Diagnostic biologique des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) : propositions concernant les contraintes pré-analytiques et les tests immunologiques

Biological diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT): proposals for pre-analytical requirements and immunological tests

Dorothee FAILLE^{1,2}, Caroline VAYNE^{3,4}, Yves GRUEL⁴, Anne BAUTERS⁵, Emmanuel DE MAISTRE⁶, Olivier FEUGEAS⁷, Christine MOUTON⁸, Brigitte TARDY⁹, Nadine AJZENBERG^{1,2}, Claire POUPLARD^{3,4}

Relecteurs : Alain STEPANIAN¹⁰, Élodie BOISSIER¹¹, Dominique HELLEY¹²

1. AP-HP, CHU Bichat, Paris, France.
2. Université Paris Cité, INSERM UMR-S 1144, Paris, France.
3. CHU de Tours, France.
4. Université de Tours, INSERM UMR 1327 ISCHEMIA, Tours, France.
5. CHU de Lille, France.
6. CHU Bocage, Dijon, France.
7. CHRU de Strasbourg, France.
8. CHU de Bordeaux, France.
9. CHU de Saint-Étienne, France.
10. CHU de Montpellier, France.
11. CHU de Nantes, France.
12. AP-HP, HEGP, Paris, France.

Auteur correspondant : Dorothee FAILLE

Courriel : dorothee.faille@daphp.fr

Article reçu le 31/12/2025 et accepté le 12/02/2025

RÉSUMÉ

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est un syndrome iatrogène rare, potentiellement mortel, caractérisé par une diminution de la numération plaquettaire survenant au cours d'un traitement par héparine associée ou non à des complications thrombotiques. Son diagnostic repose sur des critères cliniques et biologiques. Deux types de tests sont classiquement utilisés pour le diagnostic biologique de la TIH : 1/ les tests immunologiques, qui détectent les anticorps dirigés contre le complexe facteur 4 plaquettaire/héparine, quelle que soit leur capacité à activer les cellules ; 2/ les tests fonctionnels, qui ne détectent que les anticorps pathogènes, activateurs des plaquettes en présence d'héparine. Ce texte ciblera deux aspects du diagnostic. Tout d'abord les conditions pré-analytiques à respecter, puis la réalisation et l'interprétation des tests immunologiques. Ces propositions ont été rédigées par un groupe de travail de la Société française de thrombose et d'hémostase (SFTH) puis ont été évaluées par un vote et approuvées par les membres de la SFTH.

Mots clés : thrombopénie induite par l'héparine, facteur 4 plaquettaire, diagnostic biologique, test immunologique, exigences pré-analytiques.

ABSTRACT

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a rare, but potentially life-threatening, iatrogenic syndrome, characterized by a decrease in platelet count during heparin treatment and by thrombotic complications. Both clinical and biological criteria are mandatory for its diagnosis. Two types of tests are usually used for the biological diagnosis of HIT: 1/ immunological tests, which detect antibodies directed against platelet factor 4/heparin complexes, regardless of their ability to activate cells; 2/ functional tests, which detect only pathogenic antibodies able to activate platelets in the presence of heparin. This text will focus on two aspects of HIT biological diagnosis *i.e.* the pre-analytical conditions to be respected, and the performance and interpretation of immunological tests. These proposals were drafted by a working group set up by the French Society on Thrombosis and Hemostasis (SFTH) and then evaluated and approved by SFTH members.

Keywords: heparin-induced thrombocytopenia, platelet factor 4, laboratory diagnosis; immunoassay, pre-analytical variables.

Rev Francoph Hémost Thromb 2025 ; 7 (1) : 5-21.

INTRODUCTION

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est un syndrome clinico-biologique rare, iatrogène, caractérisé par la survenue d'une diminution de la numération plaquettaire au cours d'un traitement par l'héparine. Cette complication est associée, dans près de 50 % des cas, à des événements thrombotiques qui sont la conséquence d'une activation pluricellulaire médiée par des anticorps dirigés contre des complexes formés par le facteur 4 plaquettaire (F4P) et l'héparine (anti-F4P/H) et impliquant les plaquettes, les monocytes, les cellules endothéliales et les polynucléaires neutrophiles. La reconnaissance précoce des signes cliniques associée à un diagnostic biologique rapide et spécifique permet d'initier rapidement un traitement anticoagulant non héparinique, indispensable en raison du risque majeur de complications thrombotiques.

L'objectif de ce document est de guider le clinicien et le biologiste dans la prescription, la réalisation et l'interprétation des tests biologiques permettant une prise en charge optimale du patient suspecté de TIH. En effet, les explorations biologiques ne doivent être entreprises qu'en présence d'un contexte clinique évocateur. Deux types de tests sont classiquement utilisés pour le diagnostic biologique de la TIH : les tests immunologiques, qui détectent les anticorps anti-F4P/H, quelle que soit leur capacité à activer les cellules, et les tests fonctionnels, qui ne détectent que les anticorps pathogènes, activateurs des plaquettes en présence d'héparine.

Le texte présenté dans ce numéro ciblera deux aspects du diagnostic. Tout d'abord, les conditions pré-analytiques à respecter, puis la réalisation et l'interprétation des tests immunologiques. Après analyse de la littérature et discus-

sions, 81 propositions ont été rédigées dont 27 ciblées sur les exigences pré-analytiques et la réalisation des tests immunologiques. Ces propositions ont été soumises à un vote en ligne auprès des membres de la SFTH et 38 réponses ont été obtenues. Parmi les 27 propositions présentées dans ce texte, 21 ont reçu un « accord professionnel fort » ($\geq 70\%$). Parmi les 6 autres, 2 ont été reformulées et soumises à un 2^e vote, 2 ont été amendées en accord avec les commentaires exprimés et 2 ont été supprimées.

Ce texte sera complété dans le deuxième numéro de la RFHT, publié fin juin, par des propositions relatives à la réalisation et l'interprétation des tests fonctionnels et à la stratégie diagnostique à mettre en place lors d'une suspicion de TIH.

CONDITIONS PRÉ-ANALYTIQUES

Chez quels patients doit-on effectuer des tests biologiques à la recherche d'une TIH ?

Propositions

- La probabilité clinique de la TIH doit être évaluée avant la prescription de tests biologiques.
- La réalisation d'un test biologique à la recherche d'une TIH est recommandée en cas de probabilité clinique intermédiaire ou élevée.
- La réalisation d'un test biologique à la recherche d'une TIH n'est pas recommandée en cas de probabilité clinique faible de TIH sauf en cas de doute sur la fiabilité des renseignements cliniques obtenus.
- En cas de probabilité clinique faible et de décision du biologiste de ne pas réaliser de test, cette démarche doit être tracée dans le dossier du patient.

Rationnel

Une thrombopénie ou une baisse de la numération plaquettaire (NP) est fréquemment observée chez un patient traité par héparine alors qu'il ne s'agit d'une TIH que dans de très rares cas. Le risque de TIH n'est pas identique chez tous les patients et trois niveaux de risque ont été définis (1). Le **score des 4Ts** (*Thrombocytopenia, Timing, Thrombosis, oThers cause of thrombocytopenia*) a largement été validé et son utilisation est recommandée par la Société Américaine d'Hématologie (1-3). Le score des 4Ts permet de définir 3 niveaux de risque de TIH. Un score faible (0-3 points) permet d'exclure la TIH avec une valeur prédictive négative (VPN) de 99,8 % et rend inutile la réalisation de tests biologiques. À l'inverse, des scores intermédiaires ou élevés ont une valeur prédictive positive insuffisante pour affirmer une TIH et doivent motiver la prescription de tests biologiques pour confirmer ce diagnostic (4,5).

Le score des 4Ts est difficile à évaluer pour certaines catégories de patients, et il convient de prendre le temps de remplir les items avec des données objectives (chronologie du traitement par héparine et des NP), en particulier en cas de transfert du patient d'un établissement à un autre.

Chez les patients ayant subi une **chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC)**, le score 4Ts n'est pas recommandé et il est préférable et plus efficace d'analyser le profil d'évolution de la NP après la CEC (6,7). Ainsi, un profil d'évolution de la NP « biphasique » est équivalent à un risque élevé de TIH. Ce profil correspond à une correction, même partielle, de la NP post-opératoire, suivie d'une diminution brutale et retardée de celle-ci. Certains patients présentent après CEC une absence de correction de la NP après le 5^e jour post-opératoire, et ce profil dit « monophasique » indique une probabilité intermédiaire de TIH.

Dans le contexte d'une **ECMO** (*extracorporeal membrane oxygenation*), le score des 4Ts est également difficile à appliquer en raison de la survenue fréquente d'une thrombopénie précoce dès la pose de l'ECMO. La thrombose du circuit ou de filtres ou une consommation du fibrinogène plasmatique doit faire rechercher une TIH d'autant plus si la NP reste basse (8). Le **HEP score** (*HIT Expert Probability*) (9), plus récemment proposé, semble plus spécifique que le score des 4Ts en soins intensifs, mais il est plus complexe à utiliser et nécessite une validation à une plus grande échelle (4).

