



**HAL**  
open science

# Validation clinique de la technique HemoIL AcuStar HIT dans le diagnostic de la thrombopénie induite par l'héparine: étude rétrospective de 1300 dossiers

Zeina Marashi

► **To cite this version:**

Zeina Marashi. Validation clinique de la technique HemoIL AcuStar HIT dans le diagnostic de la thrombopénie induite par l'héparine: étude rétrospective de 1300 dossiers. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02990525

**HAL Id: dumas-02990525**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02990525v1>**

Submitted on 5 Nov 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Validation clinique de la technique HemoIL AcuStar HIT  
dans le diagnostic de la thrombopénie induite par l'héparine :  
étude rétrospective de 1300 dossiers.**

## **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 13 Octobre 2020**

**Par Madame Zeina MARASHI épouse SABOUNI**

**Née le 10 janvier 1986 à Alep (SYRIE)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur GUIEU Régis**

**Président**

**Madame le Professeur CAMOIN Laurence**

**Directeur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) GUIDON Catherine**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) SUCHON Pierre**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur GENIN Adrien**

**Assesseur**





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Validation clinique de la technique HemoIL AcuStar HIT  
dans le diagnostic de la thrombopénie induite par l'héparine :  
étude rétrospective de 1300 dossiers.**

## **T H È S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 13 Octobre 2020**

**Par Madame Zeina MARASHI épouse SABOUNI**

**Née le 10 janvier 1986 à Alep (SYRIE)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur GUIEU Régis**

**Président**

**Madame le Professeur CAMOIN Laurence**

**Directeur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) GUIDON Catherine**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) SUCHON Pierre**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur GENIN Adrien**

**Assesseur**



## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	<b>1 - Pr. Georges LEONETTI</b>
<b>Vice-Doyen aux affaires générales</b>	<b>2 - Pr. Patrick DESSI</b>
<b>Vice-Doyen aux professions paramédicales Conseiller</b>	<b>3 - Pr. Philippe BERBIS</b>
	<b>4 - Pr. Patrick VILLANI</b>

### Assesseurs :

<b>aux études à la recherche</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Kathia CHAUMOITRE</b>
<b>à l'unité mixte de formation continue en santé pour le secteur NORD</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Jean-Louis MEGE</b>
<b>Groupements Hospitaliers de territoire aux masters</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Justin MICHEL</b>
	<b>:</b>	<b>Pr. Stéphane BERDAH</b>
	<b>:</b>	<b>Pr. Jean-Noël ARGENSON</b>
	<b>:</b>	<b>Pr. Pascal ADALIAN</b>

### Chargés de mission :

<b>sciences humaines et sociales</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Pierre LE COZ</b>
<b>relations internationales</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Stéphane RANQUE</b>
<b>DU/DIU</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Véronique VITTON</b>
<b>DPC, disciplines médicales &amp; biologiques</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Frédéric CASTINETTI</b>
<b>DPC, disciplines chirurgicales</b>	<b>:</b>	<b>Dr. Thomas GRAILLON</b>

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	----------	------------------------------

### Chargés de mission

<b>PACES – Post-PACES</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Régis GUIEU</b>
<b>DFGSM</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Anne-Laure PELISSIER</b>
<b>DFASM</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Marie-Aleth RICHARD</b>
<b>DFASM</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Marc BARTHET</b>
<b>Préparation aux ECN</b>	<b>:</b>	<b>Dr Aurélie DAUMAS</b>
<b>DES spécialités</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Pierre-Edouard FOURNIER</b>
<b>DES stages hospitaliers</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Benjamin BLONDEL</b>
<b>DES MG</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Christophe BARTOLI</b>
<b>Démographie médicale</b>	<b>:</b>	<b>Dr. Noémie RESSEGUIER</b>
<b>Etudiant</b>	<b>:</b>	<b>Elise DOMINJON</b>

### **ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE**

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

**1er cycle** : **Madame Estelle**  
**2ème cycle** : **BOISSIER Madame**  
**Cécile NINA**

### **ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION**

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

**Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle** : **Madame Béatrice CAORS**  
**Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle** : **Madame Joannie HENRY**  
**Mutualisation des enseignements** : **Madame Géraldine DEPRES**

### **ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES**

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

**Chargée de mission** : **Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES**  
**Chargé de mission** : **Monsieur Christophe ROMAN**

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCES Yves
	ASSADOURIAN Robert		FRANCOIS Georges
	AUFFRAY Jean-Pierre		FUENTES Pierre
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GABRIEL Bernard
	AZORIN Jean-Michel		GALINIER Louis
	BAILLE Yves		GALLAIS Hervé
	BARDOT Jacques		GAMERRE Marc
	BARDOT André		GARCIN Michel
	BERARD Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BERGOIN Maurice		GAUTHIER André
	BERLAND Yvon		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUBE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARPIN Denis		LOUCHET Edmond
	CHARREL Michel		LOUIS René
	CHAUVEL Patrick		LUCIANI Jean-Marie
	CHOUX Maurice		MAGALON Guy
	CIANFARANI François		MAGNAN Jacques
	CLAVERIE Jean-Michel		MALLAN- MANCINI Josette
	CLEMENT Robert		MALMEJAC Claude
	COMBALBERT André		MARANINCHI Dominique
	CONTE-DEVOLX Bernard		MARTIN Claude
	CORRIOL Jacques		MATTEI Jean-François
	COULANGE Christian		MERCIER Claude
	DALMAS Henri		METGE Paul
	DE MICO Philippe		MICHOTEY Georges
	DESSEIN Alain		MILLET Yves
	DELARQUE Alain		MIRANDA François
	DEVIN Robert		MONFORT Gérard
	DEVRED Philippe		MONGES André
	DJIANE Pierre		MONGIN Maurice
	DONNET Vincent		MONTIES Jean-Raoul
	DUCASSOU Jacques		NAZARIAN Serge
	DUFOUR Michel		NICOLI René
	DUMON Henri		
	ENJALBERT Alain		

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean



**EMERITAT****2008**

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

**2009**

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

**2010**

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

**2011**

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

**2012**

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

**2013**

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

**2014**

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**2019**

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François Détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANÇON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERDAH Stéphane	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	MACE Loïc
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHIARONI Jacques	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHINOT Olivier	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
		OVAERT-REGGIO Caroline

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TRIGLIA Jean-Michel
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TROPIANO Patrick
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TSIMARATOS Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	TURRINI Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VALERO René
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VELLY Lionel
PETIT Philippe	SARLES Jacques	VEY Norbert
PHAM Thao	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIQUET Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIRRO Nicolas	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
POINSO François	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
RACCAH Denis	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RAOULT Didier	SIMON Nicolas	XERRI Luc
REGIS Jean	STEIN Andréas	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TAIEB David	
REYNAUD Rachel	THIRION Xavier	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THOMAS Pascal	
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	

---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
 AGHABABIAN Valérie  
 BELIN Pascal  
 CHABANNON Christian  
 CHABRIERE Eric  
 FERON François  
 LE COZ Pierre  
 LEVASSEUR Anthony  
 RANJEVA Jean-Philippe  
 SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE**

GENTILE Gaëtan

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

### **PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)**

LOUIS-BORRIONE Claude

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

AHERFI Sarah	DEVILLIER Raynier	LOOSVELD Marie
ANGELAKIS Emmanouïl ( <i>disponibilité</i> )	DUBOURG Grégory	MAAROUF Adil
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	DUCONSEIL Pauline	MACAGNO Nicolas
BARTHELEMY Pierre	DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André
BEGE Thierry	ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna
BELIARD Sophie	FABRE Alexandre	NGUYEN PHONG Karine
BENYAMINE Audrey	FAURE Alice	NINOVE Laetitia
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	FOLETTI Jean-Marc	NOUGAIREDE Antoine
BERTRAND Baptiste	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BEYER-BERJOT Laura	FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile
BIRNBAUM David	FROMNOT Julien	PESENTI Sébastien
BONINI Francesca	GASTALDI Marguerite	RADULESCO Thomas
BOUCRAUT Joseph	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BOULAMERY Audrey	GIUSIANO Bernard	ROBERT Philippe
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROMANET Pauline
BOUSSEN Salah Michel	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BUFFAT Christophe	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
CAMILLERI Serge	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
CARRON Romain	GUERIN Carole	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
CASSAGNE Carole	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
CERMOLACCE Michel	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
CHAUDET Hervé	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
CHRETIEN Anne-Sophie	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
COZE Carole	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CUNY Thomas	KASPI-PEZZOLI Elise	TOMASINI Pascale
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	L'OLLIVIER Coralie	TOSELLO Barthélémy
DALES Jean-Philippe	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
DAUMAS Aurélie	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
DEGEORGES/VITTE Joëlle	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	VELY Frédéric
DELLIAUX Stéphane	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DESPLAT/JEGO Sophie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSILI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THIERY Didier (nomination au 01/10/2019)

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)  
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
*DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre*  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)  
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
GUERIN Carole (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
*BERNARD Jean-Paul (PU-PH) Retraite au 25/11/2019*  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)  
 BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Héliène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
*BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**IMMUNOLOGIE 4703****HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603****MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)  
 ELDIN Carole (MCU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301****MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303****MEDECINE D'URGENCE 4805**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

*KERBAUL François (PU-PH) détachement*  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

**NEPHROLOGIE 5203**

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) (nomination au 01/10/2019)

BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NUTRITION 4404****NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**NEUROLOGIE 4901****ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)



**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)  
 GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)  
 CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)  
 MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 OVAERT Caroline (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANÇON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802****THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001****UROLOGIE 5204**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

# REMERCIEMENTS

## **A Monsieur le Professeur Régis GUIEU**

Vous avez accepté sans hésiter de présider le jury de cette thèse. Veuillez recevoir, Monsieur le Professeur, l'expression de ma sincère reconnaissance et l'assurance de mon profond respect.

## **Mon directeur de thèse, Madame la Professeur Laurence CAMOIN-JAU**

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Vous m'avez soutenue, guidée tout au long de ce travail et toujours su me redonner la motivation dans les moments difficiles.

Je n'aurai pas assez de place sur ces quelques lignes pour vous exprimer ma plus profonde reconnaissance pour la qualité et quantité de travail que vous avez fournie pour m'aider dans cette thèse. Cela a été un plaisir de travailler avec vous. Je vous remercie.

## **Madame la Professeur Catherine Guidon**

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

## **Monsieur le Docteur Adrien GENIN**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments respectueux.

## **Monsieur le Docteur Pierre Suchon**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse, recevez à cette occasion mes sincères remerciements

## **A Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel MORANGE**

Je vous remercie pour vos précieux conseils et votre bienveillance. Soyez assurée de mon gratitude et de mon profond respect.

## **À L'équipe de laboratoire d'hémostase à TOURS**

Un grand merci pour votre aide qui a contribué à la réalisation de ce travail.

## **À mes nouveaux collègues**

Guenièvre et Océane, j'ai hâte de commencer ma carrière à vos côtés... Nous les trois on fera une équipe de choc !

### **À ma mère**

L'épaule qui m'a toujours soutenue, rassurée, consolée et surtout écoutée dans tous mes « états ». Maman, je ne sais pas comment quelques mots peuvent suffire pour décrire l'amour que j'ai envers toi ou comment je pourrais résumer ton soutien toute ma vie !!

### **À mon père**

Mon exemple, même si tu n'es plus là avec moi physiquement, tu seras toujours avec moi dans mon cœur... tu m'as toujours suivi et porté pas à pas dans toutes ces longues études et as toujours su trouver les mots pour me booster, « ton future est en danger !! », je t'aime papa !

### **A mon amour**

Merci chéri pour tout ce que tu fais pour moi: Ce n'était pas facile ces dernières années !! Mais tu l'as rendu facile en étant toujours là pour moi quoiqu'il arrive, quand je te raconte mes soucis, tu m'écoutes et me remontes le moral. Quand je suis triste et que je perds confiance en moi, tu m'encourages et me pousses à aller de l'avant. Je ne sais pas ce que je ferais sans toi dans ma vie. Merci !

### **A Sally et Hicham**

Mes rayons de soleil, mes deux pépites, merci de m'avoir laissé travailler !! Vos éclats de rire sont si précieux. Je vous aime d'un amour incroyable.

### **À mes supers sœurs et frères**

Mes superhéros « Tammy, Rami, Sima, Husam et Hazem », votre soutien constant et vos encouragements m'ont aidé tout au long de ma vie.

### **À ma grand-mère**

Tu me manques beaucoup, j'espère que tu es fier de moi et j'aurais aimé partager avec toi ce moment final de mon parcours.

