

Fiche résumée du projet

Titre : Recueil Clinico Biologique des cas de Thrombopénie Thromboses Atypiques associées aux AntiCorps anti-FP4

Acronyme : TRAC

Nom, titres et coordonnées précises du porteur de projet :

Pr Claire Pouplard

Service hématologie-hémostase, CHU de Tours

Equipe INSERM UMR 1327 ISCHEMIA

pouplard@univ-tours.fr

Nom, titres et coordonnées précises des co investigateurs

CHU de Tours :

Dr Caroline Vayne ; Dr Jérôme Rollin

Service hématologie-hémostase, CHU de Tours

Equipe INSERM UMR 1327 ISCHEMIA

Vayne@univ-tours.fr; Rollin@univ-tours.fr

APHP Bichat :

Dr Dorothée Faille ; Pr Nadine Adjzenberg

Laboratoire d'Hématologie ; Inserm UMR-S 1144

CHU Bichat Claude Bernard ; 75877 Paris Cedex 18

dorothee.faille@aphp.fr; Nadine.Adjzenberg@aphp.fr

APHP HEGP :

Pr David Smadja; Dr Nicolas Gendron ; Pr Dominique Helley

Service d'Hématologie Biologique ; Hôpital européen Georges Pompidou, APHP

Paris Cardiovascular Research Centre, Team Endotheliopathy and Hemostasis disorders,

David.smadja@aphp.fr; Nicolas.gendron01@gmail.com; Dominique.helley@aphp.fr

Centres associés ayant donné leur accord de principe :

CHU de Lille, Toulouse, Grenoble, Amiens, Namur (Belgique), Clermont Ferrand, Nantes, Marseille, Lyon, Montpellier, Caen, Bordeaux, Dijon, Orleans, Strasbourg, Athènes (Grèce), Besançon, Rennes, Angers

APHP : Pitié Salpêtrière ; Henri Mondor, Necker, Beaujon

CH : Annecy, Versailles, Eaubonne, Le Mans

Résumé scientifique non confidentiel (qui pourra être diffusé sur le site de la SFTH) (200 mots)

En 2021, lors de la campagne de vaccination contre la COVID-19 avec les vaccins à adénovirus, un nouveau syndrome dénommé VITT (*Vaccin Induce Thrombosis and Thrombocytopenia*) et associant des thrombopénies et des thromboses très sévères à des auto anticorps anti-facteur 4 plaquettaire, a été décrit. Depuis 2021 et bien que ce type de vaccination ne soit plus réalisée, des tableaux cliniques similaires et dénommés « VITT-like syndromes » ont aussi été décrits, principalement associés à des infections virales ou des gammopathies monoclonales. La rareté de ces nouveaux syndromes rend difficile leur caractérisation clinique et biologique et nous proposons donc la mise en place d'un recueil de cas prospectifs au niveau national. Ce projet doit ainsi contribuer à identifier de façon plus précise les situations cliniques associées à ces syndromes, à aider les cliniciens à reconnaître les situations à risque, mais aussi à diagnostiquer précocement les VITT, ce qui contribuera à une amélioration du pronostic des patients atteints. De plus grâce à cette cohorte prospective, nous constituerons une collection biologique qui nous aidera à développer et valider de nouveaux outils diagnostiques spécifiques de ces syndromes.

Projet scientifique

Contexte :

Depuis de nombreuses années, la survenue d'un évènement thrombotique concomitante à l'existence d'une thrombopénie évoque en première intention 4 pathologies ou syndromes : 1/ Le syndrome des antiphospholipides (SAPL), dont le diagnostic repose sur des critères clinico-biologiques bien définis, 2/ Les micro angiopathies thrombotiques (MAT), qui regroupent différentes pathologies caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique, d'une thrombopénie et une défaillance d'organes, 3/ La coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD), syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation rencontrée dans différentes situations cliniques notamment en réanimation et 4/ Les thrombopénies induites par l'héparine (TIH), qui sont dues au développement d'anticorps (Ac) anti-Facteur Plaquettaire 4 (FP4) modifié par l'héparine et sont associées à des complications thrombotiques dans 30 à 50 % des cas.