Un autre score de prédiction d'une TIH a récemment été proposé en France par le groupe TIH du Groupe français d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GFHT, devenu Société française de thrombose et d'hémostase [SFTH] en 2023). Ce score intègre 7 critères (Tardy-Poncet *et al.* 2021a), mais son utilisation pratique et ses performances n'ont pas encore été évaluées par une étude indépendante.

Quelles variables pré-analytiques liées à l'échantillon du patient faut-il maîtriser pour la réalisation des tests diagnostiques d'une TIH ?

Échantillon du patient

Propositions

- Les tests diagnostiques peuvent être réalisés sur plasma citraté ou sur sérum mais ne peuvent pas être réalisés sur CTAD (citrate, théophylline, adénosine et dipyridamole).
- Il est recommandé de réaliser les prélèvements à la phase aiguë de la suspicion de TIH.
- Il est recommandé de réaliser les prélèvements en quantité suffisante en prévision des tests fonctionnels (3 mL de plasma ou sérum).

Rationnel

La TIH est une pathologie immune principalement due à des anticorps d'isotype IgG dirigés contre des complexes formés par le facteur 4 plaquettaire et l'héparine (anti-F4P/H). Classiquement, ces anti-F4P/H disparaissent progressivement après l'arrêt du traitement par héparine. Ainsi, la durée médiane de persistance des anticorps après un épisode de TIH varie selon le test réalisé : 50 jours si les anticorps sont recherchés par un test fonctionnel et 85 jours si le test réalisé est un test immunologique (10).

L'analyse de la littérature rapporte une utilisation indifférente de plasma (citrate de sodium) ou de sérum quelle que soit la méthode utilisée (Tableau 1). Pour les tests fonctionnels, l'échantillon est le plus souvent chauffé à 56 °C pendant au moins 30 minutes afin de détruire les éventuelles traces de thrombine qui risquent d'induire une activation plaquettaire non spécifique de l'héparine (Tableau 2). Les tests fonctionnels ne peuvent pas être réalisés sur plasma prélevé sur CTAD en raison de la présence d'inhibiteurs plaquettaires.

Conditions d'acheminement et de conservation des échantillons

Propositions

- Il est possible d'acheminer le plasma ou le sérum vers le laboratoire en charge des examens à température ambiante, les anticorps étant très stables dans cette condition.
- Le plasma ou sérum doit être décanté et aliquoté en plusieurs fractions afin de limiter le nombre de cycles de congélation/décongélation lors de la réalisation des tests.
- Dans l'attente de la réalisation des tests diagnostiques, les échantillons de plasma ou de sérum doivent être conservés à une température inférieure ou égale à -20 °C.

Tableau 1 : Caractéristiques des tests immunologiques.
Table 1: *Immunoassay characteristics.*

Type de test	Nom	Fabricant	Principe	Cible antigénique	Ig détectées	Rendu du résultat	Équipement	Seuil de positivité analytique (fournisseur)	Contrôle interne de qualité	Interférences analytiques	Nature échantillon
Test immunologique rapide	STicExpert®	Diagnostica Stago	Immuno-chromatographie sur membrane (LFIA, lateral-flow immunoassay)	F4P/polyanion	IgG	Qualitatif	/	Ligne de test de même couleur ou plus foncée que la ligne de la fiche évaluation	Ligne témoin : contrôle fonctionnel de migration	Pas d'interférence HIL	Sérum ou plasma
	HemosIL AcuStar HIT-Ab®	Werfen	Immuno-chimiluminescence (CLIA, chemiluminescent immunoassay)	F4P/PVS	IgG	Semi-quantitatif (unités arbitraires)	ACL Acustar	Fixe : 1 U/mL Plasma témoins n = 150 0,07-1,01 (IC 95 %)	2 niveaux de contrôle : haut et bas	Interférences si : Hb > 500 mg/dL Bili > 180 mg/L TG > 1 250 mg/L HNF > 1 UJ/mL FR > 800 UJ/mL	Sérum ou plasma
	HemosIL AcuStar HIT-IgG®							Plasma héparine sans TIH n = 91 0,04-2,27 (IC 95 %) Fixe : 1 U/mL Plasma témoins n = 150 0,03-0,39 (IC 95 %)			
	HemosIL HIT-Ab®	Werfen	Immuno-turbidimétrie Méthode compétitive d'agglutination de particules de latex recouvertes d'un Ac monoclonal de souris anti-F4P/H (K1K2) (LIA, latex immunoassay)	F4P/PVS	IgG/A/M	Semi-quantitatif (unités arbitraires)	ACL TOP	Fixe : 1 UA/mL Plasma témoins n = 131 0-0,6 (IC 95 %)	2 niveaux de contrôle : haut et bas (3 fois le cut-off) (< au cut-off)	Interférences si : Hb > 495 mg/dL Bili > 18 mg/dL TG > 375 mg/dL FR > 1 000 UJ/mL HAMA > 1 µg/mL	Sérum ou plasma
HemosIL HIT-Ab®	Plasma héparine sans TIH n = 51 0-1,2 (IC 95 %)							Pas d'interférences avec SAPL 1 aire ou secondaire			

Diagnostic biologique des thrombopénies induites par l'héparine (TIH)...

Biological diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT)...

Type de test	Nom	Fabricant	Principe	Cible antigénique	Ig détectées	Rendu du résultat	Équipement	Seuil de positivité analytique (fournisseur)	Contrôle interne de qualité	Interférences analytiques	Nature échantillon
	X-HAT13® X-HAT45®	Immucor, LifeCodes		F4P/ PVS	lgG/A/M			Fixe : 0,4 Sérum témoins n = 120 (IC 95 %)	2 niveaux de contrôle : positif fort et négatif	La présence de CI ou d'Ig agrégées peut entraîner des faux positifs	Sérum ou plasma
	X-HAT13G® X-HAT45G®				lgG				2 niveaux de contrôle : positif fort et négatif		
Test immunologique de type ELISA	Zymutest HIA IgGAM®	Hyphen-Biomed	ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)	Lysat plaquettaire/héparine	lgG/A/M	Semi-quantitatif (unité en DO <i>duplicate</i>)	Lecteur ELISA	Fixe : > 0,5	2 niveaux de contrôle : positif anti-F4P (Ac chimérique polyclonaux IgG/A/M ou IgG humaines) et négatif (plasmas normaux)	HNF > 1 UJ/mL Température de la pièce (20 ± 1 °C) La présence d'une inflammation, d'une infection, de CI circulants, d'une gammopathie ou d'une MAI peut induire des réactions faiblement positives	Sérum ou plasma
	Zymutest HIA IgG®				lgG				Valeurs attendues variables d'un lot à l'autre mais toujours Pos ≥ 1 Neg ≤ 0,3 (lgG/A/M) ou ≤ 0,25 (IgG)		
	Asserchrom® HPIA-IgG	Diagnostica Stago		F4P/héparine	lgG			Variable Redéfini pour chaque coffret grâce à « IgG référence » : plasma humain lyophilisé contenant des IgG réagissant avec les complexes F4P/H	2 niveaux de contrôle : positif (plasma humain lyophilisé contenant des IgG réagissant avec les complexes F4P/H) et négatif (plasma humain lyophilisé)	HNF/HBPM > 2,5 UJ/mL (dissociation des complexes F4P/H) MAI : un résultat positif chez un patient connu avec une MAI doit être analysé avec précaution	Plasma ou sérum Dilution plasma : 1/101° Dilution sérum : 1/121°

Abréviations : Ac : anticorps ; aPL : antiphospholipides ; Bili : bilirubine ; Cl : complexes immuns ; DO : densité optique ; F4P : facteur 4 plaquettaire ; FR : facteur rhumatoïde ; HAMA : anticorps humains anti-souris ; Hb : hémoglobine ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HLL : hémolyse/icitére/lactescence ; HNF : héparine non fractionnée ; Ig : immunoglobuline ; MAI : maladie auto-immune ; Neg : négatif ; Pos : positif ; PVS : polyvinylsulfonate ; SAPL : syndrome des antiphospholipides ; SD : *standard deviation* ; TG : triglycérides.

Tableau 2: Matrice et préchauffage de l'échantillon dans les tests fonctionnels.

Table 2: Matrix and sample pre-heating in functional testing.

Test fonctionnel	Références	Matrice	Chauffage à 56 °C	Durée
SRA	(56-58)	Plasma ou sérum	Oui	30 minutes
	(59)	Plasma ou sérum	Oui	45 minutes
	(60)	Sérum	Oui	60 minutes
HIPA	(61)	Sérum	Oui	45 minutes
	(62)	Sérum	Oui	30 minutes
	(63)	Plasma	Oui	30 minutes
	(64)	Sérum	Non	ND
TAP	(65)	Sérum	Non	ND
	(58)	Plasma ou sérum	Oui	30 minutes
	(60, 66, 67)	Plasma	Non	ND
Cytométrie en flux	(64, 68)	Plasma	Non	ND
	(69-71)	Sérum	Non	ND
	(72)	Plasma ou sérum	Oui	30 minutes
	(73)	Plasma ou sérum	Non	ND
HIMEA	(74)	Sérum	Oui	30 minutes
	(75,76)	Plasma ou sérum	Non	ND
	(60)	Plasma	Non	ND
	(77)	Sérum	Non	ND

Abréviations : HIMEA : Heparin Induced Multi-Electrode Aggregometry ; HIPA : Heparin Induced Platelet Aggregation ; ND : non déterminé ; SRA : Serotonin Release Assay ; TAP : test d'agrégation plaquettaire.