### **À mes neveux et nièces**

Nour, Eamon, Layla and Riana... Pour toutes les bêtises et l'affection que l'on partage.

### **À Nicolas**

Mon co-interne préféré ... Écrire cette thèse était beaucoup plus facile avec nos pauses café ! Je te souhaite que le bonheur dans ta vie et dans ta nouvelle aventure à Tours.

### **À tous mes praticiens**

Qui ont su m'apporter leur passion de la biologie, et tous les autres médecins croisés durant mes stages qui ont su me guider et me faire devenir celle que je suis aujourd'hui.

### **À Maryline et Tony**

Merci d'être toujours là pour nous.

**Journal of Thrombosis and Thrombolysis**  
**Clinical Validation of Immunoassay HemosIL® AcuStar HIT-IgG (PF4-H) in the  
diagnosis of Heparin-induced thrombocytopenia**  
--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	
<b>Full Title:</b>	Clinical Validation of Immunoassay HemosIL® AcuStar HIT-IgG (PF4-H) in the diagnosis of Heparin-induced thrombocytopenia
<b>Article Type:</b>	Original Article/Investigation
<b>Keywords:</b>	Heparin induced thrombocytopenia, 4T score, Heparin, Immunoassay, Chemiluminescent.
<b>Corresponding Author:</b>	Laurence Camoin-Jau, PhD, MD IHU Mediterranee Infection Marseille, Provence-Alpes-Côte d'Azu FRANCE
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>	
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	IHU Mediterranee Infection
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>	
<b>First Author:</b>	Zeina Marashi-Sabouni
<b>First Author Secondary Information:</b>	
<b>Order of Authors:</b>	Zeina Marashi-Sabouni
	Caroline Vayne, PhD, MD
	Manal Ibrahim-Kosta, MD
	Catherine Guidon, MD, PhD
	Anderson Loudoun, MD, PhD
	Eve Anne Guery, MD
	Pierre-Emmanuel Morange, MD, PhD
	Laurence Camoin-Jau, PhD, MD
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	
<b>Funding Information:</b>	

# Clinical Validation of Immunoassay HemosIL® AcuStar HIT-IgG (PF4-H) in the diagnosis of Heparin-induced thrombocytopenia

Zeina Marashi-Sabouni<sup>1</sup>, Caroline Vayne<sup>2-3</sup>, Manal Ibrahim-Kosta<sup>1-4</sup>, Catherine Guidon<sup>5</sup>, Anderson Loundou<sup>6</sup>, Eve Anne Guery<sup>2</sup>, Pierre-Emmanuel Morange<sup>1-4</sup>, Laurence Camoin-Jau<sup>1-7</sup>

1. Laboratoire d'Hématologie, La Timone Hospital, APHM, boulevard Jean- Moulin, 13005 Marseille, France.
2. Service d'Hématologie Hémostase, Hôpital Trousseau, CHU de Tours. 37044 Tours, France
3. EA7501 GICC, Université de Tours. Tours, France.
4. Aix Marseille Univ, INSERM, INRAE, C2VN, Marseille, France,
5. Department of Anaesthesiology and Critical Care Medicine, University Hospital Timone, Marseille, France
6. Biostatistic and Public Health Department, La Timone Hospital, Marseille, France
7. Aix Marseille Univ, IRD, APHM, MEPHI, IHU Méditerranée infection, Marseille, France

## Corresponding author

Laurence Camoin-Jau

Service d'Hématologie Biologique

CHU Timone

264 Rue Saint Pierre

13385 Marseille cedex 05, France

**Courriel** : laurence.camoin@ap-hm.fr

**Word counts:** 3464 words

**Key words:** Heparin induced thrombocytopenia, 4T score, Heparin, Immunoassay, Chemiluminescent.

**Abstract:****Introduction:**

Heparin induced thrombocytopenia (HIT) is a life and limb-threatening complication of heparin exposure. The misdiagnosis of the disease can have major consequences on the patients. The objective of this study was to evaluate a diagnostic strategy that combines the 4Ts score, with the result of HemosIL<sup>®</sup> AcuStar HIT-IgG (PF4-H) to confirm the diagnosis of HIT.

**Methods:**

Citrated plasmas from 1300 patients with suspicion of HIT were analyzed with a fully automated quantitative chemiluminescent immunoassay (HemosIL<sup>®</sup> AcuStar HIT-IgG (PF4/H)). If the IgG anti-PF4/H antibodies were positive (cut-off, 1 U/mL), HIT diagnosis was confirmed using functional tests.

**Results:**

In total 1300 samples of consecutive patients were enrolled; 94 (7.2%) gave positive results in HemosIL<sup>®</sup> AcuStar-IgG. HIT was diagnosed in 65 out of these patients corresponding to a prevalence of 5%. Using ROC curve analysis, patients were divided into three groups according to their titer of antibodies.

Higher values of the IgG (PF4-H) were associated with increased probability of HIT, and the diagnostic specificity was greatly increased by using the combination of a 4Ts score > 3 and a positive titer  $\geq 3.25$  U/mL. Importantly, the diagnostic specificity is 100% when the titer is > 12.40 U/mL.

**Conclusion:**

We demonstrated that higher values of Anti PF4/H Antibodies were associated with a high probability of having HIT. A titer of HemosIL<sup>®</sup> IgG (PF4-H) > 12.40 U/mL has a specificity of 100% which should no require a functional test to confirm the diagnosis of HIT.

## **Abbreviations**

ECC : extracorporeal circulation  
ECMO : extracorporeal membrane oxygenation;  
HIT : heparin induced thrombocytopenia  
UFH : unfractionated heparin  
LMWH : low molecular weight heparin  
PF4 : platelet factor 4

## Highlights

- Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a severe drug reaction associating the drop of platelet's count with a high risk of thrombosis, caused by platelet-activating antibodies against Platelet Factor 4 (PF4) / heparin (H) complexes.
- Many immunoassays commercially are available with a large heterogeneity of positive predictive value and negative predictive value.
- The AcuStar IgG anti PF4/H is a rapid chemiluminescent immunoassay allowing detection of Anti PF4/H antibodies in less than one hour.
- Higher values of the HemosIL<sup>®</sup> AcuStar HIT-IgG (PF4-H) were associated with increased probability of HIT, and the diagnostic specificity was greatly increased by using the combination of the 4Ts score.



## **Introduction**

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a severe, sometimes fatal drug reaction associating the drop of platelet's count with a high risk of thrombosis, caused by platelet-activating antibodies against Platelet Factor 4 (PF4) / heparin (H) complexes (1-2). HIT is a clinical pathological disorder where the prognosis depends on the early recognition of HIT and stopping the heparin as soon as suspected (3). It is a paradoxical disease, while the anticoagulant is administered to prevent thrombosis, yet the major clinical event is an increased risk of thrombosis. The diagnosis is based on both clinical assessment (the 4Ts score or The HIT Expert Probability (HEP) (2) (4) and the demonstration *in vitro* of the presence of platelet factor 4 (PF4) / heparin (H) antibodies with a positive functional activity. Misdiagnosis of HIT can be fatal and false positive HIT diagnosis can have serious clinical and financial implications such as the use of direct thrombin inhibitors (DITs) which in turn may result in higher hemorrhagic risk and wasted drug cost.

Since no single laboratory test is available with 100% sensitivity and specificity, the results of the laboratory tests should always be interpreted with the clinical context. Many immunoassays commercially are available. More recently, the AcuStar IgG anti PF4/H, a rapid chemiluminescent immunoassay, allowing detection of Anti PF4/H antibodies in less than one hour has been developed. These different tests have a heterogeneity of positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) (5-6). The specificity and PPV of immunological assays are usually lower in comparison to the functional assays as they also detect non pathogenic antibodies (1) (3). According to recommendations, functional assays are necessary to confirm HIT diagnosis and have acceptable sensitivity and specificity for HIT. The serotonin release assay is considered as the gold standard with high sensitivity and specificity while platelet aggregometry has poor sensitivity but rather good specificity (7-8). Unfortunately, these functional assays are not immediately available. However, immunoassays with better specificity are needed in order to minimize the switch to non-heparinic anticoagulation, as these are more difficult to manage and much more expensive. (9-10). Regarding available ELISA tests, several algorithms regarding the strength of optical density (OD) and the probability of HIT (11-13), have been proposed. There is a limited data in the literature regarding the interpretation of chemiluminescent immunoassay results.

The aim of this work is to assess a diagnostic strategy that combines the 4Ts score, with the result of HemosIL<sup>®</sup> AcuStar HIT-IgG (PF4-H) to confirm the diagnosis of Heparin-induced thrombocytopenia.

## **Materials and methods**

### **Study design**

This monocentric retrospective study was carried out in the "Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille- La Timone", between October 2016 and the end of October 2019 and concerned all the hospitalized patients with clinical suspicion of HIT and all the external demands. All patients included were treated with unfractionated heparin (UFH) and /or low-molecular-weight heparin (LMWH). In this study and as the American Society of Hematologica 2018 (14) recommends, patients who received a combination of UFH and LMWH, were considered to belong to the UFH group (14). The exclusion criteria included unjustified requests because of no

anticoagulant administered, or the use of anticoagulants non associated with a risk of HIT as fondaparinux or danaparoid sodium (Fig 1 supp).

All clinical history information and heparin therapy were carefully recorded for each patient using the hospital data base. The probability of pre-test HIT (low, intermediate or high) was estimated using the 4Ts score (14-16). The medical history of each patient was extensively analyzed. The 4Ts score were independently assessed by two experienced investigators (LCJ and CG), unaware of the results of the laboratory assays. Drugs associated with thrombocytopenia were defined according to Arepally et al (1) (15). 30 patients had no 4Ts score evaluation (external demands).

“Confirmed HIT” patients were defined as patients whose plasma sample tested positive in both AcuStar IgG anti PF4/H and a functional assay (SRA or a platelet aggregation assay). Patients are also considered positive when their clinical course and platelet count were considered consistent with HIT, either by thorough investigation (4Ts score  $\geq 4$  points) or by upon case review in rare cases with low score ( $\leq 3$ ). All other patients were classified as “HIT negative”.

#### **Immunoassay HemosIL<sup>®</sup> AcuStar HIT-IgG (PF4-H)**

Blood samples were collected into 3.2% sodium citrate. After centrifugation, plasma samples were frozen at -80°C until further testing. All the citrated plasmas were analyzed with fully automated quantitative chemiluminescent immunoassay (HemosIL<sup>®</sup> AcuStar HIT-IgG (PF4-H) per manufacturer’s instructions (6). All patients, even with a low 4Ts score were tested. The manufacturer suggests that results equal or higher than 1.00 U/mL indicate the presence of HIT antibodies (PF4/H+ Ab) (6). Accordingly, when an antibody titer over or equal to 1 U/mL (fixed by the manufacturer), a functional confirmation (assay platelet aggregation test and, or serotonin-release assay [SRA]) were performed (14).

#### **Heparin-induced Light Transmission Aggregation (LTA)**

Heparin-induced light transmission aggregation (LTA) was performed on plasma with suspected heparin responsible for thrombocytopenia, according to Minet et al, (17), using Aggregometer APACT 4004 Labitec (Labor BioMedical Technologies GmbH, Ahrensburg, Germany). Plasma rich-platelets (PRP) of four healthy donors were prepared and were tested in parallel. PRP of each donor was incubated with diseased plasma in the presence of low concentration of heparin (1 IU/mL). If this test was positive, the same technique was performed with 0.9% NaCl instead of heparin. If the second test was also positive, this was interpreted as a non-specific reaction and the heparin was not responsible of the aggregation. However, if the test with the NaCl was negative, the PRP was incubated with diseased plasma in the presence of high concentration of heparin (100 IU/mL). The endpoint used for our study was the percentage of aggregation. The result was considered positive when complete (non reversible) platelet aggregation, performed with two different healthy donors, occurred with intensity greater than 20% in the presence of low heparin concentration and was inhibited by the high concentration of UFH (18).

