

Appel à observation : Etude des syndromes thrombotiques associés aux anticorps anti-PF4 non liés à la présence d'héparine ou à la vaccination à adénovirus.

Quentin Delcros, et Nathalie Costedoat-Chalumeau, Service de médecine interne, Centre de référence maladies autoimmunes et systémiques, APHP, Hôpital Cochin, Paris.

Nicolas Gendron, Dominique Helley-Russick, David Smadja, Service d'hématologie, APHP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Claire Pouplard, Caroline Vayne, Jérôme Rollin, Service d'hématologie-hémostase, Centre de Ressources et de Compétences Maladies hémorragiques, Hôpital Trousseau, CHRU de Tours.

Nadine Ajzenberg, Dorothée Faille, Service d'hématologie Biologique, APHP, Hôpital Bichat-Claude – Bernard, Paris

David Boutboul, Marguerite Vignon, Service d'hématologie, APHP, Hôpital Cochin, Paris.

Matthieu Mahevas, Etienne Crickx, Service de médecine interne, Centre National de Référence des Cytopénies Auto-Immunes de l'Adulte, APHP, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France.

Rationnel scientifique :

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une pathologie de l'hémostase connue depuis de nombreuses années, à l'origine de thromboses artérielles ou veineuses survenant dans les suites d'une exposition à l'héparine. Ce tableau clinique s'associe à la présence d'une thrombopénie souvent modérée avec des anticorps anti-PF4/héparine.¹

Une nouvelle entité pathologique rare, la « Vaccine-induced Immune Thrombosis Thrombocytopenia » (VITT), proche de la TIH, a été mise en évidence en 2021, suite à la vaccination anti-SARS-COV2 par des vaccins à des adénovirus^{2,3}. La VITT s'associe également à une thrombopénie et à la présence d'anticorps anti-PF4 mais de spécificité antigénique différente et activant l'hémostase de manière indépendante de l'héparine¹.

Par ailleurs, certains cas de thromboses multiples associés à une thrombopénie et à la présence d'anticorps anti-PF4, sans exposition à l'héparine et sans vaccination préalable, ont été rapportés récemment dans la littérature, et en particulier l'existence de cas de syndrome thrombotique associé à une gammapathie monoclonale de spécificité anti-PF4⁴⁻⁶, ou bien suivant une infection par adénovirus⁷.

Cette entité peu décrite à ce jour, peut être faussement attribuée à d'autres pathologies comme un syndrome des antiphospholipides, une coagulation intravasculaire disséminée ou une thrombophilie génétique^{4,8-10}. Il n'existe à l'heure actuelle, pas de recommandation concernant le traitement de cette entité. Notamment, la place du traitement héparinique chez ces patients graves avec thromboses, thrombopénie et anticorps anti-PF4 n'est pas connue.

L'objectif de notre étude est de préciser le tableau clinique thrombotique de ces patients, d'évaluer leur mode évolutif, leur pronostic et leur réponse au traitement.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude, rétrospective, observationnelle, multicentrique nationale. Un appel à observations sera diffusé via les sociétés savantes.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Thrombose artérielle, veineuse ou microvasculaire
- Présence d'une thrombopénie
- Présence d'un anticorps anti-PF4
- Confirmation de la présence d'anticorps anti-PF4 dans un centre de référence

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Diagnostic confirmé de TIH
- Diagnostic confirmé de VITT

Si vous êtes intéressé(e) pour participer à cette étude, nous vous prions de remplir la fiche de recueil ou de nous fournir les CR anonymisés (ou de mettre votre dossier à disposition du Dr Delcros) et de l'envoyer par mail à quentin.delcros@aphp.fr.

Merci d'avance pour votre contribution.

Dr Quentin Delcros
Dr Nicolas Gendron
Pr Nathalie Costedoat-Chalumeau

1. Warkentin TE. Platelet-activating anti-PF4 disorders: An overview. *Semin Hematol.* 2022;59(2):59-71. doi:10.1053/j.seminhematol.2022.02.005
2. Greinacher Andreas, Thiele Thomas, Warkentin Theodore E., Weisser Karin, Kyrle Paul A., Eichinger Sabine. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(22):2092-2101. doi:10.1056/NEJMoa2104840
3. Schultz Nina H., Sørvoll Ingvild H., Michelsen Annika E., et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(22):2124-2130. doi:10.1056/NEJMoa2104882
4. Greinacher A, Langer F, Schönborn L, et al. Platelet-activating anti-PF4 antibodies mimic VITT antibodies in an unvaccinated patient with monoclonal gammopathy. *Haematologica.* 2021;107(5):1219-1221. doi:10.3324/haematol.2021.280366

5. Salmasi G, Murray DL, Padmanabhan A. Myeloma Therapy for Monoclonal Gammopathy of Thrombotic Significance. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(6):570-571. doi:10.1056/NEJMc2406453
6. Kanack AJ, Schaefer JK, Sridharan M, et al. Monoclonal gammopathy of thrombotic/thrombocytopenic significance. *Blood*. 2023;141(14):1772-1776. doi:10.1182/blood.2022018797
7. Wang JJ, Schönborn L, Warkentin TE, et al. Antibody Fingerprints Linking Adenoviral Anti-PF4 Disorders. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(19):1827-1829. doi:10.1056/NEJMc2402592
8. Schönborn L, Esteban O, Wesche J, et al. Anti-PF4 immunothrombosis without proximate heparin or adenovirus vector vaccine exposure. *Blood*. 2023;142(26):2305-2314. doi:10.1182/blood.2023022136
9. Lindhoff-Last E, Schönborn L, Zaninetti C, Warkentin TE, Greinacher A. Rescue Therapy in Chronic Prothrombotic Autoimmune Anti-PF4 Disorder. *N Engl J Med*. 2023;389(14):1339-1341. doi:10.1056/NEJMc2309016
10. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2017;15(11):2099-2114. doi:10.1111/jth.13813