Rationnel

Les tests diagnostiques de la TIH sont basés sur la détection d'anticorps IgG anti-F4P/H présents dans le plasma ou le sérum du patient. Selon l'Organisation mondiale de la santé, les IgG sont stables 4 mois entre 20 et 25 °C, 8 mois entre +4 et +8 °C et 8 mois à -20 °C (11). Les échantillons de plasma ou de sérum peuvent donc être acheminés à température ambiante vers le laboratoire qui effectuera les tests. Enfin, des travaux ont montré une stabilité des immunoglobulines pendant 3 ans si elles sont conservées à -80 °C (12).

Les cycles de congélation/décongélation favorisent la formation d'agrégats d'immunoglobulines (13) qui peuvent être responsables d'une activation médiée par FcγRIIA mais non dépendante de l'héparine (14). Il est donc conseillé d'allotter les échantillons de patient afin de limiter le nombre de cycles de congélation/décongélation.

Interférence des traitements anticoagulants et antiplaquettaires

Propositions

- Il est proposé, si le prélèvement est réalisé alors que le patient est encore sous héparine, de mesurer l'activité anti-Xa afin d'aider à l'interprétation des tests fonctionnels.
- Il est proposé de réaliser les prélèvements, dans la mesure du possible, avant tout traitement par le danaparoiide, compte tenu d'une potentielle interférence avec les tests fonctionnels.

Rationnel

Lors de la réalisation des tests fonctionnels, l'échantillon du patient est dilué du 1/2 jusqu'au 1/6^e selon les méthodes utilisées (15). L'interférence analytique des traitements anti-thrombotiques pourra donc être plus ou moins importante. La présence d'héparine dans le prélèvement peut impacter sa concentration finale dans le test, avec la possibilité d'observer une activation plaquettaire sans héparine. Des travaux ont montré que le traitement des échantillons par l'héparinase peut augmenter la spécificité du test fonctionnel (16) mais ne permet pas toujours d'abolir l'activation plaquettaire observée sans héparine (17). Des travaux plus récents ont montré qu'une activation plaquettaire peut être observée chez certains patients en l'absence d'héparine et que de tels profils étaient en faveur d'une pathogénicité plus forte des anticorps (18).

Une attention particulière doit être portée aux patients traités par le danaparoiide sodique. En effet, ce traitement, à la différence du fondaparinux ou de l'argatroban, interfère sur la formation des complexes immuns et pourrait inhiber les tests d'activation plaquettaire (19).

L'adénosine diphosphate (ADP) et son récepteur P2Y12 jouent un rôle significatif dans l'activation et l'agrégation des plaquettes induites par les anti-F4P/H en cas de TIH (20). Ainsi, la présence dans le prélèvement de ticagrelor, inhibiteur réversible du récepteur P2Y12, peut négativer les tests fonctionnels de la TIH (21).

Par ailleurs, il a été montré *in vitro* que les médicaments anti-GPIIb/IIIa inhibent l'agrégation plaquettaire induite par les anti-F4P/H sans empêcher totalement la libération du contenu des granules denses (20). Enfin, l'inhibition du récepteur au thromboxane ne modifie pas l'activation plaquettaire induite par les anti-F4P/H (20). La connaissance des propriétés pharmacocinétiques des antiplaquettaires est nécessaire lors de la validation des tests fonctionnels (Tableau 3).

Tableau 3: Traitements antiplaquettaires : demi-vie d'élimination et interférence avec les tests fonctionnels.

Table 3: Antiplatelet treatments: elimination half-life and interference with functional tests.

	Eptifibatide Tirofiban	Clopidogrel Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor	Aspirine/AINS
Demi-vie d'élimination	2,5 h 1,5 h	6 à 8,5 h	6 à 9 h* Métabolite actif 8,5 à 12,5 h	3 à 6 min	15 minutes De < 6 h à > 12 h
Interférence sur les tests fonctionnels	Oui	Oui	Oui	Non du fait de la courte demi-vie	Non

* Présence prolongée du fait de sa réversibilité et de son métabolite actif.

TESTS IMMUNOLOGIQUES

Les tests immunologiques sont utilisés en première ligne pour le diagnostic des TIH puisqu'ils permettent de dépister rapidement la présence d'anti-F4P/H. Dans ce but, l'utilisation de tests immunologiques présentant une excellente sensibilité (> 95 %) est indispensable. En pratique, le recours à des scores de probabilité clinique (score 4Ts) ainsi qu'à des tests immunologiques permet d'exclure la TIH dans de nombreux cas, et d'éviter ainsi des traitements médicamenteux inutiles, potentiellement iatrogènes et coûteux (3,22).

Néanmoins, la relativement faible spécificité des tests immunologiques, liée au fait qu'ils détectent les anti-F4P/H indépendamment de leur capacité à activer les plaquettes, implique souvent le recours à des tests fonctionnels qui permettent de confirmer le caractère pathogénique potentiel des anticorps détectés.

Il existe de nombreux tests immunologiques commerciaux qui diffèrent selon leur principe, leur mode de détection, automatisé ou non, les réactifs utilisés, le mode d'expression des résultats, qualitatif ou semi-quantitatif, et le seuil de positivité. Ces éléments sont autant de facteurs de variabilité qui expliquent les différentes performances des tests immunologiques (5,23).

Définition et classification des tests immunologiques

Le **tableau 1** regroupe les différents tests immunologiques actuellement commercialisés en France et leurs principales caractéristiques techniques.

Tests rapides

Ce sont des tests accessibles à tous les laboratoires de biologie, pouvant être réalisés de façon unitaire, avec un rendu de résultat en **moins d'une heure**. Les tests rapides de dépistage des anti-F4P/H sont **qualitatifs** ou **semi-quantitatifs** (unités arbitraires ou UA). Le principe du test qualitatif repose sur l'immunochromatographie sur membrane (*lateral-flow immunoassay*, LFIA, SticExpert®), celui des tests rapides semi-quantitatifs repose soit sur la chimiluminescence (*chemiluminescent immunoassay*, CLIA, AcuStar®) soit sur l'immunoturbidimétrie (*latex immunoassay*, LIA, HemosIL®). Les tests rapides de dépistage doivent être associés à la réalisation d'un score de probabilité clinique. Ils sont utilisés uniquement dans un contexte de suspicion de TIH à la phase aiguë.

Tests ELISA

La recherche et le dosage semi-quantitatif des anti-F4P/H sont réalisés sur plaque de microtitration 96 puits sécables, avec une restitution des résultats en **3 à 4 heures**. Ces

plaques sont sensibilisées par des complexes F4P/H ou F4P/PVS (polyvinylsulfonate) immobilisés au fond des puits. Un autre test est composé de plaques sensibilisées par l'héparine couplée au sulfate de protamine et le F4P est apporté par un lysat plaquettaire soluble. La révélation de ces tests est effectuée par un immunoconjugué couplé à une enzyme capable de cliver un substrat en dérivé coloré. La lecture nécessite un lecteur de plaque et le résultat est exprimé en **absorbance ou densité optique (DO)**. En fonction du test, l'immunoconjugué est dirigé spécifiquement contre les IgG humaines (IgG spécifique) ou est capable de détecter l'ensemble des immunoglobulines IgG/A/M (polyspécifique).

Performances des tests immunologiques

Le **tableau 4** regroupe les différents tests immunologiques actuellement commercialisés en France et leurs performances décrites dans la littérature.

Pour un test de dépistage, une sensibilité et une valeur prédictive négative excellentes sont attendues, souvent au détriment de la spécificité. Deux grandes méta-analyses ont étudié les performances des tests immunologiques, et notamment des tests rapides, pour la détection des anticorps de TIH (5,23). L'étude de Sun rapporte une excellente sensibilité des tests rapides (96 à 100 %) mais une spécificité très variable (68 à 94 %). Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse qui a également étudié l'impact des seuils de positivité (bas, intermédiaire, élevé) sur les performances des tests. La plupart des études ayant évalué des tests immunologiques présentent des limites méthodologiques qui doivent être soulignées (5) : critères variables de définition de la TIH, effectifs et proportion de TIH confirmées très variables. De plus, certaines situations cliniques comme la chirurgie cardiaque avec CEC et l'assistance circulatoire de type ECMO sont associées à une immunisation fréquente contre le F4P/H (chez 30 à 50 % des patients) et les tests immunologiques sont donc moins spécifiques (7,8), mais peu d'études tiennent compte de ce type de population dans leur évaluation (24,25).