## Serotonin release assays

**Conventional SRA** was performed as previously described (19) with minor modifications. Platelets from healthy donors were selected per their good responsiveness to known HIT plasma samples, and labelled with  $^{14}\text{C}$ -serotonin ( $^{14}\text{C}$ -5HT, Perkin Elmer, Villebon-sur-Yvette, France) for 45 min at  $37^\circ\text{C}$  (14.8 kBq/ml PRP). After washing, 75  $\mu\text{l}$  of labelled platelets suspended at  $300 \times 10^9/\text{L}$  in Tyrode buffer with 3 mmol/l calcium were incubated for 1 hour at room temperature with 20  $\mu\text{l}$  tested sample and 5  $\mu\text{l}$  unfractionated heparin at 0, 0.1, 0.5 or 10 IU/ml (final concentrations). The release reaction was terminated with PBS-EDTA (0.1 mol/l) and platelets were then centrifuged. The radioactivity in the supernatants was then counted by Liquid Scintillation Counting (LSC; Perkin Elmer) and expressed as percentage release of serotonin (%) by comparison with the total radioactivity in the platelet preparation.

**PF4-SRA** was performed as previously described (20) with addition of 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  of exogenous human PF4 (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France) pre-incubated for 10 minutes with platelets before testing. Regardless of the assay performed (conventional SRA or PF4-SRA), the test result was considered positive with a release of  $^{14}\text{C}$ -serotonin  $\geq 20\%$  measured at 0, 0.1 or 0.5 IU/ml of heparin, and complete inhibition at 10 IU/ml ( $^{14}\text{C}$ -serotonin  $< 20\%$  or  $\geq 50\%$  inhibition).

## Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 20.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Data are expressed as mean  $\pm$  the standard deviation or median with interquartile range. Two groups were compared using the Chi square or Fisher's exact test for categorical characteristics, and using the student t-test or Mann-Whitney U test for continuous ones, as appropriate. To compare more than two independent samples, the analysis of variance (ANOVA) were used or the non-parametric Kruskal-Wallis test. The cut-off points were calculated by selecting the point on the ROC curve that maximized both sensitivity (Se) and specificity (Sp). Negative predictive value (NPV), positive predictive value (PPV), and accuracy were provided with their 95% confidence intervals. A two-sided  $p$  value of less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

### 1. Demographic data

Characteristics of the study population are presented in Table 1. A total of 1300 patients, were included in this study. Among them 766 (58.9%) were men. The mean age was 64.8 years. 59.2% of patients received UFH and 40% LMWH. For both treatments, two thirds of the patients were hospitalized in medical departments. 10 patients (0.8%) the type of heparin administrated was not known (lack of information transmitted from external hospitals).

725 (55.8%) of all patients have a low score ( $\leq 3$ ), 506 (38.9%) an intermediate score (4-5) and 39 (3%) of patients a high score (6-8).

The mean 4Ts score was  $3.2 \pm 1.47$ , the mean duration of the heparin treatment was 11.54 days and 82 patients had a thrombotic event (6.3%).

## 2. Results of immunoassay HemosIL® AcuStar HIT-IgG (PF4-H)

The AcuStar assays with the insert cut-off of 1.0 U/mL were negative in 1206 of 1300 patients (92.8%) and positive in 94 patients (7.2%) (Table 1).

The negative patients were mainly treated by LMWH and had an increased prevalence of active cancer ( $p=0.02$ ). Only 15 patients had a high 4Ts score (Figure 2). Among these 15 patients, 12 (80%) had presented thrombotic events and 12 (80%) were under UFH.

The positive patients were mainly treated with UFH 84% vs 15.9% for LMWH treatment ( $p<0.001$ ). Among them, 59.5% were treated for medical indications. Positive patients more often underwent Extracorporeal Circulation (ECC) and hemodialysis ( $p<0.001$ ). 17 patients had a low 4Ts score with 12 patients treated by UFH (70.6%), 7 underwent ECC (41.2%) and 10 (58.8%) had evidence of infection.

There were no significant differences in terms of Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), infection or positive blood culture between the two groups. As expected, Intermediate and high 4Ts score were significantly more common in patients with positive anti PF4/H antibodies ( $p<0.001$ ) (Table 1) (Figure 1).

## 3. Confirmation of HIT Diagnosis

Functional tests were performed only on patients with PF4/H positive immunoassays ( $n=94$ ).

“HIT Confirmed” patients were defined as patients whose plasma was tested positive with AcuStar IgG anti PF4/H and/or a functional assay (SRA or an aggregation assay) together with clinical profiles consistent with a true HIT.

All the 94 positive immunoassay patients were tested with an aggregation assay except for 3 patients (96.8%). When LTA results were positive, patients were considered HIT positive and a SRA assay was not performed ( $n=28$ , 29.8%). Therefore, 63 samples were tested with SRA (67%), 34 patients were SRA positive (36.2%) and 29 (30.8%) were SRA negative. The three patients who had not had any functional test (external demands with no sufficient plasma) were clinically diagnosed (3.2%). The diagnosis of HIT was confirmed in 65 (69.1%).

For both negative and positive HIT groups, the UFH was more often used than LMWH ( $p<0.001$ ), but no significant difference can be detected in terms of heparin's indication. Regarding the 4Ts score, when HIT tested negative, 48.2% patients had a low score ( $\leq 3$ ). By opposite, in positive HIT group, only 4.6% patients had a low score ( $p<0.001$ ). No significant difference was observed in case of an intermediate score. Significantly more patients ( $n=23$ ) with high score were in the HIT positive group (35.4%) with 1 being in the negative HIT group (3.5%), ( $p<0.001$ ). Hemodialysis was more common in HIT negative patients ( $p=0.043$ ) which indicates the effect of this situation in testing false positive Anti PF4/H antibodies. No significant difference in infection rates was observed ( $p=0.179$ ) (Table 2).

The mean value ( $\pm$ SD) of Anti PF4/H antibodies in negative HIT group was  $3.67 \pm 3.41$  with extreme values between [1.07 – 12.38], while in positive HIT group was  $23.9 \pm 39.7$  [1.2 – 240]. ( $p<0.001$ ).

## 4. Performance of 4Ts score:

Among 1300 study participants, 30 patients had no 4Ts score evaluation (external demands). HIT was confirmed in 3 out of 725 with a low 4Ts score (0.4%), 39 of 506 with an intermediate 4Ts score (7.7%), and 23 of 39 with

a high 4Ts score (58.9%). The best calculated sensitivity and specificity for 4Ts score was observed with score > 3, the sensitivity was 95.08 (CI: 86.3 – 99.0%) and specificity was 50.00% (CI: 30.6 – 69.4%).

### **5. Performance of HemosIL® AcuStar Anti PF4/H:**

According to HIT confirmed diagnosis, we determined the optimal thresholds for AcuStar HIT-IgG (PF4-H), using ROC curve analyses. At the optimal cut-off 3.25 U/mL, we noted that the sensitivity was 83.61 (CI: 71.9 – 91.8%) and specificity was 67.86 (CI: 47.6 – 84.1%). Another threshold of 12.40 U/mL was evaluated. The sensitivity was 40.98 (CI: 28.6-54.3%) and specificity was 100.00 (CI: 87.7 – 100.0%).

Based on the work provided by Warkentin et al (21) where results were classified as negative (0.00 - 0.99 U/mL), weak positive (1.00 - 4.99 U/mL), positive (5.00 - 19.99 U/mL) and strong positive ( $\geq$  20.00 U/mL). The same approach was done with our thresholds using ROC curve analysis. Overall, we divided our patients with confirmed HIT diagnosis into three subgroups, according to anti PF4/H Ab titer: weak positive titer (1- 3.24 U/mL), positive titer (3.25 - 12.40 U/mL) and strong positive titer (> 12.40 U/mL) (Fig 2). For all the three subgroups, UFH was more often used. Whatever the value of anti PF4/H Ab was, no difference was detected between the three subgroups with respect to type of heparin and indication of treatment. Generally, more than 50% of all subgroups had an intermediate score. Significantly hemodialysis and infection were more prevalent in the weak positive titer compared to higher titers (Table 1 supp).

HIT diagnosis was confirmed in all patients with strong positive titer (>12.40 U/mL) (n=26, 27.6% of our 94 positive antibodies), likewise we had less false positive HIT diagnosis in patients with weak positive titer (1- 3.24 U/mL) (n= 18, 62% of total weak positive titer and 19.1% of all positive anti PF4/H Ab patients).

### **6. Performance of HemosIL® AcuStar Anti PF4/H and score 4Ts combined:**

Using the threshold of 3.25 U/mL found in our study combined with a 4Ts score > 3, the sensitivity was 78.46% (95% CI: 67.03 - 86.71) and specificity 75.86% (95% CI: 57.89 - 87.78%), VPP was 87.93% (95% CI: 77.12 - 94.03%) and VPN was 61.11% (95% CI: 44.86 - 75.22%).

### **Discussion:**

Higher values of the HemosIL® AcuStar HIT-IgG (PF4-H) were associated with increased probability of HIT, and the diagnostic specificity was greatly increased by using the combination of the 4Ts score > 3 and a positive titer  $\geq$  3.25 U/mL, (sensitivity = 78.46% and specificity = 75.86%). A strong positive titer (>12.40 U/mL) confirmed the diagnosis of HIT in our study (with a specificity of 100%).

Our study was performed on a tertiary hospital and all patients suggestive of HIT were consecutively included. Among the 1300 consecutive patients enrolled, 94 patients (7.2%) were positive with Immunoassay HemosIL® AcuStar HIT-IgG (PF4-H), ( $\geq$ 1 U/mL), which is lower compared to the enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) with comparable populations (approximately 15%) (22-23).

The clinical characteristics of our studied population are as expected regarding our recruitment (3) (24-25). Patients with positive titers of PF4/H Antibodies were mainly treated with UFH compared to LMWH treatment (84% vs 15.9% respectively,  $p < 0.001$ ) and significantly more patients underwent ECC and hemodialysis ( $p < 0.001$ ), whereas in the negative group more patients had active cancer ( $p = 0.02$ ). There were no significant differences in terms of ECMO, infection or positive blood culture between the two groups.

Respecting ASH guidelines, functional test was performed only in patients with positive PF4/ Heparin Ab. Serotonin-release assay and/or PAT were performed for 96.8% of positive antibodies' patients (no plasma was available for 3 patients). SRA is considered to be the current gold standard (26), but has certain limitations regarding its complexity and accessibility. LTA, despite its low sensitivity has a 100% specificity (7-8). Thus, in our study, a positive aggregation assay LTA is considered as a positive HIT without the need to perform a SRA assay. Using the threshold of AcuStar HIT-IgG (PF4-H) at 1 U/ml, the incidence of HIT- confirmed patients in our study (based on a positive functional test or clinical assessment) was 5% (65 of 1300), which is consistent with findings observed in patients treated with heparin and suspected of HIT, where HIT ranges from 0.1% to 5.0% (27-31).

As proposed by Warkentin et al (21), our population was divided according to the titer of anti-PF4/heparin Ab, and we fixed three cut-offs using ROC curve analyses (1-3.24 U/mL, 3.25-12.40 U/mL and  $> 12.40$  U/mL). All patients with a strong positive titer ( $> 12.40$  U/mL) had a confirmed HIT. Our threshold was lower than the threshold fixed by Warkentin et al, ( $\geq 20$  U/mL). Interestingly, we have more real negative HIT patients (62%) with weak positive titer (1- 3.24 U/mL) than Warkentin (21). Then, the same analysis was performed but this time using the 3 cut-offs proposed by Warkentin (21) (1 - 4.99 U/mL, 5 - 19.99 U/mL and  $\geq 20.00$  U/mL). In the first subgroup 50% of our patients were negative HIT. Therefore, by using our cut-offs, we might increase the probability of excluding HIT in patients with low value of anti-PF4/H antibodies ( $< 3.24$  U/mL). Moreover, our data allowed confirmation of HIT in specimens with a cut-off of anti-PF4/H antibodies at 12.4, which is lower than the value proposed by Warkentin ( $\geq 20.00$  U/mL), since we did not find any negative patients in this group. Similarly, the probability of a positive HIT increases with the titer of anti-PF4/heparin Ab as previously described with Elisa assay (11) (32).

The ASH guideline 2018 recommends against HIT laboratory testing (strong recommendation) in case of suspected HIT and a low probability 4Ts score. Several assessment studies evaluated the diagnostic accuracy of the 4Ts score (33-35) (4) and a meta-analysis implied a high NPV (99.8%; 95% CI: 97-100%) (14). In our study 3 out of 725 patients with a low (0-3) 4Ts score (0.4 %) were diagnosed with HIT (based on a positive SRA). These cases were carefully re calculated by an expert hematologist and all three were validated as low score. Thus, the NPV for the 4Ts score in our study was lower, at 94.31% (95% CI: 92.8-95.5%). Various studies have shown a minimal sensitivity than described in the aforementioned meta-analysis (14), (sensitivity 81.3%; 95% CI: 67.7, 94.8%; specificity 63.8%; 95% CI: 59.6-68.0%) (36). Consequently, and due to difficulties in calculating the 4Ts score in clinical practice, some authors have come to the conclusion that a low 4T's score ( $\leq 3$ ) alone is inadequate to exclude HIT in clinical practice (37-38). This is consistent with our results. 15 patients had a high 4Ts score with negative anti PF4/H antibodies. Functional tests were undertaken for all of them and were all considered negative. These results reveal the difficulties in performing 4Ts score in

patients with complex medical history and is consistent with the findings of Cuker et al (14) and Pischco et al (39).