En 2021, lors de la campagne de vaccination contre la COVID 19 avec les vaccins à vecteur adénovirus (AstraZéneca et Janssen), des auto-anticorps anti-FP4 ont été identifiés à l'origine de thromboses

sévères de localisation atypique associées à une *thrombopénie* (*Greinacher NEJM 2021, Pavord NEJM 2021 et Schultz NEJM 2021*). Ce syndrome, appelé VITT (Vaccin Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia), est extrêmement sévère, avec une mortalité estimée à 20 - 50 % (*Pavord NEJM 2021*).

A ce jour, le diagnostic biologique des thromboses médiées par les anti-FP4 repose sur deux étapes clés : la mise en évidence d'anticorps anti-FP4 à l'aide de tests immunologiques de type ELISA, puis la confirmation de leur pathogénicité à l'aide de tests d'activation plaquettaire, uniquement réalisés dans des centres experts. A ce titre, les laboratoires d'Hémostase de Tours, de Bichat et de l'HEGP sont très largement impliqués dans le diagnostic de ces pathologies en France. Ils utilisent en routine les tests de référence, que sont le SRA (Serotonin Release Assay, Tours et HEGP), et le HIPA (Heparin Induced Platelet Activation, Bichat)

De plus, le laboratoire d'Hémostase de Tours a participé activement aux diagnostics des VITT en France (*Vayne NEJM 2021*) et a mis au point un test immunologique compétitif qui, en utilisant un anticorps monoclonal de VITT (1E12) localement développé, nous permet de différencier chez les patients la présence d'Ac de TIH ou de VITT, qui ont une spécificité distincte (*Vayne JTH 2024*).

Depuis 2022, un tableau proche de celui observé dans les VITT a été décrit chez des enfants ou adultes, en dehors de tout contexte de vaccination contre la COVID-19. Nommé syndrome VITT-like (*Muller RPTH 2025*), ce tableau est caractérisé par :

1/ la présence de complications thrombotiques aiguës ou chroniques (récurrentes) et de localisations variables, souvent atypiques (thrombose veineuse cérébrale, TVC, thromboses splanchniques, thromboses veineuses profondes, TVP, embolies pulmonaires, EP, thromboses veineuses superficielles et syndrome coronarien)

2/ un état d'hypercoagulabilité associé à une très forte augmentation des D-dimères et une majoration de la thrombopénie

3/ la présence d'anticorps anti-FP4 capables d'activer les plaquettes en présence de FP4 mais en l'absence d'héparine.

Questions posées et objectifs

En dehors des cas rapportés dans la littérature et d'une étude rétrospective qui a recherché des cas de syndrome VITT-like sur des collections biologiques de suspicions de TIH et de VITT, il n'existe à ce jour aucun registre prospectif national ni international de ces cas. La méconnaissance de ce nouveau syndrome rend son diagnostic difficile dans la mesure où il est insuffisamment suspecté et sa prise en charge médicale parfois inadaptée. A la différence des autres pathologies thrombotiques habituelles, le traitement de ces patients lorsque le diagnostic étiologique est posé ne repose pas uniquement sur l'administration d'anticoagulant, mais aussi sur l'administration d'immunoglobulines polyvalentes par voie IV (IVIg) afin de bloquer l'activation multicellulaire induite par ces anticorps, voire, dans les cas réfractaires, à des échanges plasmatiques itératifs pour tenter d'éliminer les anticorps pathogènes.

Les facteurs déclenchants de ce syndrome restent peu connus. En effet, des cas associés à une gammapathie monoclonale ont été rapportés, ou bien encore à une infection virale, notamment à adénovirus, mais pour d'autres patients aucune autre pathologie associée ne semble être présente. Lors de la découverte des VITT, les tests commercialisés pour le diagnostic des TIH ont été utilisés pour rechercher ces anticorps. L'équipe de Tours a été la première à mettre en évidence que les tests rapides de diagnostic de TIH n'étaient pas sensibles pour détecter les anticorps de VITT, alors que le test ELISA PVS/PF4 était le plus adapté pour permettre leur dépistage. La spécificité du diagnostic de VITT reposera cependant sur la réalisation d'un test fonctionnel en présence de FP4. Actuellement les laboratoires Werfen développent un test rapide sur automate Acustar, spécifique des anticorps anti-FP4, qui permettrait peut-être un diagnostic plus rapide et spécifique de ce nouveau syndrome (*Linda Schönborn Blood 2023*).