En pratique clinique, la VPP et la VPN sont souvent utilisées mais il est important de souligner que ces deux paramètres sont influencés par la prévalence de la maladie. Ainsi, une prévalence basse diminuera la VPP et augmentera la VPN (26).

Tableau 4: Performances des tests immunologiques.
Table 4: Performance of immunological tests.

Type de test	Nom	Fabricant	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPN/VPP (%)	Critères diagnostiques de confirmation de la TIH	Test fonctionnel utilisé	Effectif	Références	Performances selon méta-analyses (%) (23,5)	
Tests immunologiques rapides	STicExpert® Milenia Quickline HIT®	Diagnostica Stago Milenia Biotec	100	93	100/54	4Ts ≥ 4 + HIPA pos	HIPA	452	(78)	Se : 97 Spe : 91 VPP : 66 VPN : 100	
			95	92	98/75	4Ts ≥ 4 + remontée de la NP après arrêt de l'héparine + SRA pos	SRA	90	(79)		
	HemosIL AcuStar HIT-Ab®		97,5 (plasma) 100 (sérum)	83,4 (plasma) 82,2 (sérum)	99,6/44,4 (plasma) 100/43,7 (sérum)	4Ts ≥ 4 + ELISA IgG pos + SRA pos	SRA	334	(24)	Se : 95 Spe : 94 VPP : 42 VPN : 100	
			98,1	82,1	99,7/41,8	HIPA pos (manque de données cliniques)	HIPA	128 (52 TIH)	(80)		
	HemosIL AcuStar HIT-IgG®		96,2	96,5	99,5/78,1	HIPA pos (manque de données cliniques)	HIPA	128 (52 TIH)	(80)	Se : 97 Spe : 82 VPP : 71 VPN : 99	
			88,1	85,2	/	SRA pos pour le calcul des performances	SRA	103	(45)		
	HemosIL HIT-Ab®		Werfen	97	98,5	99,8/82,1	4Ts ≥ 4 ou revue de cas si faible + EIA polyspécifique pos + SRA pos	SRA	509 (33 TIH)	(39)	/
				100	75,6	100/45,5	HIPA pos (manque de données cliniques)	HIPA	128 (52 TIH)	(80)	
				/	/	87/79	4T ELISA SRA mais SRA pos pour le calcul des performances	SRA	537 (91 TIH)	(81)	
				97,4	94	55,6/99,7	ELISA IgG pos + SRA pos (cut-off : 50 %)	SRA	429 (31 TIH)	(39)	
			100	91,2	10/52,9	Algorithme ISTH 4Ts ≥ 4 + ELISA pos + test fonctionnel pos	HIPA ou SRA	120 (9 TIH)	(82)		

Diagnostic biologique des thrombopénies induites par l'héparine (TIH)...

Biological diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT)...

Type de test	Nom	Fabricant	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPN/VPP (%)	Critères diagnostiques de confirmation de la TIH	Test fonctionnel utilisé	Effectif	Références	Performances selon méta-analyses (%) (23,5)	
Tests immunologiques de type ELISA	X-HAT13®, X-HAT45®	Immucor, LifeCodes	100	85,3	100/39,1	Cliniques selon les critères de l'ACCP	TAP SRA HIMEA	104 (9 TIH)	(83)		
			100	81,7	100/38,6	4Ts, ELISA, SRA mais que SRA pos pour le calcul des performances	SRA	213 (22 TIH)	(84)		
				100	80,8	100/28	4Ts ≥ 4 + HIPA pos	HIPA	500 (35 TIH)	(50)	
		X-HAT13G®, X-HAT45G®		100	95,9	/	4Ts ELISA SRA mais que SRA pour le calcul des performances	SRA	107 (11 TIH)	(85)	Se : 99,6 Spe : 89,9
				100	89,2	100/43	4Ts ≥ 4 + HIPA pos	HIPA	452	(78)	
		Zymutest HIA IgGAM®		100	87,5	/	4Ts ELISA SRA mais que SRA pour le calcul des performances	SRA	107 (11 TIH)	(85)	Se : 99,5 Spe : 77,6
				97,5	77	/	ELISA + SRA pos (SRA pour le calcul des performances)	SRA	101 (40 TIH)	(86)	
			Hyphen-Biomed	100	95,9	/	4Ts ELISA SRA mais que SRA pour le calcul des performances	SRA	107 (11 TIH)	(85)	
		Zymutest HIA IgG®		96,2	95,7	/	2 experts tenant compte de : 4Ts, EIA, HIPA, évolution clinique et biologique	HIPA	687	(87)	Se : 99,2 Spe : 85,8
		Asserchrom® HIPA-IgG	Diagnostica Stago	100	92,3	100/56,2	Algorithme ISTH 4Ts ≥ 4 + ELISA pos + test fonctionnel pos	HIPA ou SRA	120 (9 TIH)	(82)	Se : 72 Spe : 93,8 (données fournisseur)

Abréviations : 4Ts : score des 4Ts ; ACCP : American College of Chest Physicians ; EIA : enzyme immunoassay ; ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay ; HIMEA : heparin-induced multiple electrode aggregometry ; HIPA : heparin-induced platelet activation ; Neg : négatif ; Pos : positif ; Se : sensibilité ; Spe : spécificité ; SRA : serotonin release assay ; TAP : tests d'agrégation plaquettaire ; TIH : thrombopénie induite par l'héparine ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive.

Matrice : faut-il utiliser du sérum ou du plasma ? Quelles sont les interférences ?

Propositions

- Les tests immunologiques peuvent être réalisés sur plasma ou sur sérum.
- Pour leur réalisation, il est recommandé de tenir compte des potentielles interférences analytiques décrites dans les notices fournisseurs pouvant fausser l'interprétation des résultats.
- Il n'est pas recommandé de diluer l'échantillon au-delà de ce qui est recommandé par le fournisseur, si le résultat de la première mesure est supérieur au seuil maximal de quantification.

Rationnel

Comme illustré dans le [tableau 1](#), les tests immunologiques recherchant les anti-F4P/H peuvent aussi bien être effectués sur plasma (citraté) que sur sérum. Certains tests tiennent compte du facteur de dilution au 1/10^e apporté en plasma. Ces tests peuvent être effectués indépendamment de la présence d'héparine dans le prélèvement. Les potentielles interférences analytiques liées aux propriétés de l'échantillon et fournies dans les notices fournisseurs sont listées pour chaque test dans le [tableau 1](#) mais en raison d'une pré-dilution de l'échantillon très importante lors des tests ELISA, elles sont presque toujours négligeables.

Compte tenu du caractère semi-quantitatif des tests immunologiques, certains auteurs proposent une pré-dilution supplémentaire de l'échantillon du patient pour obtenir une valeur quantifiable en cas de résultat supérieur au seuil de détection ou pour obtenir un titre mesurable d'anticorps. Cette démarche n'est toutefois pas validée en raison de la non-linéarité des valeurs de résultats obtenues ([27](#)).

Quels sont les éléments de criticité des tests immunologiques ?

Propositions

- Lors de la réalisation de tests immunologiques de type ELISA, il est recommandé de :
 - o Maîtriser la température de la pièce dans laquelle le test est effectué ainsi que les durées d'incubation des réactifs, notamment du substrat.
 - o Réaliser la mesure en duplicat pour chaque échantillon de patient afin de s'affranchir de toute erreur liée au caractère manuel de la technique.

- L'interprétation des tests rapides qualitatifs (LFIA) à lecture visuelle doit être réalisée, si possible, par deux observateurs.
- Un doute sur la positivité d'un test rapide qualitatif (LFIA) à lecture visuelle doit amener à considérer le résultat du test comme étant par défaut positif et à réaliser un test semi-quantitatif.
- En cas de probabilité clinique élevée de TIH, il n'est pas recommandé de réaliser un test rapide qualitatif (LFIA), le diagnostic ne pouvant être exclu si le résultat obtenu est négatif.
- En cas de probabilité clinique élevée de TIH et de test immunologique négatif, il est proposé de toujours réaliser un test fonctionnel.

Rationnel

Les notices fournisseurs des tests ELISA pour la détection des anti-F4P/H soulignent l'importance du contrôle de la température de la pièce, du respect des temps d'incubation, notamment lors des étapes finales (dépôt du substrat), pour obtenir des résultats fiables. Il est nécessaire de réaliser les tests en *duplicate* pour sécuriser le rendu du résultat. Le seul test rapide qualitatif actuellement disponible en France (LFIA) implique une lecture visuelle du résultat, ce qui est source d'erreurs et de discordances. Une étude multicentrique a montré que les tests rapides qualitatifs présentaient un nombre plus élevé de faux-négatifs que les tests rapides semi-quantitatifs et ELISA, ce qui remet en question leur utilisation comme tests d'exclusion ([28](#)). Dans ce contexte, le test LFIA doit être utilisé avec précaution. En cas de probabilité élevée de TIH, un résultat négatif ne permet pas d'exclure le diagnostic de TIH ([24](#)). De plus, aucun test immunologique ne possède une VPN de 100 %, et il est donc proposé en cas de probabilité clinique élevée de TIH et de test immunologique négatif, de réaliser systématiquement un test fonctionnel.