Interestingly, when combining the 4Ts score and the titer of Anti PF4/heparin Ab, we observed a significant increase of specificity and sensitivity compared to 4T score alone or immunoassay alone. This underlined the complexity to confirm a HIT diagnosis notably in patients admitted in UCI. We were unable to perform functional assays in all patients. However, in our population, the performance of this combination was inferior to these described by Warkentin (21). We might explain this discrepancy by the high prevalence of patients admitted in ICU in our cohort (26.5%).

Our findings above suggest that neither the 4Ts score alone, nor the laboratory assays can correctly diagnose HIT, so in order to avoid the risk of misdiagnosis of HIT we propose a diagnostic algorithm that can help improve the diagnostic accuracy of HIT. (Fig 3).

#### **Limitations:**

We are aware that our study has several limitations. First, it is a retrospective study and clinical information and few biological results were not always available but we tried to overcome this obstacle by affecting an extensive research for every case. Second, patients with negative antibodies ( $<1$  U/mL) were not tested with a functional test, based on data published by Legnani et al. (6) explaining the high sensitivity and negative predictive values at 100% of the HemosIL<sup>®</sup> AcuStar.

Third, we could not perform the functional assay to confirm the presence of HIT in 3 patients with positive Anti PF4/H Antibodies, because there was no remaining plasma available, but these patients were studied carefully and we were able to classify them considering their clinical course.

#### **Conclusion:**

There is a significant correlation between higher values of Anti PF4/H Antibodies and the probability of having HIT. The diagnostic specificity was greatly increased by using the combination between the 4Ts score  $> 3$  and a positive Anti PF4/H Ab titer  $\geq 3.25$  U/mL.

A titer of HemosIL<sup>®</sup> AcuStar HIT-IgG (PF4-H)  $> 12.40$  U/mL have a specificity of 100%, and thus, a combination of clinical evaluation and laboratory testing will best ensure the accuracy of diagnosis of HIT.

**Acknowledgment:**

We would like to show our gratitude to our laboratory technicians in La Timone Hospital for assistance with HemosIL<sup>®</sup> AcuStar HIT-IgG (PF4-H).

The authors would like to thank Pr Claire Pouplard for her help and critical reading.

**Conflict of interest:** none declared.

**Author contributions:**

Z M-S, C V, M I-K and EA G: substantial contribution to carrying out experiments, Z M-S, C V, P-EM and LC-J : substantial contribution to result analysis, A L : statistical analysis, Z M-S, CV, P-E M and L C-J substantial contribution to manuscript writing.

**Funding:** Not concerned



## Figure legends

**Figure 1:** Titer of anti-PF4/ heparin Ab according to Score 4Ts value in the global population.

**Figure 2:** Diagnosis of HIT according to the titer of anti PF4/H Antibodies:

Patients were divided into three subgroups, according to anti PF4/H Ab titer: weak positive titer (1- 3.24 U/mL), positive titer (3.25 - 12.40 U/mL) and strong positive titer (> 12.40 U/mL). Negative HIT (White plot), Positive HIT (Black plot).

HIT diagnosis was confirmed in all patients with strong positive titer (>12.40 U/mL) (n=26, 27.6% of our 94 positive antibodies), likewise we had less false positive HIT diagnosis in patients with weak positive titer (1- 3.24 U/mL) (n= 18, 62% of total weak positive titer and 19.1% of all positive anti PF4/H Ab patients).

### Supplementary figures:

**Figure 1 supp:** Flow Chart

**Figure 2 supp:** Suggested diagnostic algorithm for diagnosis of HIT using using Acustar Hemosil® anti-PF4/H

## Table legends

**Table 1:** Clinical Demographic Data

**Table 2:** Characteristics of positive HIT patients versus negative HIT patients

**Table 3:** Characteristics of patients according to three groups of titers of anti-PF4/H

## Bibliography

1. Arepally GM (2017) Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 129:2864-72.
2. Cuker A (2014). Clinical and laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: an integrated approach. *Semin Thromb Hemost*. 40:106-14.
3. Cuker A. (2011). Heparin-induced thrombocytopenia: present and future. *J Thromb Thrombolysis*.;31:353-66. doi: 10.1007/s11239-011-0569-6
4. Cuker A, Arepally G, Crowther MA, Rice L, Datko F, Hook K, et al (2010). The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost* 8:2642-50.
5. Althaus K, Hron G, Strobel U, Abbate R, Rogolino A, Davidson S, et al (2013). Evaluation of automated immunoassays in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 131:e85-90.
6. Legnani C, Cini M, Pili C, Boggian O, Frascaro M, Palareti G (2010). Evaluation of a new automated panel of assays for the detection of anti-PF4/heparin antibodies in patients suspected of having heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 104:402-9.
7. Brodard J, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Nagler M (2020). Accuracy of heparin-induced platelet aggregation test for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res*. 185:27-30.
8. Chong BH, Burgess J, Ismail F (1993). The clinical usefulness of the platelet aggregation test for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 69:344-50.
9. Marler J, Unzaga J, Stelts S, Oliphant CS (2015). Consequences of treating false positive heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis*.;40 :512-4. doi: 10.1007/s11239-015-1236-0
10. Cronin RE, Reilly RF (2010). Unfractionated heparin for hemodialysis: still the best option. *Semin Dial*. 23:510-5.
11. Zheng G, Streiff MB, Allison D, Takemoto CM, Salimian K, Morris P, et al. (2018) A novel diagnostic algorithm for heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol*. doi: 10.1111/ijlh.12853.
12. Zwicker JI, Uhl L, Huang W-Y, Shaz BH, Bauer KA (2004). Thrombosis and ELISA optical density values in hospitalized patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2:2133-7.
13. Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC, Sigouin CS, Kelton JG (2008). Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. *J Thromb Haemost* 6:1304-12.
14. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE (2012). Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 120:4160-7.
15. Greinacher A, Althaus K, Krauel K, Selleng S (2010). Heparin-induced thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 30:178, 20-8.
16. Thomas T, Fuentes A, Xu Q, Donahue K (2019). Evaluation of heparin induced thrombocytopenia using probability scores in a mechanical circulatory support population. *J Thromb Thrombolysis* 48:134-40.
17. Minet V, Dogné J-M, Mullier F (2017). Functional Assays in the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Molecules* 22:617.
18. Prechel M, Walenga JM (2012). Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Semin Thromb Hemost*.; 38:483-96.
19. Sheridan D, Carter C, Kelton JG.(1986) A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 67:27-30.
20. Vayne C, Guery E-A, Kizlik-Masson C, Rollin J, Bauters A, Gruel Y, et al (2017). Beneficial effect of exogenous platelet factor 4 for detecting pathogenic heparin-induced thrombocytopenia antibodies. *Br J Haematol*.179: 811-9.
21. Warkentin TE, Sheppard J-AI, Linkins L-A, Arnold DM, Nazy I (2018). High sensitivity and specificity of an automated IgG-specific chemiluminescence immunoassay for diagnosis of HIT. *Blood*. 132:1345-9.
22. Bakchoul T, Giptner A, Najaoui A, Bein G, Santoso S, Sachs UJH (2009). Prospective evaluation of PF4/heparin immunoassays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. ;7:1260-5.
23. Juhl D, Eichler P, Lubenow N, Strobel U, Wessel A, Greinacher A (2006). Incidence and clinical significance of anti-PF4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA class in 755 consecutive patient samples referred for diagnostic testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 76:420-6.
24. Pierce W, Mazur J, Greenberg C, Mueller J, Foster J, Lazarchick J. Evaluation of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) laboratory testing and the 4Ts scoring system in the intensive care unit (2013). *Ann Clin Lab Sci*. 43:429-35.
25. Chong BH, Chong JJH. Heparin-induced thrombocytopenia (2004). *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2:547-59.
26. Warkentin TE, Arnold DM, Nazi I, Kelton JG (2015). The platelet serotonin-release assay. *Am J Hematol*.;90 :564-72.
27. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-

- molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis (2005). *Blood.*;106:2710-5.
28. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia (2010). *Annu Rev Med.* 61:77-90.
  29. Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia (2000). *Blood*; 96:1703-8.
  30. Pishko AM, Cuker A. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Cardiac Surgery Patients (2017). *Semin Thromb Hemost.*; 43:691-8.
  31. 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 (1999). *Circulation.* 99:2530-6.
  32. Pearson M-A, Nadeau C, Blais N. Correlation of ELISA optical density with clinical diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: a retrospective study of 104 patients with positive anti-PF4/heparin ELISA (2014). *Clin Appl Thromb.*;20:349-54.
  33. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings (2006). *J Thromb Haemost* ; 4:759-65.
  34. Lillo-Le Louët A, Boutouyrie P, Alhenc-Gelas M, Le Beller C, Gautier I, Aiach M, et al (2004). Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost*; 2:1882-8.
  35. Crowther MA, Cook DJ, Albert M, Williamson D, Meade M, Granton J, et al (2010). The 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care.*; 25:287-93.
  36. Linkins L-A, Bates SM, Lee AYY, Heddle NM, Wang G, Warkentin TE (2015). Combination of 4Ts score and PF4/H-PaGIA for diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: prospective cohort study. *Blood.* 2015; 126:597-603.
  37. Nellen V, Sulzer I, Barizzi G, Lämmle B, Alberio L (2012). Rapid exclusion or confirmation of heparin-induced thrombocytopenia: a single-center experience with 1,291 patients. *Haematologica.*;97:89-97.
  38. Favaloro EJ (2015). Toward improved diagnosis of HIT. *Blood.*;126:563-4.
  39. Pishko AM, Fardin S, Lefler DS, Paydary K, Vega R, Arepally GM, et al (2018). Prospective comparison of the HEP score and 4Ts score for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* ;3155-62.

Table 1: Clinical Demographic Data

	<b>Patients included</b>	<b>Anti PF4/H Ab(+)</b>	<b>Anti PF4/H Ab(-)</b>	<b>P value</b>
<b>n</b>	1300	94	1206	
Age (years, mean ± SD)	64.8 ± 17. 6	66 ± 17. 1	64.7 ± 17.7	0.494
Gender, Male (%)	766 (58.9)	55 (58.5)	711 (59)	0.933
<b>Heparin administrated</b>				
<b>UFH (n,%)</b>	769 (59.2)	79 (84)	690 (57.2)	0.034
Medical patients (n,%)	526 (68.4)	50 (63.3)	479 (69.4)	0.153
Surgical patients (n,%)	227 (29.5)	29 (36.7)	195 (28.2)	
<b>LMWH (n,%)</b>	521 (40.1)	15 (15.9)	506 (41.9)	<0.001
Medical patients (n,%)	395 (75.8)	5 (33.3)	389 (76.8)	<0.001
Surgical patients (n,%)	110 (21.1)	9 (66.6)	102 (20.2)	
Cardiac surgery (ECC) (n,%)	132 (10.2)	20 (21.3)	112 (9.3)	<0.001
Hemodialysis (n,%)	141 (10.8)	23 (24.4)	118 (9.8)	<0.001
Infection (n,%)	569 (43.7)	39 (41.5)	530 (43.9)	0.603
Positive Blood Culture (n,%)	192 (14.7)	15 (16)	178 (14.7)	0.790
Staphylococcus aureus infection (n,%)	43 (3.3)	4 (4.3)	39 (3.2)	0.546
ECMO (n,%)	90 (6.9)	9 (9.6)	81 (6.7)	0.265
Active cancer (n,%)	223 (17.2)	8 (8.5)	215 (17.8)	0.020
Thrombocytopenic drugs (n,%)	905 (69.6)	61 (64.9)	844 (69.9)	0.149
<b>4Ts score (n,%)</b>				
Low risk (≤3)	725 (55.8)	17 (18)	708 (58.7)	
Intermediate risk (4-5)	506 (38.9)	53 (56.4)	453 (37.6)	<0.001
High risk (6-8)	39 (3)	24 (25.5)	15 (1.2)	
Duration of heparino-therapy (days)	11.5 [1-316]	11.16 [2-45]	11.59 [1-316]	0.713
Discontinuation of Heparin (n,%) *	670 (51.5)	79 (84)	591 (49)	<0.001
Thrombosis (n,%)	82 (6.3)	19 (20.2)	63 (5.2)	<0.001

Anti PF4/H Ab : Anti PF4/Heparin Antibodies; UFH : UnFractionated heparin; LMWH : Low molecular weight heparin; ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation; ECC: Extracorporeal circulation.\* Discontinuation of heparin: heparin was stopped before establishing the diagnosis.