Dans ce contexte nous proposons un projet collaboratif visant à la fois à :

- Identifier de façon plus précise les situations cliniques associées à ce syndrome, afin de sensibiliser les cliniciens, identifier les situations à risque mais aussi les principaux diagnostics différentiels et permettre un diagnostic plus précoce avec une amélioration du pronostic des patients atteints.
- Constituer une collection biologique à partir d'une cohorte prospective de cas positifs de syndromes VITT-like confirmés et de cas négatifs (principaux diagnostics différentiels)
- Développer et valider de nouveaux outils diagnostiques spécifiques nous permettant de réaliser le diagnostic de cette pathologie en ayant une cohorte de patients avec des cas positifs et négatifs

Critères d'inclusion

- Tout patient, enfant ou adulte, sans limite d'âge
- Thrombose(s) atypique(s) de par sa(leur) localisation(s) et/ou sa(leur) sévérité (extensive, multiples ou réfractaire au traitement) associées à une thrombopénie (numération plaquettaire < 150 G/L).

Les thromboses veineuses sont le plus souvent situées au niveau des membres inférieurs. Bien que moins fréquentes, les thromboses veineuses des membres supérieurs, du cerveau, du petit bassin et de l'abdomen ne sont pas exceptionnelles et sont considérées comme étant de localisation atypique. Ces dernières siègent par exemple au niveau de la veine splénique, de la veine mésentérique, de la veine porte, des veines sus hépatiques, de la veine cave inférieure, de la veine rénale ou les cas de thrombophlébite cérébrale.

De plus tout évènement thrombotique associé à une thrombopénie peut être inclus dans cette étude.

Critères exclusion :

- Refus de participation

- Absence de prélèvement biologique ou de renseignement clinique

Afin de limiter le nombre de patients inclus et pour lesquels le diagnostic de VITT like semble peu probable, nous excluons les cas de :

- Diagnostic confirmé de MAT
- Cancer avec chimiothérapie de moins de 3 mois
- Thrombose veineuse splanchnique avec cause cause-régionale identifiée (cirrhose, cancer, etc...)

Recueil des informations cliniques et biologique

Un CRF (eCRF sur REDCap (APHP) ou papier) sera complété par chaque centre au moment de l'inclusion du patient et permettra de recueillir l'ensemble des données cliniques et biologiques nécessaires à l'analyse épidémiologique des cas de syndrome VITT-like.

Le prélèvement sanguin sur citrate sera réalisé lors du soin courant afin de confirmer ou exclure le diagnostic biologique de syndrome VITT -like. Il sera collecté le plus tôt possible à la phase aiguë ou au plus tard dans les 30 jours qui suivent l'évènement. Les fonds de tubes constitueront la collection biologique, qui nous permettra de valider dans la phase de cette étude de nouveaux outils diagnostiques.

Pour l'inclusion des cas, le diagnostic biologique de VITT-like sera basé

- sur une recherche centralisée des anticorps anti-FP4 à l'aide du test ELISA commercialisé PVS/PF4
- sur les résultats d'un test fonctionnel SRA/HIPA réalisé en présence de FP4

Ethique :

Cette étude est de type MR004 et nécessitera une déclaration à la CNIL qui sera réalisée par le CHU de Tours

Les patients devront être informés individuellement de l'étude et la lettre d'information sera rédigée le cas échéant.

Faisabilité de l'étude

Le centre de Tours, porteur de ce projet, a une longue expérience de gestion d'études multicentriques nationales ou internationales comme en témoigne le PHRC national sur la recherche de facteur de risque génétiques de TIH (FRIGTIH) qui a permis l'inclusion de 144 cas de TIH confirmées et plusieurs travaux dont les résultats ont été publiés dans des revues internationales. Les inclusions seront gérées par un ARC du service d'Hématologie-Hémostase. Les centres de Bichat et de l'HEGP sont également des centres ayant une grande expérience du diagnostic de TIH et réalisent les tests de référence (SRA et HIPA).

Les centres de Bichat et de l'HEGP disposent d'une solide expérience dans l'utilisation des bases de données clinico-biologiques par l'utilisation de REDCap, notamment à travers la mise en place par

l'HEGP de l'étude rétrospective RESTI-HOP (n° 2022-03-15, CERAPHP.5), portant sur les suspicions de TIH adressées au centre depuis 2007 et incluant actuellement plus de 420 cas.