Quels contrôles de qualité pour les tests immunologiques ?

Contrôle interne de qualité (CIQ)

Propositions

- Pour le test qualitatif par LFIA, chaque lot réceptionné doit être vérifié au moins une fois à l'aide des CIQ fournis.
- Lors de la réalisation d'un test immunologique semi-quantitatif, il est recommandé d'utiliser le ou les contrôles internes de qualité inclus dans le kit du fournisseur et de ne valider les résultats de la série que si les valeurs obtenues pour le(s) CIQ sont conformes.

Rationnel

Comme indiqué précédemment, de nombreuses variables sont susceptibles d'interférer avec les résultats des tests immunologiques (voir partie « Éléments de criticité »). Le passage du ou des CIQ inclus(s) dans le kit lors de la réalisation d'un test immunologique semi-quantitatif permet de s'assurer du bon fonctionnement du système analytique. Les niveaux de CIQ fournisseurs sont souvent dans des valeurs extrêmes, peu adaptées à la zone critique du *cut-off* fournisseur ou du *cut-off* d'interprétation clinique.

Concernant le test rapide qualitatif (LFIA), les CIQ (positif et négatif) fournis permettent de vérifier la conformité du lot à réception et peuvent être une aide dans la formation des utilisateurs.

Évaluation externe de qualité (EEQ)

Proposition

Pour tout test immunologique de détection des anti-F4P/H, il est recommandé de participer à un programme d'évaluation externe de la qualité pour s'assurer de la comparabilité des résultats obtenus avec ses groupes de pairs.

Rationnel

Il existe plusieurs systèmes d'évaluation externe de la qualité concernant les tests immunologiques dédiés à la recherche d'anti-F4P/H.

ECAT (External quality Control of diagnostic Assays and Tests)

L'ECAT utilise un anticorps chimérique de type IgG anti-F4P/H (29). Les résultats des EEQ ECAT montrent une importante variabilité des résultats pour un même test d'un centre à l'autre. Sur 3 exercices récents (6 contrôles), le coefficient de variation (CV) des méthodes ELISA varie de 12 % à 25 % pour les DO élevées > 2 ; de 12 % à 30 % pour les DO modérées entre 1 et 2 et de 30 à 60 % pour les DO faibles < 0,2. Sur ces mêmes exercices, le CLIA montre des CV de 12,8 à 20 % pour des UA entre 3 et 11 et le LIA des CV de 20 à 25 % quel que soit le résultat. Bien que les CV de ces EEQ soient considérés comme acceptables, la fourchette min-max lors de ces évaluations montre une grande dispersion des valeurs. L'expression des résultats par un ratio DO/*cut-off* ne minore pas la dispersion des résultats.

Dans une étude publiée à partir des résultats de l'ECAT obtenus entre 2014 et 2017, les auteurs montrent que les tests rapides semi-quantitatifs et les ELISA classent > 95 % des échantillons de manière concordante mais avec des CV importants (35 à 50 %) pour les DO positives (28).

Probioqual

Probioqual a proposé en 2022 un EEQ pour les tests immunologiques en utilisant du plasma normal citraté d'origine humaine surchargé en anticorps monoclonal chimérique anti-F4P (29). Avec les tests ELISA (16 % des participants), les 3 campagnes EEQ rapportent 100 % de réponses conformes, que l'échantillon fourni soit négatif, faiblement ou fortement positif. Concernant les résultats rapportés avec les tests rapides (LFIA dans 56 % des cas), une réponse conforme est rapportée dans 90 % des cas, quel que soit l'échantillon testé.

Étude inter-laboratoire

Une étude multicentrique internationale avec 6 centres participants a montré sur 7 échantillons que les méthodes ELISA ont une très bonne concordance qualitative (97,6 %), avec une faible différence de DO d'un centre à l'autre (30).

Quels tests immunologiques doit-on réaliser en pratique ?

IgG spécifiques ou IgG, A, M ?

Proposition

Il est recommandé d'utiliser préférentiellement des tests immunologiques détectant spécifiquement les anti-F4P/H d'isotype IgG. Ces tests présentent une meilleure spécificité que ceux détectant toutes les classes d'immunoglobulines.

Rationnel

Des méthodes de détection IgG spécifiques des anti-F4P/H ont été développées puisque la grande majorité des anticorps pathogènes sont d'isotype IgG. L'ensemble des études réalisées montre très clairement que le dépistage spécifique des IgG permet d'augmenter la spécificité du diagnostic de TIH, au prix d'une légère perte de sensibilité (5,31-33).

Quelle place pour le test de neutralisation à l'héparine ?

Proposition

Il n'est pas recommandé d'ajouter une étape de neutralisation en présence de fortes concentrations d'héparine lors de la réalisation d'un test ELISA. Seuls les tests fonctionnels permettent d'affirmer la pathogénicité des anti-F4P/H détectés.

Rationnel

Le test de neutralisation à l'héparine effectué au cours des tests immunologiques dédiés à la recherche d'anti-F4P/H a

été proposé par certains industriels comme une étape de confirmation du diagnostic de TIH. Cette étape consiste à ajouter une forte concentration d'héparine (100 UI/mL) dans le puits réactionnel. Une réduction de la DO d'au moins 50 % par rapport à la condition sans ajout d'héparine serait en faveur de la présence d'anti-F4P/H héparine-dépendants (34). Cette étape s'est avérée peu efficace pour augmenter la spécificité des tests ELISA, avec des faux-négatifs, mais aussi la persistance de faux-positifs, notamment en cas de DO élevée (35), par exemple après chirurgie cardiaque, situation associée à une séroconversion chez près de 50 % des patients (36,37).

Peut-on se contenter d'un test de dépistage rapide (qualitatif/semi-quantitatif) ?

Propositions

- Les tests rapides immunologiques, s'ils sont négatifs, excluent une TIH uniquement chez les patients dont la probabilité clinique est intermédiaire.
- En cas de probabilité clinique élevée, le diagnostic ne peut être exclu si un test rapide qualitatif (LFIA) ou semi-quantitatif (CLIA ou LIA) est négatif. Il est donc recommandé de réévaluer la probabilité clinique et de pratiquer un test ELISA et un test fonctionnel.

Rationnel

Une limite majeure des tests ELISA est leur non-disponibilité en période de garde et leur délai de réalisation assez long (en moyenne 3 à 4 h). C'est pourquoi certains laboratoires réalisent les ELISA en série, laissant le clinicien prendre en charge la suspicion de TIH dans un contexte d'urgence, sans aide de la biologie (38).

En cas de probabilité clinique faible ou intermédiaire de TIH, les tests rapides permettent d'exclure une TIH avec une bonne VPN (23), ce qui évite la sur-exposition des patients à des anticoagulants non hépariniques, plus coûteux et dont le risque iatrogène est avéré.

Cependant, la probabilité post-test des tests rapides n'est pas suffisante pour permettre l'exclusion d'une TIH en cas de probabilité clinique élevée et de test immunologique négatif (23). Plusieurs études ont montré que les tests rapides, qu'ils soient qualitatifs ou semi-quantitatifs, étaient associés à une probabilité post-test de TIH non acceptable : 2,6 % avec le SticExpert® (24) et 1,8 à 9,9 % avec HemosIL AcuStar IgG® selon les études (39,40).

Interprétation des résultats

Faut-il appliquer les seuils de positivité du fournisseur ?

Propositions

- Il est recommandé d'utiliser le seuil fournisseur pour les tests immunologiques afin de garantir une sensibilité optimale.
- Il n'est pas recommandé d'augmenter le seuil de positivité des tests immunologiques.
- Les résultats faiblement positifs en ELISA doivent être interprétés en fonction du contexte clinique.

Rationnel

Tous les tests immunologiques quantitatifs utilisés pour le dépistage des TIH possèdent un seuil de positivité donné par l'industriel correspondant au seuil analytique (ou *cut-off*). Le faible seuil de positivité de ces tests explique en partie leur manque de spécificité. Ce seuil est déterminé en utilisant des prélèvements de sujets sains non-préalablement exposés à l'héparine, alors que les tests sont réalisés quasi-exclusivement chez des patients exposés à l'héparine (41).

Concernant les tests ELISA, il a été montré dans plusieurs travaux que la probabilité clinique de TIH était corrélée aux absorbances mesurées. Dans ce contexte, un seuil clinique, plus élevé que le seuil analytique, est souvent redéfini localement pour guider l'interprétation du résultat en tenant compte de la probabilité post-test de TIH (5,38). Il est important de souligner que l'augmentation de cette valeur seuil (seuil clinique) permet de gagner en spécificité, mais au prix d'une baisse de sensibilité, avec un risque de faux-négatifs (5,41-43). En ce sens, l'utilisation d'un seuil de positivité bas est recommandée par l'*American Society of Haematology* (ASH) (3).