Table 1 supp : Characteristics of patients according to three groups of titers of anti-PF4/H

		Anti PF4/H Ab			P VALUE	
		All +	Titer: 1-3.24 U/mL	Titer: 3.25-12.40 U/mL		Titer: >12.40 U/mL
<i>n</i> , %		94	29 (30.8)	39 (41.5)	26 (27.7)	
Age, years ( <i>n</i> ± SD)		66 ± 17.1	61.8 ± 19.8	66.6 ± 15.9	69.9 ± 14.9	0.211
Male ( <i>n</i> , %)		55 (58.5)	15 (51.7)	26 (66.6)	14 (53.8)	0.396
UFH	All	79 (84)	22 (75.8)	36 (92.3)	21 (80.7)	
<i>(n</i> , %)	Medical	47 (59.5)	13 (59)	20 (55.6)	14 (66.6)	0.711
	Surgical	32 (40.5)	9 (40.9)	16 (44.4)	7 (33.3)	
LMWH	All	15 (15.9)	7 (24.1)	3 (7.7)	5 (19.2)	
<i>(n</i> , %)	Medical	6 (42.9)	3 (42.9)	1 (33.3)	2 (40)	0.999
	Surgical	8 (57.1)	4 (57.1)	1 (33.3)	3 (60)	
Score 4Ts ( <i>n</i> , %)	L (0-3)	17 (18)	10 (34.5)	5 (12.8)	2 (7.7)	
	I (4-5)	53 (56.4)	15 (51.7)	25 (64.2)	13 (50)	0.030
	H (6-8)	24 (25.5)	4 (13.8)	9 (23)	11 (42.3)	
ECC ( <i>n</i> , %)		20 (21.3)	5 (17.2)	10 (25.6)	5 (19.2)	0.674
Hemodialysis ( <i>n</i> , %)		23 (24.4)	10 (34.5)	11 (28.2)	2 (7.7)	0.054
Infection ( <i>n</i> , %)		39 (41.5)	16 (55.2)	14 (35.9)	9 (34.6)	0.197
HIT confirmed ( <i>n</i> , %)		65 (69.1)	11 (38)	28 (71.8)	26 (100)	<0.001
HIT infirmed ( <i>n</i> , %)		29 (30.9)	18 (62)	11(28.2)	0	<0.001

Anti PF4/H Ab : Anti PF4/heparin antibodies; UFH : unfractionated heparin; LMWH : low molecular weight heparin;

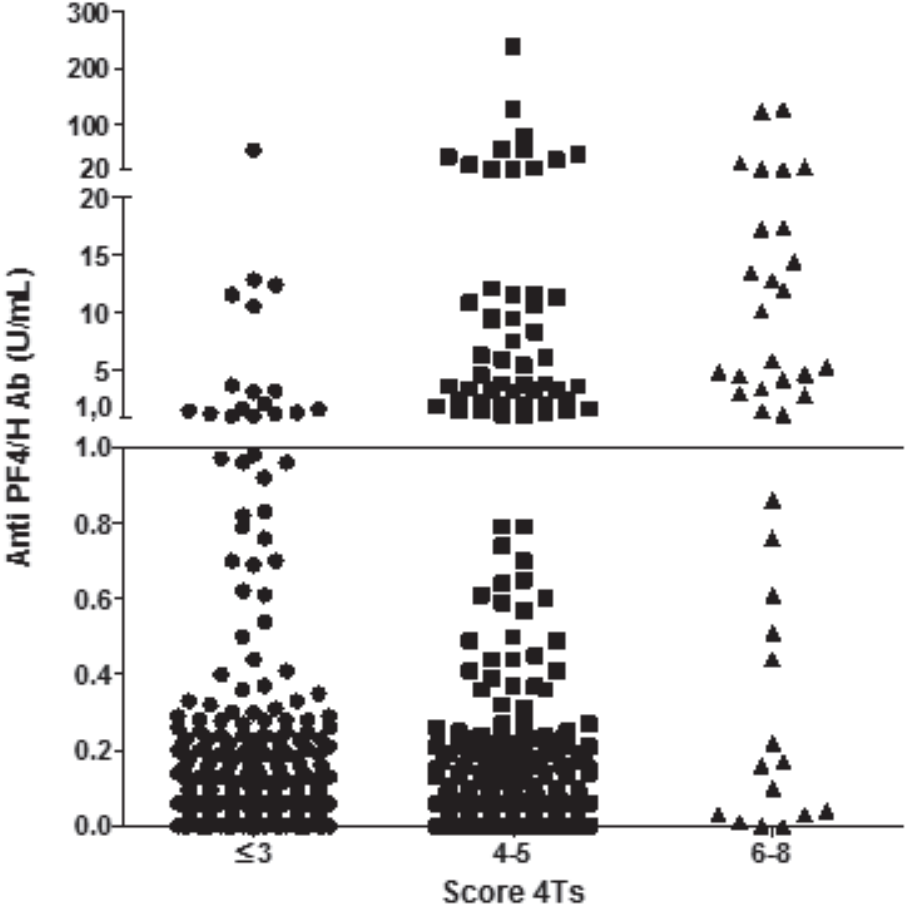
When there was administration of both UFH and LMWH, treatment was considered as UFH

Table 2 : Characteristics of positive HIT patients versus negative HIT patients

	Positive Anti PF4/H Antibodies <i>n</i> = 94		<i>P</i> value
	HIT Positive	HIT Negative	
<b><i>n</i>, (%)</b>	65 (69.1)	29 (30.9)	
Age (years, mean ± SD)	68.47 ± 16	60.5 ± 18.4	0.037
Gender, Male (%)	37 (56.9)	18 (62)	0.640
<b>Heparin administrated</b>			
<b>UFH (<i>n</i>,%)</b>	55 (84.6)	24 (82.7)	
Medical patients ( <i>n</i> , %)	30 (54.5)	17 (70.8)	0.175
Surgical patients ( <i>n</i> , %)	25 (45.5)	7 (29.2)	
<b>LMWH (<i>n</i>,%)</b>	10 (15.4)	5 (17.3)	
Medical patients ( <i>n</i> , %)	4 (40)	2 (40)	0.999
Surgical patients ( <i>n</i> , %)	5 (50)	3 (60)	
Cardiac surgery (ECC) ( <i>n</i> , %)	14 (21.5)	6 (20.6)	0.926
ECMO ( <i>n</i> ,%)	7 (10.7)	2 (6.9)	0.716
Hemodialysis ( <i>n</i> , %)	12 (18.4)	11 (37.9)	0.043
Infection ( <i>n</i> , %)	24 (36.9)	15 (51.7)	0.179
Positive Blood Culture ( <i>n</i> , %)	6 (9.2)	9 (31)	0.013
Active cancer ( <i>n</i> ,% )	6 (9.2)	2 (6.9)	0.999
<b>4Ts score</b>			
Mean ± SD	5.15 ± 1.4	3.68 ± 1.33	<0.001
Low risk (<3) ( <i>n</i> ,%)	3 (4.6)	14 (48.2)	
Intermediate risk (4-5) ( <i>n</i> ,%)	39 (60)	14 (48.2)	<0.001
High risk (6-8) ( <i>n</i> ,%)	23 (35.4)	1 (3.5)	
<b>Anti PF4/H Ab</b> (mean ± SD, extreme values), U/mL	23.9 ± 39.7 [1.2 – 240]	3.67 ± 3.41 [1.07 – 12.38]	<0.001

Anti PF4/H Ab, Anti PF4/Heparin Antibodies; UFH, unfractionated heparin; LMWH, Low molecular weight heparin; ECMO, Extracorporeal membrane oxygenation; ECC, Extracorporeal circulation.

Figure 1: Titer of anti-PF4/ heparin Ab according to Score 4Ts value in the global population



Cut-off = 1U/mL fixed by the manufacturer. The results of 1300 patients' immunoassay in relation to 4Ts score (Low score  $\leq 3$ ; Intermediate score 4-5; High score 6-8).

Figure 1 supp : Flow Chart

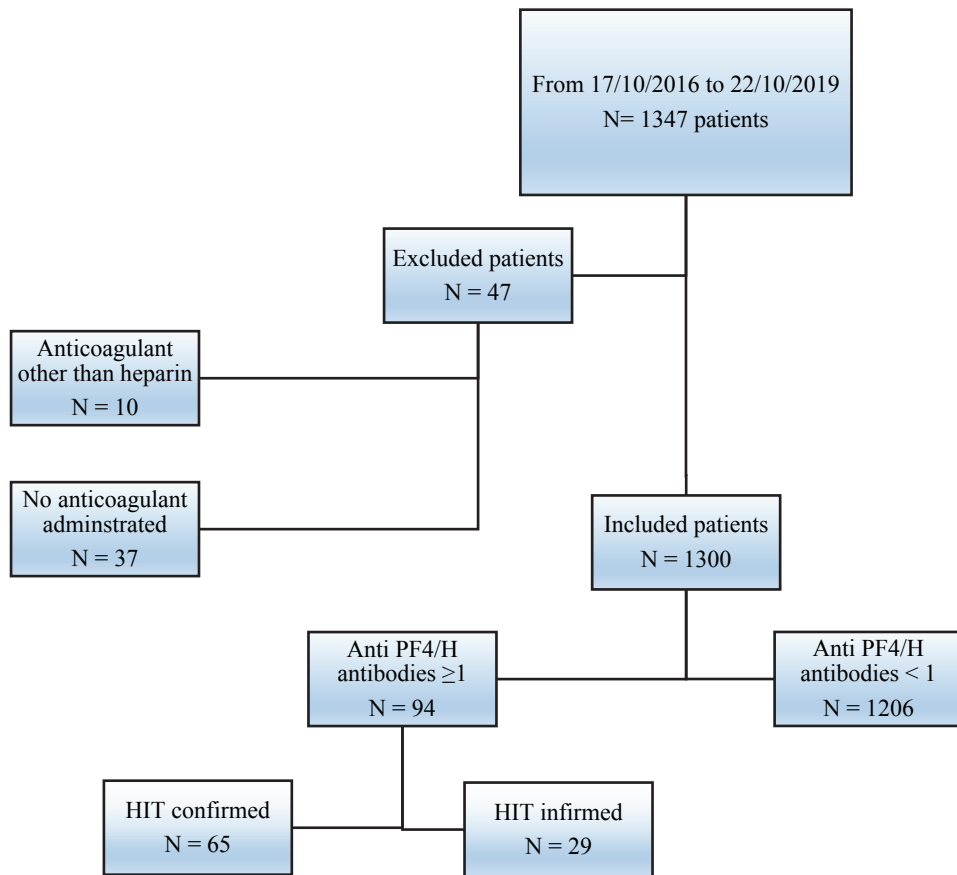
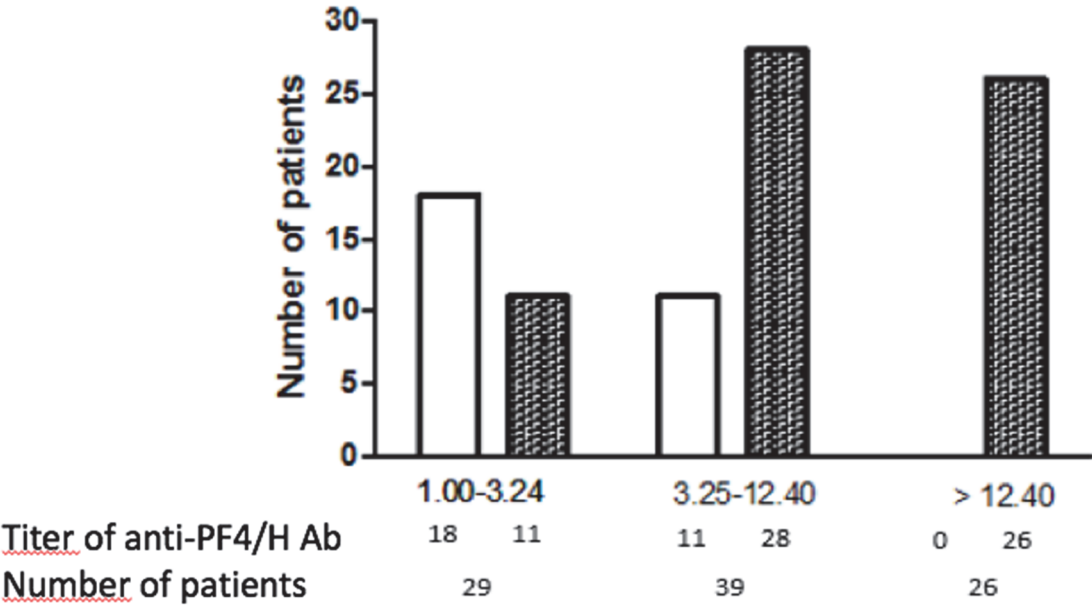


