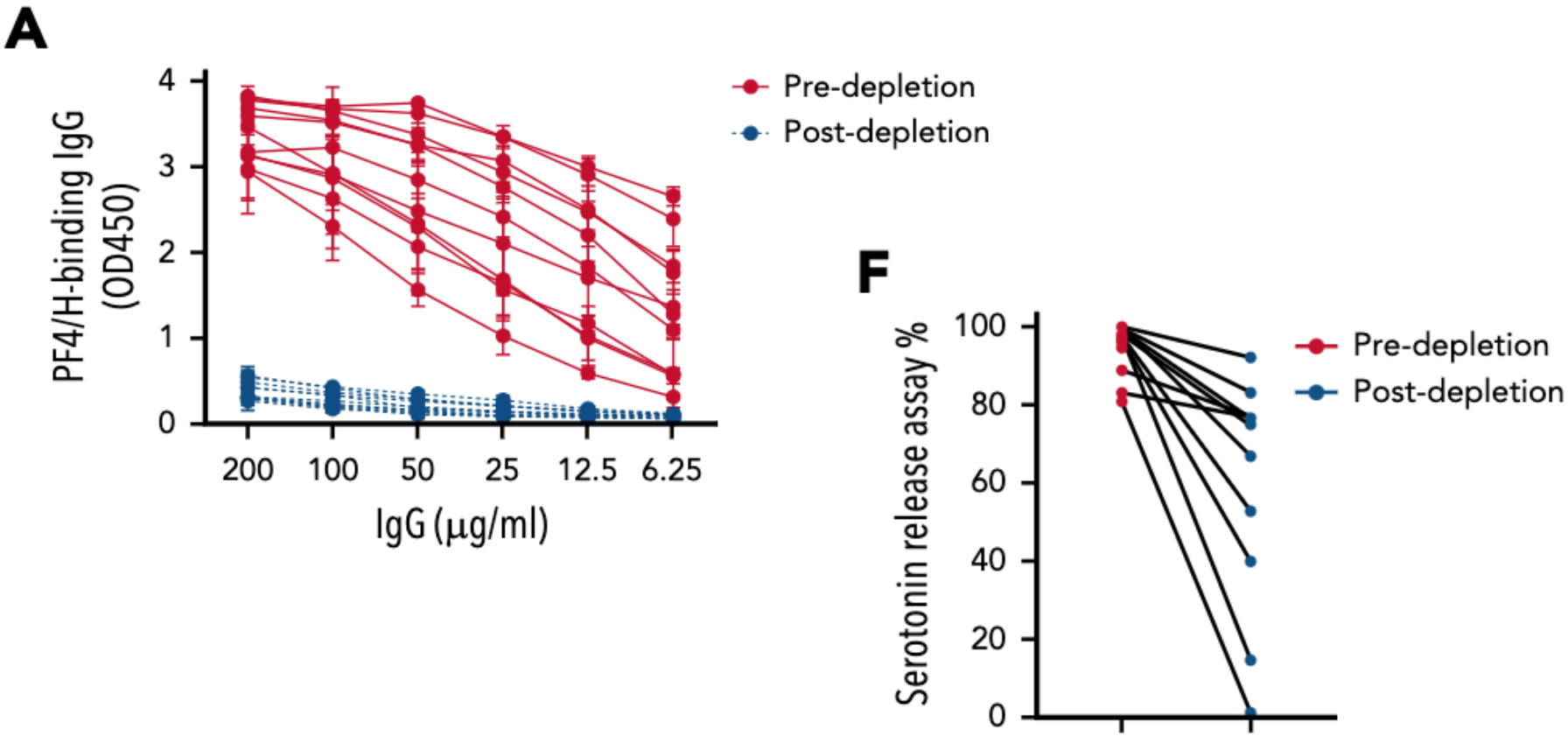
[1]Versiti Blood Research Institute, Milwaukee, WI; [2]Department of Microbiology and Immunology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; [3]Diagnostic Laboratories, Versiti Blood Center of Wisconsin, Milwaukee, WI; [4]Hematology Division, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; [5]Department of Pediatrics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; and [6]Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN

Blood 2026

11 plasmas de patients TIH
ELISA + / PEA +
DO > 2
Activation plaquettaire > 80%

KEY POINTS

- **Patients with HIT harbor abundant PF4/heparin ELISA-negative platelet-activating antibodies and their corresponding B-cell clones.**
- **These antibodies activate platelets similarly to ELISA-positive HIT antibodies and induce thrombocytopenia in vivo.**





La réponse immune lors des TIH est Polyclonale

les tests reposant sur des complexes PF4/héparine immobilisés ne permettent de capturer qu'un sous-ensemble des épitopes biologiquement pertinents

Les épitopes du FP4 présentés par les IA sont variables

La combinaison de deux tests antigéniques différents permettait d'augmenter la sensibilité diagnostique

Il existe des rares cas de discordances entre les tests

Selon l'experience des allemands (A Greinacher)

2636 échantillons HIPA (+) 34 ELISA (-)

soit 1,3% (IC 95% : 0,9) 1,8)

Merci

- Pour vos cas compliqués qui nous enrichissent
- Anne Bauters (CHUde Lille) : médaille d’or des cas compliqués
- A Eve Anne Guery, Estelle Archer, Nicolas Sillamy qui répondent à vos questions
- A nos donneurs de plaquettes pour les SRA