À défaut d'augmenter le seuil de positivité, il a été proposé d'établir des fourchettes de positivité (DO ou UA) permettant de stratifier la probabilité de TIH (5,38,41,42) (voir chapitre « Interprétation des résultats »).

Faut-il interpréter le titre apparent d'anticorps mesuré avec un test immunologique ?

Tests rapides semi-quantitatifs (LIA ou CLIA)

Propositions

- En raison d'un manque de données disponibles avec le test LIA, il n'est pas recommandé à ce jour d'interpréter la valeur chiffrée du résultat obtenu pour évaluer la probabilité de TIH.
- Il est proposé d'effectuer un test fonctionnel en cas de test immunologique semi-quantitatif positif.
- En dehors d'un contexte de CEC, un résultat de CLIA supérieur à 10 UA/mL est très en faveur d'une TIH. Il est alors envisageable de s'affranchir de la réalisation d'un test fonctionnel pour confirmer la TIH.

Rationnel

Contrairement aux tests ELISA, les autres tests rapides immunologiques semi-quantitatifs (LIA et CLIA) n'ont pas fait l'objet d'un nombre suffisant d'études permettant de démontrer une corrélation entre la valeur chiffrée obtenue et la probabilité de TIH (44). Cette remarque s'applique tout particulièrement au test LIA pour lequel très peu d'études sont rapportées dans la littérature.

Néanmoins, plusieurs études ont montré qu'un résultat > 10 UA/mL pour le CLIA IgG était hautement prédictif du diagnostic de TIH, avec un test fonctionnel systématiquement positif (40,45). Afin d'aider à l'interprétation de ce test, trois seuils de positivité ont été suggérés : faible avec 1 à 2,8 UA, intermédiaire avec 2,8 à 9,4 UA et fort avec au minimum 9,4 UA (42).

Tests ELISA

Propositions

- Il est proposé de toujours rendre un résultat de test ELISA en incluant la valeur de DO et une interprétation du résultat.
- Pour aider à l'interprétation d'un test ELISA, il est utile d'intégrer la probabilité clinique de TIH.
- Il est proposé d'effectuer un test fonctionnel en cas de test immunologique positif.
- En dehors d'une CEC, un résultat de DO supérieur à 2 en ELISA est très en faveur d'une TIH. Il est alors envisageable de ne pas réaliser de test fonctionnel pour confirmer la TIH.

Rationnel

Pour tous les tests ELISA, la DO est corrélée avec la probabilité de TIH (37,38,46-48). Il est donc pertinent d'interpréter

la DO mesurée selon le contexte clinique à l'aide d'une approche bayésienne (probabilité faible, intermédiaire ou élevée). De plus, une DO élevée est positivement corrélée avec le risque de thrombose (49).

Compte tenu de ces éléments, il est parfois suggéré d'établir un seuil de positivité clinique (plus élevé que le seuil four-nisseur) pour interpréter les résultats des tests immunologiques et guider l'attitude thérapeutique en urgence. À ce titre, un seuil de DO > 0,65 en ELISA IgG Immucor GTI® permettrait d'avoir une sensibilité de 97,1 % et une spécificité de 92,4 %. Mais selon une étude allemande, ces résultats ne sont pas transposables à d'autres ELISA (50).

Quel seuil appliquer pour les patients post-circulation extra-corporelle (CEC) ou sous ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) ?

Propositions

- Il est suggéré qu'un binôme clinicien/hémostasien évalue conjointement la pertinence de la prescription de tests recherchant une TIH en post-CEC ou au cours d'une ECMO.
- Le score des 4Ts ne doit pas être utilisé dans ce contexte, et il est recommandé d'évaluer la pertinence de la prescription selon l'évolution de la numération plaquettaire en post-opératoire (non remontée à J5 de l'intervention = risque modéré de TIH ou remontée à J5 puis cassure de la courbe dans les jours qui suivent = risque élevé de TIH).
- En raison du manque de données disponibles, il n'est pas recommandé de modifier le seuil de positivité des tests immunologiques.
- Il est recommandé, en cas de test immunologique positif, d'effectuer systématiquement un test fonctionnel.

Rationnel

Après une chirurgie cardiaque avec CEC, jusqu'à 50 % des patients développent des anticorps anti-F4P/H sans présenter de thrombopénie ou de signes cliniques de TIH (51,52), mettant en défaut les seuils de positivité des tests immunologiques de type ELISA. Le même constat est effectué chez les patients bénéficiant d'une assistance circulatoire de type ECMO, avec un pourcentage de séroconversion proche de 30 % (53).

En post-CEC, il a été montré que l'évolution de la NP dans les jours qui suivent la chirurgie est hautement prédictive de la survenue d'une TIH, avec deux profils anormaux identifiés : l'un caractérisé par une diminution de la NP après une correction préalable (risque élevé de TIH), et l'autre correspondant à une NP basse persistante dans les 5-6 jours suivant la CEC (risque modéré de TIH) (7).

Comme dans d'autres contextes cliniques, plusieurs études proposent d'augmenter le seuil de positivité des tests ELISA mais ces données n'ont pas été validées à grande échelle et avec plusieurs trousse. À titre d'exemple, un seuil de 2,29 (ELISA GTI Immucor® polyspécifique) a été proposé en post-CEC comme hautement prédictif d'une TIH, car avec tous les échantillons au-delà de ce seuil le SRA était positif (41). Dans un contexte d'ECMO, un seuil plus faible de 1,5 (ELISA GTI Immucor® IgG) a été proposé, mais avec un effectif étudié trop faible pour conclure définitivement sur la pertinence de cette valeur (3 cas de TIH sur 57 patients étudiés) (53). Une augmentation du seuil de positivité de l'ELISA (GTI Immucor®) à 1 permettrait, chez les patients sous ECMO, d'obtenir une VPN de 95 % et une spécificité de 89 % (54).

Doit-on s'assurer de la disparition des anticorps anti-F4P/H à distance de la phase aiguë ?

Propositions

- Lorsqu'un diagnostic de TIH a été confirmé, la disparition des anti-F4P/H doit être vérifiée avant tout geste invasif nécessitant une administration d'héparine.
- Il est proposé de remettre au patient une carte avec les résultats des différents tests biologiques effectués ainsi que les coordonnées du centre ayant pris en charge le diagnostic biologique de TIH.

Rationnel

Les anticorps anti-F4P/H développés au cours des TIH sont transitoires. Dans les 3 mois qui suivent le diagnostic, ils sont indétectables avec un test fonctionnel chez plus de 80 % des patients et chez 50 % avec un test immunologique (10). Bien qu'une récurrence de TIH ne soit pas systématique en cas de

ré-exposition à l'héparine, il est admis qu'une ré-introduction chez un patient présentant encore des anticorps anti-F4P/H en circulation expose le patient à un risque non acceptable de récurrence (55).

De ce fait, une nouvelle recherche d'anticorps anti-F4P/H à l'aide d'un test immunologique semi-quantitatif, et d'un test fonctionnel en cas de positivité du premier test, doit être réalisée avant tout geste invasif nécessitant l'administration, même ponctuelle, d'héparine. Une recherche peut également être réalisée 3 à 6 mois après le diagnostic, au décours d'une consultation de suivi, permettant d'évaluer l'état clinique du patient, de lui expliquer la pathologie et de lui remettre, si possible, une carte d'urgence à porter sur soi notifiant l'antécédent de TIH.

CONCLUSION

Le diagnostic biologique de TIH nécessite une bonne connaissance des performances de chaque test pouvant être utilisé. En effet tous les tests immunologiques ne sont pas équivalents et leur réalisation doit toujours s'inscrire dans une démarche clinico-biologique avec une bonne connaissance de la probabilité clinique pré-test de TIH. En effet, certains tests ne doivent jamais être utilisés seuls en cas de probabilité pré-test élevée. De plus, une quantité suffisante de prélèvement est nécessaire afin de réaliser (ou de sous-traiter) un second test immunologique et/ou un test fonctionnel. Ce prélèvement doit être réalisé au plus proche de la suspicion de TIH en raison de la présence transitoire des anticorps. De plus, les traitements anticoagulants et/ou anti-agrégants reçus par le patient doivent être notifiés en raison de leur potentielle interférence sur les tests fonctionnels. En cas de doute sur le diagnostic final, un avis auprès d'un centre expert est nécessaire et doit toujours être demandé. ■