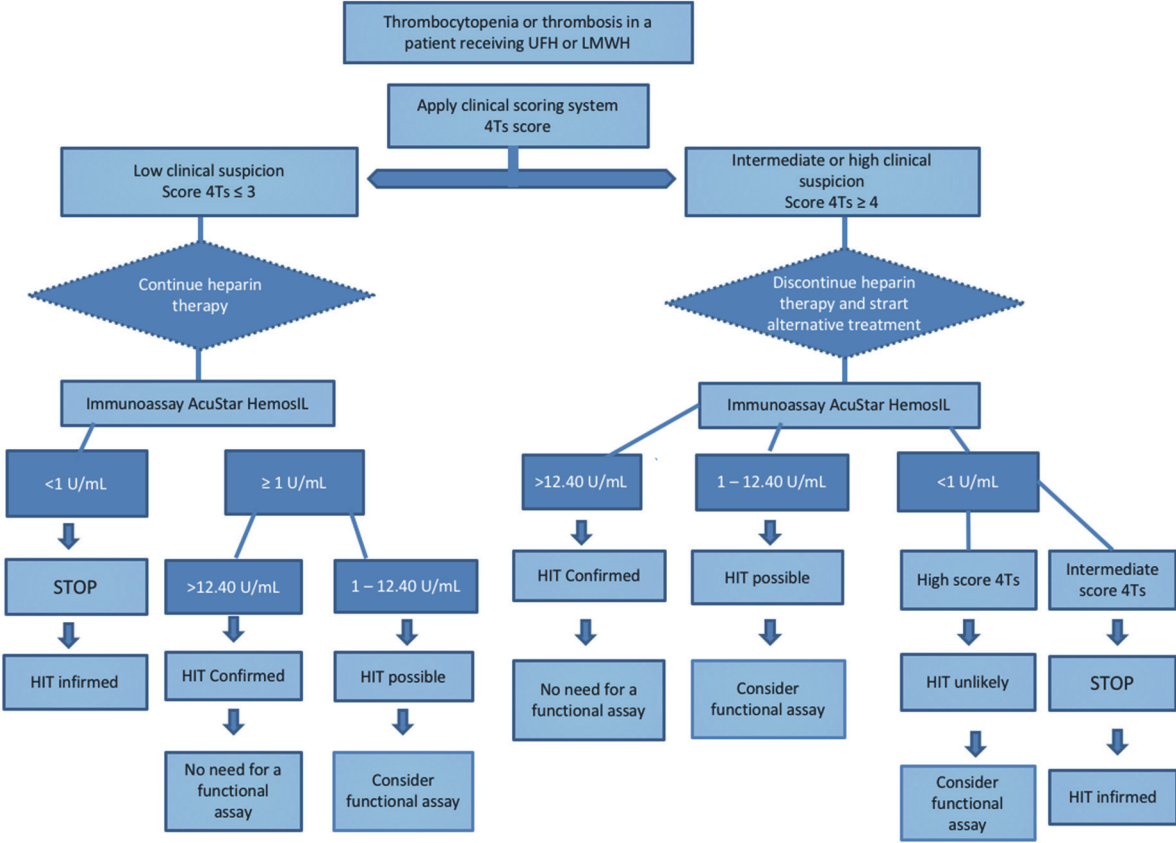


Figure 2: Diagnosis of HIT according to the titer of anti PF4/H Antibodies:



Negative HIT (White), Positive HIT (Black).

Figure 3: Suggested diagnostic algorithm for diagnosis of HIT using AcuStar HemosIL<sup>®</sup> anti-PF4/H



# **Validation clinique de l'immunoassay HemosIL® AcuStar HIT-IgG (PF4-H) dans le diagnostic de la Thrombocytopénie Induite par l'Héparine**

Zeina Marashi-Sabouni<sup>1</sup>, Caroline Vayne<sup>2-3</sup>, Manal Ibrahim-Kosta<sup>1-4</sup>, Catherine Guidon<sup>5</sup>, Anderson Loundou<sup>6</sup>, Eve Anne Guery<sup>2</sup>, Pierre-Emmanuel Morange<sup>1-4</sup>, Laurence Camoin-Jau<sup>1-7</sup>

1. Laboratoire d'Hématologie, Hôpital universitaire de Timone, APHM, boulevard Jean- Moulin, 13005 Marseille, France.
2. Service d'Hématologie Hémostase, Hôpital Trousseau, CHU de Tours. 37044 Tours, France.
3. EA7501 GICC, Université de Tours. Tours, France.
4. Aix Marseille Univ, INSERM, INRAE, C2VN, Marseille, France.
5. Département d'anesthésiologie et de médecine de soins intensifs, Hôpital universitaire de Timone, Marseille, France.
6. Département biostatistique et santé publique, Hôpital universitaire de Timone, Marseille, France.
7. Aix Marseille Univ, IRD, APHM, MEPHI, IHU Méditerranée infection, Marseille, France.

## **Auteur Correspondant**

Laurence Camoin-Jau

Service d'Hématologie Biologique

CHU Timone

264 Rue Saint Pierre

13385 Marseille cedex 05

**Courriel** : laurence.camoin@ap-hm.fr

**Nombre de mots: 3464 mots**

**Mots clés:** Thrombocytopénie Induite par l'Héparine, score 4T, Héparine, Immunoassay, Chimiluminescent.

## Résumé

### Introduction :

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une complication du traitement par l'héparine qui expose le patient à des complications thrombotiques engageant le pronostic vital ou fonctionnel des patients. Un diagnostic erroné de la maladie peut avoir des conséquences majeures sur la prise en charge des patients, ce qui implique de définir la meilleure stratégie pour diagnostiquer la TIH. L'objectif de cette étude était d'évaluer une stratégie diagnostique combinant le score 4Ts, avec le résultat d'HemosIL<sup>®</sup> AcuStar HIT-IgG (PF4-H) pour confirmer le diagnostic de Thrombocytopénie Induite par l'Héparine.

### Méthodes :

Les plasmas citratés de 1300 patients avec suspicion clinique de TIH ont été analysés par un test de chimiluminescent quantitatif entièrement automatisé (HemosIL<sup>®</sup> AcuStar HIT-IgG (PF4/H)). Si les anticorps anti PF4/H étaient positifs (seuil, 1U/mL), le diagnostic de TIH était confirmé à l'aide de tests fonctionnels.

### Résultats :

Au total, 1300 échantillons de patients consécutifs ont été inclus ; 94 (7,2%) ont donné des résultats positifs dans HemosIL<sup>®</sup> AcuStar-IgG. La TIH a été diagnostiquée chez 65 de ces patients, ce qui correspond à une prévalence de 5%. En utilisant l'analyse de la courbe ROC, les patients ont été divisés en trois groupes en fonction de leur titre d'anticorps.

Les valeurs plus élevées de l'IgG (PF4-H) étaient associées à une probabilité accrue de TIH, et la spécificité diagnostique a été considérablement augmentée en utilisant la combinaison entre le score 4T > 3 et un titre positif  $\geq 3,25$  U/mL. La spécificité diagnostique est de 100% lorsque le titre est > 12,40 U/mL.

### Conclusion :

Nous avons démontré que des valeurs plus élevées des anticorps anti PF4/H étaient associées à une forte probabilité d'avoir une TIH. Ainsi, un titre d'HemosIL IgG (PF4-H) > 12,40 U/mL a une spécificité de 100% ce résultat suggère qu'il n'y a plus d'intérêt de réaliser un test fonctionnel pour confirmer le diagnostic de TIH dans ces cas.

## Introduction

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une réaction médicamenteuse sévère, parfois mortelle, associant une diminution de la numération plaquettaire à un risque élevé de thrombose, due à la présence d'anticorps activateurs de plaquettes dirigés contre les complexes PF4 / héparine (1) (2). La TIH est une maladie dont le pronostic dépend de la détection précoce de la TIH et de l'arrêt de l'héparine dès que le diagnostic est évoqué (3). Il s'agit d'une maladie paradoxale, alors que l'anticoagulant est administré pour prévenir la thrombose, l'événement clinique majeur est un risque accru de thrombose. Le diagnostic repose à la fois sur l'évaluation clinico-biologique (score 4Ts ou The HIT Expert Probability (HEP) (2) (4)) et la démonstration *in vitro* de la présence du facteur plaquettaire 4 (PF4) / anticorps anti-héparine (H) avec une activité fonctionnelle positive. Un diagnostic erroné de la TIH peut être fatal et un diagnostic de TIH faussement positif peut avoir de graves implications cliniques et financières telles que l'utilisation d'inhibiteurs directs de la thrombine (ITD) qui à leur tour peuvent entraîner un risque hémorragique plus élevé et un coût médicamenteux accru.

Étant donné qu'aucun test de laboratoire disponible ne présente une sensibilité et une spécificité de 100%, les résultats des tests de laboratoire doivent toujours être interprétés en fonction du contexte clinique. De nombreux immunoassays sont disponibles dans le commerce. Plus récemment, l'AcuStar<sup>®</sup> IgG anti PF4/H, un immunoassay rapide utilisant le principe de chimiluminescent, permettant la détection des anticorps anti PF4/H en moins d'une heure, a été développé. Les différents tests présentent une hétérogénéité de valeur de prévalence positive (VPP) et de valeur prédictive négative (VPN) (5) (6). La spécificité et la valeur de prévalence positive (VPP) des dosages immunologiques sont normalement plus faibles que les dosages fonctionnels car ils détectent également les anticorps cliniquement non significatifs (1) (3). Selon les recommandations, des tests fonctionnels sont nécessaires pour confirmer le diagnostic de TIH et ont une sensibilité et une spécificité acceptables pour la TIH. Le test de libération de sérotonine est considéré comme le gold standard avec une sensibilité et une spécificité élevées, tandis que le test d'agrégation plaquettaire a une faible sensibilité mais présente une bonne spécificité (7) (8). Malheureusement, ces tests fonctionnels ne sont pas immédiatement disponibles. Ainsi, une spécificité élevée des dosages immunologiques est nécessaire pour prévenir l'administration de thérapies anticoagulantes alternatives remplaçant l'héparine car ces dernières sont plus difficiles à gérer et beaucoup plus coûteuses (9) (10). Pour les tests ELISA, plusieurs algorithmes prenant en compte l'intensité de la densité optique (DO) et la probabilité de TIH (11 - 13) ont été proposés, alors

qu'il y a peu de données sur les algorithmes dans la littérature concernant l'immunoassay chimiluminescent.

L'objectif de ce travail est d'évaluer une stratégie diagnostique combinant le score 4Ts, avec le résultat d'HemosIL<sup>®</sup> AcuStar HIT-IgG (PF4-H) pour confirmer le diagnostic de TIH.

## **Matériels et méthodes**

### **Schéma de l'Etude**

Cette étude rétrospective mono-centrique a été réalisée dans l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille-La Timone, entre octobre 2016 et fin octobre 2019 et a concerné tous les patients hospitalisés avec suspicion clinique de TIH et toutes les demandes externes. Tous les patients inclus ont été traités par héparine non fractionnée (HNF) et / ou héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Dans cette étude et comme le recommande le American Society of Hematology (ASH) 2018 (14), les patients ayant reçu une de l'HNF et d'HBPM ont été considérés comme appartenant au groupe HNF (14). Les critères d'exclusion incluaient des demandes injustifiées en raison de l'absence d'anticoagulant administré ou de l'utilisation d'autres anticoagulants, par exemple le fondaparinux ou le danaparoiide sodique (Figure 1 supp).