Cette étude sera proposée au sein du groupe nouvellement créé au sein de la SFTH et dénommé « TIH et Pathologies associées » afin que le plus grand nombre de centres puisse inclure des patients chez lesquels le diagnostic de VITT like sera confirmée ou exclu. Un grand nombre de centres (n = 27) ont à ce jour donné leur accord de principe.

De façon arbitraire, nous proposons une durée d'inclusion maximale de 3 ans avec un nombre d'inclusion minimum de 100 patients. Une analyse intermédiaire sera réalisée lorsque 50 cas auront été inclus.

Utilisation de la demande de financement (30 000 euros) :

ELISA PVS/PF4 : 2000 euros

ELISA COMPETITIF : 3000 euros

SRA FP4 (seulement sur test ELISA positif) : 10 000 euros

Mise au point et évaluation d'un test ELISA FP4 spécifique dans l'optique de proposer une alternative au test développé par Werfen qui nécessite l'utilisation de l'acustar : 5000 euros

Production anticorps monoclonal 1E12 : 4000 euros

Transfert des échantillons : 2000 euros

Cout de conservation des échantillons : 4000 euros

Résultats attendus

A ce jour cette pathologie mal connue n'est pas recherchée chez les patients ayant une thrombopénie et thromboses non expliquée. Notre étude nous permettra d'évaluer :

- La fréquence des anticorps anti FP4 dans cette population de patient et la proportion de ces Ac capable d'induire une activation plaquettaire en présence de FP4
- L'impact de ces anticorps anti-FP4 sur l'évolution clinique des patients
- Les pathologies associées à ce syndrome ou son caractère idiopathique
- La pertinence ou non d'une recherche systématique des anticorps anti-FP4 anticorps chez les patients répondants aux critères d'inclusions

Perspectives

Une meilleure connaissance de ce nouveau syndrome nous permettra de générer une data base fiable et de définir et connaître les données relatives à sa démographie, aux pathologies sous-jacentes, aux

caractéristiques des thromboses, à son diagnostic, son traitement et à l'évolution des patients atteints.

Au terme de cette étude, nous serons aussi en capacité de rédiger des recommandations via la SFTH sur les critères de suspicion clinique et le diagnostic de ce nouveau syndrome.

La réalisation au cours de ce projet d'une collection biologique, nous permettra de rechercher dans un second temps de nouveaux marqueurs biologiques différents des anticorps anti-PF4.

Références

Greinacher A, Schönborn L, Thiele T. VITT after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. Reply. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23):2204-2205.

Pavord S, Scully M, Hunt BJ, Lester W, Bagot C, Craven B, Rampotas A, Ambler G, Makris M. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *N Engl J Med*. 2021 Oct 28;385(18):1680-1689

Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattør TH, Tjønnfjord GE, Holme PA. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Jun 3;384(22):2124-2130

Vayne C, Rollin J, Gruel Y, Pouplard C, Galinat H, Huet O, Mémier V, Geeraerts T, Marlu R, Pernod G, Mourey G, Fournel A, Cordonnier C, Susen S. PF4 Immunoassays in Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2021 Jul 22;385(4):376-378

Vayne C, Rollin J, Clare R, Daka M, Atsouawe M, Guéry EA, Cauchie P, Cordonnier C, Cuisenier P, De Maistre E, Donnard M, Drillaud N, Faille D, Galinat H, Gouin-Thibault I, Lemoine S, Mourey G, Mullier F, Siguret V, Susen S, Godon A, Nazy I, Gruel Y, Pouplard C. The use of 1E12, a monoclonal anti-platelet factor 4 antibody, to improve the diagnosis of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2024 Aug;22(8):2306-2315.

Müller L, Wang JJ, Dabbiru VAS, Thiele T, Schönborn L. Anti-Platelet factor 4 immunothrombosis-not just heparin and vaccine triggers. *Res Pract Thromb Haemost*. 2025 Mar 12;9(2):102729.

Schönborn L, Esteban O, Wesche J, Dobosz P, Broto M, Puig SR, Fuhrmann J, Torres R, Serra J, Llevadot R, Palicio M, Wang JJ, Gordon TP, Lindhoff-Last E, Hoffmann T, Alberio L, Langer F, Boehme C, Biguzzi E, Grosse L, Endres M, Liman T, Thiele T, Warkentin TE, Greinacher A. Anti-PF4 immunothrombosis without proximate heparin or adenovirus vector vaccine exposure. *Blood*. 2023 Dec 28;142(26):2305-2314.