Liens d'intérêts : Emmanuel DE MAISTRE déclare des essais cliniques : PHRC TIH score, étude FRIGTIH, étude TIH-FM et des liens d'intérêts avec Stago et Viatrix ; Yves GRUEL déclare avoir des liens d'intérêts avec Stago et Viatrix ; les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Gruel Y, De Maistre E, Pouplard C, Mullier F, Susen S, Rouillet S, *et al.* Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020 ; 39 : 291-310.
2. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, *et al.* Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ; 141 : e495S-530S.
3. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, *et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018 ; 2 : 3360-92.
4. Pishko AM, Cuker A. Diagnosing heparin-induced thrombocytopenia: The need for accuracy and speed. *Int J Lab Hematol* 2021 ; 43 : 96-102.
5. Nagler M, Bachmann LM, ten Cate H, ten Cate-Hoek A. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016 ; 127 : 546-57.
6. Lillo-Le Louët A, Boutouyrie P, Alhenc-Gelas M, Le Beller C, Gautier I, Aiach M, *et al.* Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost* 2004 ; 2 : 1882-8.
7. Pouplard C, May MA, Regina S, Marchand M, Fusciardi J, Gruel Y. Changes in platelet count after cardiac surgery can effectively predict the development of pathogenic heparin-dependent antibodies. *Br J Haematol* 2005 ; 128 : 837-41.
8. Vayne C, May MA, Bourguignon T, Lemoine E, Guery EA, Rollin J, *et al.* Frequency and Clinical Impact of Platelet Factor 4-Specific Antibodies in Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Thromb Haemost* 2019 ; 119 : 1138-46.
9. Cuker A, Arepally G, Crowther MA, Rice L, Datko F, Hook K, *et al.* The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8 : 2642-50.
10. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1286-92.
11. World Health Organization. Diagnostic Imaging and Laboratory Technology. Use of anticoagulants in diagnostic laboratory investigations. WHO/DIL/LAB/99.1 rev.2 [Internet]. 2002. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65957>
12. Michaut L, Laurent N, Kentsch K, Spindeldreher S, Deckert-Salva F. Stability of anti-immunotherapeutic antibodies in frozen human serum samples. *Bioanalysis* 2014 ; 6 : 1395-407.
13. Horn J, Jena S, Aksan A, Friess W. Freeze/thaw of IGG solutions. *Eur J Pharm Biopharm* 2019 ; 134 : 185-9.
14. Arman M, Krauel K. Human platelet IgG Fc receptor FcγRIIA in immunity and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2015 ; 13 : 893-908.
15. Pouplard C, Rollin J, Vayne C, Charuel N, Ahmadi Z, Alberio L, *et al.* Multi-centre evaluation of 5B9, a monoclonal anti-PF4/heparin IgG mimicking human HIT antibodies, as an internal quality control in HIT functional assays: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost* 2022 ; 20 : 252-9.
16. Pötzsch B, Keller M, Madlener K, Müller-Berghaus G. The use of heparinase improves the specificity of crossreactivity testing in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1996 ; 76 : 1121.
17. Prechel MM, McDonald MK, Jeske WP, Messmore HL, Walenga JM. Activation of platelets by heparin-induced thrombocytopenia antibodies in the serotonin release assay is not dependent on the presence of heparin. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 2168-75.
18. Rollin J, Charuel N, Gruel Y, Billy S, Guéry EA, May MA, *et al.* Variable serotonin release assay pattern and specificity of PF4-specific antibodies in HIT, and clinical relevance. *J Thromb Haemost* 2022 ; 20 : 2646-55.
19. Krauel K, Füll B, Warkentin TE, Weitschies W, Kohlmann T, Sheppard JJ, *et al.* Heparin-induced thrombocytopenia-therapeutic concentrations of danaparoid, unlike fondaparinux and direct thrombin inhibitors, inhibit formation of platelet factor 4-heparin complexes. *J Thromb Haemost* 2008 ; 6 : 2160-7.
20. Polgár J, Eichler P, Greinacher A, Clemetson KJ. Adenosine diphosphate (ADP) and ADP receptor play a major role in platelet activation/aggregation induced by sera from heparin-induced thrombocytopenia patients. *Blood* 1998 ; 91 : 549-54.
21. Eekels JJM, Pachler C, Krause N, Muhr T, Waltl G, Greinacher A. Ticagrelor causes false-negative functional tests for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2020 ; 135 : 875-8.
22. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012 ; 120 : 4160-7.
23. Sun L, Gimotty PA, Lakshmanan S, Cuker A. Diagnostic accuracy of rapid immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2016 ; 115 : 1044-55.
24. Leroux D, Hezard N, Lebreton A, Bauters A, Suchon P, de Maistre E, *et al.* Prospective evaluation of a rapid nanoparticle-based lateral flow immunoassay (STic Expert[®] HIT) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2014 ; 166 : 774-82.
25. Van Hoecke F, Devreese K. Evaluation of two new automated chemiluminescent assays (HemosIL[®] AcuStar HIT-IgG and HemosIL[®] AcuStar HIT-Ab) for the detection of heparin-induced antibodies in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol* 2012 ; 34 : 410-6.
26. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ* 2004 ; 329 : 168-9.
27. Warkentin TE, Sheppard JAI, Chu FV, Kapoor A, Crowther MA, Gangji A. Plasma exchange to remove HIT antibodies: dissociation between enzyme-immunoassay and platelet activation test reactivities. *Blood* 2015 ; 125 : 195-8.
28. Liederman Z, Van Cott EM, Smock K, Meijer P, Selby R. Heparin-induced thrombocytopenia: An international assessment of the quality of laboratory testing. *J Thromb Haemost* 2019 ; 17 : 2123-30.
29. Kizlik-Masson C, Vayne C, McKenzie SE, Poupon A, Zhou Y, Champier G, *et al.* 5B9, a monoclonal antiplatelet factor 4/heparin IgG with a human Fc fragment that mimics heparin-induced thrombocytopenia antibodies. *J Thromb Haemost* 2017 ; 15 : 2065-75.
30. Eekels JJM, Althaus K, Bakchoul T, Kroll H, Kiefel V, Nazy I, *et al.* An international external quality assessment for laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2019 ; 17 : 525-31.
31. Cuker A, Ortel TL. ASH evidence-based guidelines: is the IgG-specific anti-PF4/heparin ELISA superior to the polyspecific ELISA in the laboratory diagnosis of HIT? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2009 ; 250-2.

32. Warkentin TE, Sheppard JAI, Moore JC, Moore KM, Sigouin CS, Kelton JG. Laboratory testing for the antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia: how much class do we need? *J Lab Clin Med* 2005 ; 146 : 341-6.
33. Husseinzadeh HD, Gimotty PA, Pishko AM, Buckley M, Warkentin TE, Cuker A. Diagnostic accuracy of IgG-specific versus polyspecific enzyme-linked immunoassays in heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2017 ; 15 : 1203-12.
34. Whitlatch NL, Kong DF, Metjian AD, Arepally GM, Ortel TL. Validation of the high-dose heparin confirmatory step for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2010 ; 116 : 1761-6.
35. Bakchoul T, Giptner A, Bein G, Santoso S, Sachs UJH. Performance characteristics of two commercially available IgG-specific immunoassays in the assessment of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Thromb Res* 2011 ; 127 : 345-8.
36. Warkentin TE, Sheppard JI. No significant improvement in diagnostic specificity of an anti-PF4/polyanion immunoassay with use of high heparin confirmatory procedure. *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 281-2.
37. Selleng S, Schreier N, Wollert HG, Greinacher A. The diagnostic value of the anti-PF4/heparin immunoassay high-dose heparin confirmatory test in cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 2011 ; 112 : 774-6.
38. Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: an integrated approach. *Semin Thromb Hemost* 2014 ; 40 : 106-14.
39. Warkentin TE, Sheppard JAI, Linkins LA, Arnold DM, Nazy I. High sensitivity and specificity of an automated IgG-specific chemiluminescence immunoassay for diagnosis of HIT. *Blood* 2018 ; 132 : 1345-9.
40. Jouselme E, Guéry EA, Nougier C, Sobas F, Rollin J, Gruel Y, et al. Prospective evaluation of two specific IgG immunoassays (HemosIL® AcuStar HIT-IgG and HAT45G®) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: A Bayesian approach. *Int J Lab Hematol* 2021 ; 43 : 468-76.
41. Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC, Sigouin CS, Kelton JG. Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. *J Thromb Haemost JTH* 2008 ; 6 : 1304-12.
42. Bankova A, Andres Y, Horn MP, Alberio L, Nagler M. Rapid immunoassays for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: Comparison of diagnostic accuracy, reproducibility, and costs in clinical practice. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0178289.
43. Favaloro EJ. Laboratory tests for identification or exclusion of heparin induced thrombocytopenia: HIT or miss? *Am J Hematol* 2018 ; 93 : 308-14.
44. Nagler M, Cuker A. Profile of Instrumentation Laboratory's HemosIL® AcuStar HIT-Ab(PF4-H) assay for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Expert Rev Mol Diagn* 2017 ; 17 : 419-26.
45. Favaloro EJ, McCaughan G, Mohammed S, Lau KKE, Gemmell R, Cavanaugh L, et al. HIT or miss? A comprehensive contemporary investigation of laboratory tests for heparin induced thrombocytopenia. *Pathology (Phila)* 2018 ; 50 : 426-36.
46. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009 ; 7 : 9-12.
47. Ritchie BM, Connors JM, Sylvester KW. Comparison of an IgG-Specific Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Cutoff of 0.4 Versus 0.8 and 1.0 Optical Density Units for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb* 2017 ; 23 : 282-6.
48. Samuelson Bannow B, Warad DM, Jones CG, Pechauer SM, Curtis BR, Bougie DW, et al. A prospective, blinded study of a PF4-dependent assay for HIT diagnosis. *Blood* 2021 ; 137 : 1082-9.
49. Zwicker JI, Uhl L, Huang WY, Shaz BH, Bauer KA. Thrombosis and ELISA optical density values in hospitalized patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2004 ; 2 : 2133-7.
50. Bakchoul T, Giptner A, Najaoui A, Bein G, Santoso S, Sachs UJH. Prospective evaluation of PF4/heparin immunoassays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009 ; 7 : 1260-5.
51. Pouplard C, May MA, Iochmann S, Amiral J, Vissac AM, Marchand M, et al. Antibodies to platelet factor 4-heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low-molecular-weight heparin: clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 1999 ; 99 : 2530-6.
52. Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000 ; 96 : 1703-8.
53. Vayne C, May MA, Bourguignon T, Lemoine E, Guery EA, Rollin J, et al. Frequency and Clinical Impact of Platelet Factor 4-Specific Antibodies in Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Thromb Haemost* 2019 ; 119 : 1138-46.
54. Kataria V, Moore L, Harrison S, Hernandez O, Vaughan N, Schwartz G. Evaluation of Serotonin Release Assay and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Optical Density Thresholds for Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med* 2020 ; 48 : e82-6.
55. Warkentin TE, Pai M, Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood* 2017 ; 130 : 1104-13.
56. Sheridan D, Carter C, Kelton JG. A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1986 ; 67 : 27-30.
57. Warkentin TE, Arnold DM, Nazi I, Kelton JG. The platelet serotonin-release assay. *Am J Hematol* 2015 ; 90 : 564-72.
58. Chong BH, Burgess J, Ismail F. The clinical usefulness of the platelet aggregation test for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1993 ; 69 : 344-50.
59. Morel-Kopp MC, Tan CW, Brighton TA, McRae S, Baker R, Tran H, et al. Validation of whole blood impedance aggregometry as a new diagnostic tool for HIT: results of a large Australian study. *Thromb Haemost* 2012 ; 107 : 575-83.
60. Galea V, Khaterchi A, Robert F, Gerotziakas G, Hatmi M, Elalamy I. Heparin-induced multiple electrode aggregometry is a promising and useful functional tool for heparin-induced thrombocytopenia diagnosis: confirmation in a prospective study. *Platelets* 2013 ; 24 : 441-7.
61. Greinacher A, Michels I, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. A rapid and sensitive test for diagnosing heparin-associated thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1991 ; 66 : 734-6.
62. Eichler P, Budde U, Haas S, Kroll H, Loreth RM, Meyer O, et al. First workshop for detection of heparin-induced antibodies: validation of the heparin-induced platelet-activation test (HIPA) in comparison with a PF4/heparin ELISA. *Thromb Haemost* 1999 ; 81 : 625-9.
63. Gonthier MC, Gendron N, Eloy P, Bourrienne MC, Alhenc-Gelas M, Pouplard C, et al. Heparin-induced Thrombocytopenia Diagnosis: A Retrospective Study Comparing Heparin-induced Platelet Activation Test to 14 C-serotonin Release Assay. *TH Open Companion. J Thromb Haemost* 2021 ; 5 : e507-12.