Toutes les informations sur les antécédents cliniques et le traitement à l'héparine ont été extraites pour chaque patient à partir de la base de données de l'hôpital. La probabilité clinico-biologique de TIH (faible, intermédiaire ou élevé) a été calculée à l'aide du score 4Ts (14 - 16). Les antécédents médicaux de chaque patient ont été analysés en profondeur. Le score 4T a été évalué indépendamment par deux investigateurs expérimentés (LCJ et CG), indépendamment des résultats des analyses de laboratoire. Les médicaments associés à un risque de thrombocytopenie ont été définis selon Arepally et al (1) (15). 30 patients n'avaient pas d'évaluation du score 4T (demandes externes).

Les patients «TIH confirmés» présentent les critères suivants : plasma testé positif à la fois avec AcuStar IgG anti PF4/H et un test fonctionnel (SRA ou un test d'agrégation plaquettaire). Les patients sont également considérés comme positifs lorsque leur évolution clinique et leur numération plaquettaire ont été jugées compatibles avec la TIH, soit par une investigation approfondie (score 4Ts  $\geq 4$  points), soit par examen profond des cas cliniques dans les cas avec un score faible ( $\leq 3$ ). Tous les autres patients ont été classés comme «TIH négatifs».

### **Immunoassay HemosIL® AcuStar HIT-IgG (PF4-H)**

Les échantillons de sang veineux ont été prélevés dans des tubes contenant du citrate de sodium à 3,2%. Après centrifugation, les échantillons de plasma ont été congelés à -80 ° C. Tous les plasmas citratés ont été analysés par la méthode automatisée HemosIL® AcuStar HIT-IgG (PF4-H) qui repose sur un principe immunologique chimiluminescent quantitatif selon les instructions du fabricant (6). Tous les patients, même avec un score 4T faible, ont été testés. Le fabricant indique que les résultats supérieurs ou égaux à 1,00 U/mL sont associés à la présence d'anticorps anti (PF4/H) (6). En conséquence, lorsqu'un titre d'anticorps supérieur ou égal à 1 U/mL (seuil fixé par le fabricant), un test fonctionnel (test un test d'agrégation plaquettaire et / ou un test de libération de sérotonine [SRA]) a été réalisé (14).

### **Test d'Agrégation plaquettaire induite par l'héparine par Transmission de la Lumière (LTA):**

Le test d'Agrégation plaquettaire induit par l'héparine par Transmission de la Lumière (LTA) a été réalisé sur du plasma avec une héparine présumée responsable de la thrombocytopenie, selon Minet et al, (17), en utilisant l'agrégomètre APACT 4004 Labitec (LABOR BioMedical Technologies GmbH, Ahrensburg, Allemagne). Quatre Plasma riche en plaquettes (PRP) de donneurs sains ont été réalisés en parallèle. Le PRP de chaque donneur a été incubé avec du plasma malade en présence d'une faible concentration d'héparine (1 UI/mL). Si ce test était positif, la même technique était réalisée avec du NaCl à 0,9% au lieu de l'héparine. Si le deuxième test était également positif, cela était interprété comme une réaction non spécifique et l'héparine n'était pas responsable de l'agrégation. Cependant, si le test avec le NaCl était négatif, le PRP était incubé avec du plasma malade en présence d'une concentration élevée d'héparine (100 UI/ml).

Le test est interprété sur pourcentage d'agrégation. Le résultat est considéré comme positif lorsque l'agrégation plaquettaire complète (non réversible), réalisée avec deux donneurs sains différents, présente une intensité supérieure à 20% en présence d'une faible concentration d'héparine et a été inhibée par la concentration élevée de HNF (18).

### **Tests de libération de sérotonine SRA**

**La SRA conventionnelle** a été réalisée comme décrit précédemment (19) avec des modifications mineures. Les plaquettes de donneurs sains ont été sélectionnées en fonction de leur bonne réactivité aux échantillons de plasma TIH connus, et marquées à la 14C-sérotonine (14C-5HT, Perkin Elmer, Villebon-sur-Yvette, France) pendant 45 min à 37 ° C (14,8 kBq /

ml PRP). Après lavage, 75 µl de plaquettes marquées en suspension à  $300 \times 10^9/L$  dans du tampon Tyrode avec 3 mmol/l de calcium ont été incubés pendant 1 heure à température ambiante avec 20 µl d'échantillon testé et 5 µl d'héparine non fractionnée à 0, 0,1, 0,5 ou 10 UI/ml (concentrations finales). La réaction de libération a été arrêtée avec du PBS-EDTA (0,1 mol/l) et les plaquettes ont ensuite été centrifugées. La radioactivité dans les surnageants a ensuite été comptée par comptage à scintillation liquide (LSC; Perkin Elmer) et exprimée en pourcentage de libération de sérotonine (%) par comparaison avec la radioactivité totale dans la préparation plaquettaire.

**Le PF4-SRA** a été réalisé comme décrit précédemment (20) avec addition de 10 µg/mL de PF4 humain exogène (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France) pré-incubé pendant 10 minutes avec des plaquettes avant le test.

Quel que soit le test réalisé (SRA conventionnel ou PF4-SRA), le résultat du test a été considéré comme positif avec une libération de  $^{14}C$ -sérotonine  $\geq 20\%$  mesurée à 0, 0,1 ou 0,5 UI/ml d'héparine et une inhibition complète à 10 UI / ml (inhibition de la sérotonine  $^{14}C < 20\%$  ou  $\geq 50\%$ ).

### **Analyses statistiques**

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'IBM SPSS Statistics version 20.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  l'écart-type ou en médiane avec un intervalle interquartile. Deux groupes ont été comparés en utilisant le test du chi carré ou le test exact de Fisher pour les caractéristiques catégorielles, et en utilisant le test-t de Student ou le test U de Mann-Whitney pour les caractéristiques continues, selon le cas. Pour comparer plus de deux échantillons indépendants, l'analyse de variance (ANOVA) a été utilisée ou le test non paramétrique de Kruskal-Wallis. Les points de coupure ont été calculés en sélectionnant le point sur la courbe ROC qui maximisait à la fois la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp). La valeur prédictive négative (VPN), la valeur prédictive positive (VPP) et la précision ont été fournies avec leurs intervalles de confiance à 95%. Une valeur p bilatérale inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.



## Résultats

### 1. Données démographiques

Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées dans le tableau 1. Au total, 1300 patients ont été inclus dans cette étude. Parmi eux, 766 (58,9%) étaient des hommes. L'âge moyen était de 64,8 ans. 59,2% des patients ont reçu de l'HNF et 40% de l'HBPM. Pour les deux traitements, les deux tiers des patients ont été hospitalisés dans des services médicaux. Pour 10 patients (0,8%), le type d'héparine administré n'était pas connu (manque d'informations transmises par les hôpitaux externes).

725 (55,8%) de tous les patients ont un score faible ( $\leq 3$ ), 506 (38,9%) un score intermédiaire (4-5) et 39 (3%) des patients ont un score élevé (6-8).

Le score 4Ts moyen était de  $3,2 \pm 1,47$ , la durée moyenne du traitement à l'héparine était de 11,54 jours et 82 patients ont eu un événement thrombotique (6,3%).

### 2. Résultats du dosage immunologique HemosIL<sup>®</sup> AcuStar HIT-IgG (PF4-H)

1206 (92,8%) patients parmi les 1300 avaient un résultat du test Acustar négatif, en prenant en compte le seuil de positivité de (1 U/mL), selon le fabricant) Seulement 94 patients (7,2%) avaient une valeur positive (Tableau 1).

Les patients négatifs étaient principalement traités par HBPM et présentaient une prévalence accrue de cancer actif ( $p = 0,02$ ). Seuls 15 patients avaient un score 4Ts élevé (Figure 2). Parmi ces 15 patients, 12 (80%) avaient présenté des événements thrombotiques et 12 (80%) étaient sous HNF.

Les patients positifs ont été principalement traités par HNF 84% vs 15,9% pour le traitement HBPM ( $p < 0,001$ ). Parmi eux, 59,5% ont été traités pour des indications médicales. Les patients positifs ont plus souvent subi une Circulation Extra- Corporelle (CEC) et une hémodialyse ( $p < 0,001$ ). 17 patients avaient un score 4Ts faible, parmi eux 12 patients étaient traités par HNF (70,6%), 7 ont subi une CEC (41,2%) et 10 (58,8%) avaient des signes d'infection.

Il n'y avait pas de différence significative en terme de prévalence pour l'Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO), l'existence d'une infection ou une hémoculture positive entre les deux groupes. Les scores 4T intermédiaires et élevés étaient significativement plus observés chez les patients avec des anticorps anti PF4/héparine positifs ( $p < 0,001$ ) (Tableau 1) (figure 1).

### 3. Confirmation du diagnostic de TIH

Les tests fonctionnels ont été réalisés uniquement sur des patients avec un test immunoassay PF4/H positifs (n = 94).

Les patients « TIH confirmés » ont été définis comme des patients dont le plasma a été testé positif à la fois avec AcuStar IgG anti PF4/H et un test fonctionnel (SRA ou un test d'agrégation) avec des profils cliniques compatibles avec une vraie TIH.

Tous les 94 patients positifs au test immunologique ont été testés avec un test d'agrégation à l'exception de 3 patients (96,8%). Lorsque les résultats de la PAT étaient positifs, les patients étaient considérés comme positifs pour le TIH et aucun test SRA n'a été réalisé (n = 28, 29,8%). Par conséquent, 63 échantillons ont été testés avec SRA (67%), 34 patients étaient SRA positifs (36,2%) et 29 (30,8%) étaient SRA négatifs. Les trois patients n'ayant pas eu de test fonctionnel (demandes externes sans plasma suffisant) ont été diagnostiqués cliniquement (3,2%). Le diagnostic de TIH a été confirmé chez 65 (69,1%) patients.

Pour les groupes TIH négatifs et positifs, l'HNF a été plus souvent utilisée que l'HBPM ( $p < 0,001$ ), mais aucune différence significative ne peut être détectée en termes d'indication de l'héparine. Concernant le score 4Ts, lorsque la TIH était négative, 48,2% des patients avaient un score faible ( $\leq 3$ ). A l'inverse, 4,6% des patients qui avaient un score faible étaient TIH positifs ( $p < 0,001$ ). Aucune différence significative n'a été observée en cas de score intermédiaire.

Un nombre significativement plus élevé de patients (n = 23) avec un score élevé était dans le groupe TIH positif (35,4%), un patient étant dans le groupe TIH négatif (3,5%), ( $p < 0,001$ ).

Parmi les patients traités par hémodialyse, la fréquence des TIH négative est significativement augmentée ( $p = 0,043$ ), ce qui souligne la présence d'anticorps anti PF4/H non fonctionnels chez ces patients.

Aucune différence significative des taux d'infection n'a été observée ( $p = 0,179$ ) (Tableau 2).

La valeur moyenne ( $\pm$  SD) des anticorps anti PF4 / H dans le groupe TIH négatif était de  $3,67 \pm 3,41$  avec des valeurs extrêmes entre [1,07 - 12,38], tandis que dans le groupe TIH positif était de  $23,9 \pm 39,7$  [1,2 - 240]. ( $p < 0,001$ ).

### 4. Performance du score 4Ts:

Parmi 1300 participants à l'étude, 30 patients n'avaient pas d'évaluation du score 4T (demandes externes). La TIH a été confirmée chez 3 patients sur 725 parmi ceux ayant un

score 4T faible (0,4%), 39 sur 506 avec un score 4T intermédiaire (7,7%) et 23 sur 39 avec un score 4T élevé (58,9%). Les meilleures sensibilité et spécificité ont été déterminées pour le score 4T avec un score > 3, la sensibilité était de 95,08 (IC: 86,3 - 99,0%) et la spécificité était de 50,00% (IC: 30,6 - 69,4%).

### **5. Performance de HemosIL® AcuStar Anti PF4/H:**

Nous nous sommes basés sur les travaux fournis par Warkentin et al (21) où les résultats du test AcuStar ont été classés comme négatifs (0,00 - 0,99 U/mL), faiblement positifs (1,00 - 4,99 U/mL), positifs (5,00 - 19,99 U/mL) et fortement positifs ( $\geq$  20,00 U/mL). La même approche a été réalisée avec nos seuils en utilisant l'analyse de notre courbe ROC. Après que le diagnostic TIIH confirmé, nous avons déterminé les seuils optimaux pour AcuStar HIT-IgG (PF4-H), en utilisant des analyses de courbe ROC. Ainsi, nous avons divisé nos patients avec une TIIH confirmée en trois sous-groupes, selon le titre anticorps anti PF4/H: titre faible positif (1 - 3,24 U/mL), titre positif (3,24 - 12,40 U/mL) et titre fort positif (> 12,40 U/mL) (Figure 2). Au seuil optimal de 3,25 U/mL, la sensibilité était de 83,61 (IC: 71,9 - 91,8%) et la spécificité de 67,86 (IC: 47,6 - 84,1%). Un autre seuil de 12,40 U/mL a été évalué. La sensibilité était de 40,98 (IC: 28,6 - 54,3%) et la spécificité était de 100,00 (IC: 87,7 - 100,0%).