64. Poley S, Mempel W. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: advantages of a functional flow cytometric test in comparison to the heparin-induced platelet-activation test: Flow cytometric testing of HIT. *Eur J Haematol* 2001 ; 66 : 253-62.
65. Greinacher A, Amiral J, Dummel V, Vissac A, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Laboratory diagnosis of heparin-associated thrombocytopenia and comparison of platelet aggregation test, heparin-induced platelet activation test, and platelet factor 4/heparin enzyme-linked immunosorbent assay. *Transfusion (Paris)* 1994 ; 34 : 381-5.
66. Pouplard C, Amiral J, Borg JY, Laporte-Simitsidis S, Delahousse B, Gruel Y. Decision analysis for use of platelet aggregation test, carbon 14-serotonin release assay, and heparin-platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 1999 ; 111 : 700-6.
67. Brodard J, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Nagler M. Accuracy of heparin-induced platelet aggregation test for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2020 ; 185 : 27-30.
68. Tomer A. A sensitive and specific functional flow cytometric assay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1997 ; 98 : 648-56.
69. Garritsen HS, Probst-Kepper M, Legath N, Eberl W, Samaniego S, Woudenberg J, et al. High sensitivity and specificity of a new functional flow cytometry assay for clinically significant heparin-induced thrombocytopenia antibodies. *Int J Lab Hematol* 2014 ; 36 : 135-43.
70. Mullier F, Minet V, Bailly N, Devalet B, Douxfils J, Chatelain C, et al. Platelet microparticle generation assay: a valuable test for immune heparin-induced thrombocytopenia diagnosis. *Thromb Res* 2014 ; 133 : 1068-73.
71. Maličev E, Kozak M, Rožman P. Evaluation of a flow cytometric assay for the confirmation of heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol* 2016 ; 38 : 240-5.
72. Maeda T, Nakagawa K, Murata K, Kanaumi Y, Seguchi S, Kawamura S, et al. Identifying patients at high risk of heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis with a platelet activation assay using flow cytometry. *Thromb Haemost* 2017 ; 117 : 127-38.
73. Cipok M, Tomer A, Elalamy I, Kirgner I, Dror N, Kay S, et al. Pathogenic heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis (HIT) antibodies determined by rapid functional flow cytometry. *Eur J Haematol* 2019 ; 103 : 225-33.
74. Althaus K, Pelzl L, Hidiatov O, Amiral J, Marini I, Bakchoul T. Evaluation of a flow cytometer-based functional assay using platelet-rich plasma in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2019 ; 180 : 55-61.
75. Morel-Kopp MC, Mullier F, Gkalea V, Bakchoul T, Minet V, Elalamy I, et al. Heparin-induced multi-electrode aggregometry method for heparin-induced thrombocytopenia testing: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016 ; 14 : 2548-52.
76. Minet V, Baudar J, Bailly N, Douxfils J, Laloy J, Lessire S, et al. Rapid exclusion of the diagnosis of immune HIT by AcuStar HIT and heparin-induced multiple electrode aggregometry. *Thromb Res* 2014 ; 133 : 1074-8.
77. Jin J, Baker SA, Hall ET, Gombar S, Bao A, Zehnder JL. Implementation of Whole-Blood Impedance Aggregometry for Heparin-Induced Thrombocytopenia Functional Assay and Case Discussion. *Am J Clin Pathol* 2019 ; 152 : 50-8.
78. Sachs UJ, von Hesberg J, Santoso S, Bein G, Bakchoul T. Evaluation of a new nanoparticle-based lateral-flow immunoassay for the exclusion of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Thromb Haemost* 2011 ; 106 : 1197-202.
79. Berroëta C, Crespin M, Bouabdallah K, Pargade S, Huchet FX, Bourel P, et al. Diagnostic Performance of a New Rapid Lateral Flow Immunoassay in Patients Suspected of Heparin-Induced Thrombocytopenia and Its Clinical Consequences. *Semin Thromb Hemost* 2016 ; 42 : 69-74.
80. Althaus K, Hron G, Strobel U, Abbate R, Rogolino A, Davidson S, et al. Evaluation of automated immunoassays in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2013 ; 131 : e85-90.
81. Refaai MA, Conley G, Ortel TL, Francis JL. Evaluation of a rapid and automated heparin-induced thrombocytopenia immunoassay. *Int J Lab Hematol* 2019 ; 41 : 478-84.
82. Jourdy Y, Nougier C, Rugeri L, Bordet JC, Sobas F, Negrier C. Prospective evaluation of automatized PF4/heparin immunoassays HemosIL HIT-ab (PF4-H) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol* 2015 ; 37 : 244-52.
83. Minet V, Bailly N, Douxfils J, Osselaer JC, Laloy J, Chatelain C, et al. Assessment of the performances of AcuStar HIT and the combination with heparin-induced multiple electrode aggregometry: a retrospective study. *Thromb Res* 2013 ; 132 : 352-9.
84. Pouplard C, Gueret P, Fouassier M, Ternisien C, Trossaert M, Régina S, et al. Prospective evaluation of the « 4Ts » score and particle gel immunoassay specific to heparin/PF4 for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2007 ; 5 : 1373-9.
85. Morel-Kopp MC, Aboud M, Tan CW, Kulathilake C, Ward C. Heparin-induced thrombocytopenia: evaluation of IgG and IgGAM ELISA assays. *Int J Lab Hematol* 2011 ; 33 : 245-50.
86. Pouplard C, Leroux D, Regina S, Rollin J, Gruel Y. Effectiveness of a new immunoassay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia and improved specificity when detecting IgG antibodies. *Thromb Haemost* 2010 ; 103 : 145-50.
87. Marchetti M, Barelli S, Zermatten MG, Monnin-Respen F, Matthey-Guirao E, Nicolas N, et al. Rapid and accurate Bayesian diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2020 ; 135 : 1171-84.