Pour les trois sous-groupes, l'HNF a été le plus souvent utilisée. Quelle que soit la valeur de l'anticorps anti PF4/H, aucune différence n'a été détectée entre les trois sous-groupes en ce qui concerne le type d'héparine et l'indication du traitement. En général, plus de 50% de tous les sous-groupes avaient un score intermédiaire. L'hémodialyse et l'infection étaient significativement plus fréquentes dans le titre positif faible que dans les titres plus élevés (Tableau 1 supp).

Le diagnostic de TIIH a été confirmé chez tous les patients avec un titre fort positif (> 12,40 U/mL) (n = 26, 27,6% de nos 94 anticorps positifs), de même, nous avons eu moins de faux positifs TIIH chez les patients avec un titre faible positif (1 - 3,24 U/mL) (n = 18, 62% des patients avec un titre faiblement positif et 19,1% de tous les patients anticorps anti PF4/H positives).

### **6. Performance de HemosIL® AcuStar Anti PF4 / H et score 4T combinés:**

En utilisant le seuil de 3,25 U/mL déterminé dans notre étude, combiné à un score 4T > 3, la sensibilité était de 78,46% (IC à 95%: 67,03 - 86,71) et la spécificité de 75,86% (IC à 95%: 57,89 - 87,78%), la VPP était de 87,93% (IC à 95%: 77,12 - 94,03%) et la VPN était de 61,11% (IC à 95%: 44,86 - 75,22%).

## **Discussion:**

Des valeurs plus élevées de HemosIL® AcuStar HIT-IgG (PF4-H) étaient associées à une probabilité accrue de TIH. La spécificité diagnostique a été considérablement augmentée en utilisant la combinaison du score 4Ts > 3 et d'un titre positif  $\geq 3,25$  U/mL, (sensibilité = 78,46% et spécificité = 75,86%). Un titre positif fort (> 12,40 U/mL) a confirmé le diagnostic de TIH dans notre étude (avec une spécificité de 100%).

Notre étude a été réalisée dans un hôpital tertiaire et tous les patients suspectés d'avoir TIH ont été consécutivement inclus. Parmi les 1300 patients consécutifs inclus, 94 patients (7,2%) étaient positifs avec l'Immunoassay HemosIL® AcuStar HIT-IgG (PF4-H), ( $\geq 1$  U/mL), ce qui est inférieur aux performances des tests d'immuno-absorption enzymatique (ELISA) avec des populations comparables (environ 15%) (22 - 23).

Les caractéristiques cliniques de notre population étudiée sont conformes aux profils des patients recrutés dans un hôpital tertiaire (3) (24 - 25). Les patients ayant des taux d'anticorps anti PF4/H positifs (> 1U/mL) étaient principalement traités par HNF par rapport au traitement par HBPM (84% vs 15,9% respectivement,  $p < 0,001$ ) et significativement plus de patients ont subi une CEC et une hémodialyse ( $p < 0,001$ ), alors que dans le groupe négatif, plus de patients avaient un cancer actif ( $p = 0,02$ ). Il n'y avait pas de différences significatives en termes d'ECMO, d'infection ou d'hémoculture positive entre les deux groupes.

Selon les recommandations de l'ASH, le test fonctionnel n'a été réalisé que chez les patients ayant un anticorps anti PF4/Héparine positif. Un test de libération de sérotonine et / ou un test d'agrégation plaquettaire ont été réalisés pour 96,8% des patients positifs aux anticorps (aucun plasma n'était disponible pour 3 patients). Le SRA est considéré comme le gold standard actuel (26), mais il présente certaines limites concernant sa complexité et son accessibilité. Le LTA, malgré sa faible sensibilité, a une spécificité de 100% (7) (8). Ainsi, dans notre étude, un test d'agrégation positive LTA est considéré comme une TIH positive sans qu'il soit nécessaire de réaliser un test SRA. En utilisant le seuil d'AcuStar HIT-IgG (PF4-H) à 1 U/ml, l'incidence des patients TIH confirmé dans notre étude (basée sur un test fonctionnel positif ou une évaluation clinique) était de 5% (65 sur 1300), ce qui est conforme aux résultats observés chez les patients traités par héparine et suspectés de TIH, où le TIH varie de 0,1% à 5,0% (27 - 31).

Comme cela fut proposé par Warkentin et al (21), notre population a été divisée selon le titre des anticorps anti PF4/héparine. Nous avons défini trois seuils en utilisant des analyses de courbe ROC (1 - 3,24 U/mL, 3,25 - 12,40 U/mL et > 12,40 U/mL). Tous les patients avec un

titre fort positif ( $> 12,40$  U/mL) avaient une TIH confirmée. Notre seuil était inférieur au seuil fixé par Warkentin et al, ( $\geq 20$  U/mL). Il est intéressant de noter que nous avons plus de patients atteints de TIH négative (62%) avec un titre faible positif (1 à 3,24 U/mL) que Warkentin (21). Ensuite, la même analyse a été réalisée mais cette fois en utilisant les 3 seuils proposés par Warkentin (21) (1 - 4,99 U/mL, 5 - 19,99 U/mL et  $\geq 20,00$  U/mL). Dans le premier sous-groupe, 50% de nos patients avaient une TIH négative. Par conséquent, en utilisant nos seuils, nous pourrions augmenter la probabilité d'exclusion de la TIH chez les patients avec une faible valeur des anticorps anti-PF4 / H ( $< 3,24$  U / mL). De plus, nos données ont permis de confirmer la TIH dans des échantillons avec un seuil d'anticorps anti-PF4 / H à ( $> 12,4$  U/mL), ce qui est inférieur à la valeur proposée par Warkentin ( $\geq 20,00$  U / mL), car nous n'avons trouvé aucun patient négatif dans ce groupe. De même, la probabilité d'une TIH positive augmente avec le titre en anticorps anti PF4/héparine comme décrit précédemment avec le test Elisa (11) (32).

Les recommandations de l'ASH 2018 proposent de ne pas effectuer de tests biologiques (forte recommandation) en cas de suspicion de TIH avec un score de 4T faible. Plusieurs études d'évaluation ont évalué la précision diagnostique du score 4T (4) (33 - 35) et une méta-analyse montrait une VPN élevée (99,8% ; IC à 95%: 97-100%) (14). Dans notre étude, 3 patients sur 725 avec un score 4T faible (0-3) (0,4%) ont une TIH positive (SRA positif). Ces cas ont été soigneusement revus par un hématologue expert et tous les trois ont été validés comme un score faible. Ainsi, la VPN pour le score 4T dans notre étude était plus faible, à 94,31% (IC à 95%: 92,8-95,5%). Différentes études ont montré une sensibilité inférieure que celle décrite dans la méta-analyse susmentionnée (14), (sensibilité 81,3% ; IC à 95%: 67,7- 94,8%; spécificité 63,8%; IC à 95%: 59,6 - 68,0%) (36). Par conséquent, et en raison des difficultés de calcul du score 4Ts en pratique clinique, certains auteurs sont parvenus à la conclusion qu'un score 4T faible ( $\leq 3$ ) seul est insuffisant pour exclure la TIH en pratique clinique (37 - 38). Ceci est cohérent avec nos résultats. 15 patients avaient un score 4Ts élevé avec des anticorps anti PF4/H négatifs. Des tests fonctionnels ont été effectués pour tous et ont tous été considérés comme négatifs. Ces résultats révèlent les difficultés à réaliser le score 4T chez des patients ayant des antécédents médicaux complexes et sont cohérents avec les conclusions de Cuker et al (14) et Pischco et al (39).

De manière pertinente, en combinant le score 4Ts et le titre d'anticorps anti PF4/héparine, nous avons observé une augmentation significative de la spécificité et de la

sensibilité par rapport au score 4T seul ou au dosage immunologique seul. Cela souligne la complexité à confirmer un diagnostic de TIH notamment chez les patients admis en réanimation. Nous n'avons pas été en mesure d'effectuer des tests fonctionnels chez tous les patients. Cependant, dans notre population, les performances de cette association étaient inférieures à celles décrites par Warkentin (21). Nous pourrions expliquer cet écart par la forte prévalence des patients admis en réanimation dans notre cohorte (26,5%).

Nos résultats ci-dessus suggèrent que ni le score 4T seul, ni les tests de laboratoire ne peuvent diagnostiquer correctement une TIH, donc afin d'éviter le risque d'erreur de diagnostic de TIH, nous proposons un algorithme de diagnostic qui peut aider à améliorer la précision diagnostique de TIH. (Figure 3).

### **Limites:**

Nous sommes conscients que notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective et certaines informations cliniques ainsi que certains résultats biologiques n'étaient pas toujours disponibles. Nous avons essayé de surmonter cet obstacle en effectuant une recherche approfondie pour chaque cas. Deuxièmement, les patients avec des anticorps négatifs (<1 U/mL) n'ont pas été testés avec un test fonctionnel, en se basant sur les données publiées par Legnani et al. (6) expliquant la sensibilité élevée et les valeurs prédictives négatives à 100% de HemosIL<sup>®</sup> AcuStar.

Troisièmement, nous n'avons pas pu effectuer le test fonctionnel pour confirmer la présence de TIH chez 3 patients avec des anticorps anti-PF4/H positifs, car il n'y avait plus de plasma restant disponible, mais ces patients ont été étudiés attentivement et nous avons pu les classer compte tenu de leur évolution clinique.

**Conclusion:**

Il existe une corrélation significative entre les valeurs plus élevées des anticorps anti-PF4 / H et la probabilité d'avoir une TIIH. La spécificité diagnostique a été fortement augmentée en utilisant la combinaison entre le score 4Ts > 3 et un titre d'anticorps anti PF4/H positif  $\geq 3,25$  U/mL.

Un titre d'HemosIL<sup>®</sup> AcuStar HIT-IgG (PF4-H) > 12,40 U/mL a une spécificité de 100%, et par conséquent, une combinaison d'évaluation clinique et de tests de laboratoire garantira au mieux l'exactitude du diagnostic de la TIIH.

**Remerciements:**

Nous tenons à exprimer notre gratitude à nos techniciens de laboratoire de l'hôpital de La Timone pour leur assistance avec HemosIL<sup>®</sup> AcuStar HIT-IgG (PF4-H).

Les auteurs remercient le Pr Claire Pouplard pour son aide et sa lecture critique.

## **Légendes des figures**

**Figure 1:** Titre de l'anticorps anti-PF4 / héparine selon le Score de 4Ts dans la population générale.

**Figure 2:** Diagnostic de TIH selon le titre des anticorps anti PF4 / H:

Les patients ont été divisés en trois sous-groupes, selon le titre d'anticorps anti PF4 / H : titre faible positif (1 - 3,24 U / mL), titre positif (3,25 - 12,40 U / mL) et titre fort positif ( > 12,40 U / mL). TIH négatif (tracé blanc), TIH positif (tracé noir).

Le diagnostic de TIH a été confirmé chez tous les patients avec un titre fort positif ( > 12,40 U / mL) (n = 26, 27,6% de nos 94 anticorps positifs), de même, nous avons eu moins de faux positifs de diagnostic de TIH chez les patients avec un titre faible positif (1 - 3,24 U / mL) (n = 18, 62% du titre total faiblement positif et 19,1% de tous les patients positifs anticorps anti PF4 / H).

### **Figures supplémentaires:**

**Figure 1 supp:** Organigramme de l'étude

**Figure 2 supp:** Algorithme de diagnostic suggéré pour le diagnostic de HIT en utilisant Acustar Hemosil® anti-PF4 / H

## **Légendes des tables**

**Tableau 1:** Données démographiques

**Tableau 2:** Caractéristiques des patients TIH positifs par rapport aux patients TIH négatifs.

**Tableau 3:** Caractéristiques des patients selon trois groupes de titres.



## Bibliography

1. Arepally GM (2017) Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 129:2864-72.
2. Cuker A (2014). Clinical and laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: an integrated approach. *Semin Thromb Hemost*. 40:106-14.
3. Cuker A. (2011).Heparin-induced thrombocytopenia: present and future. *J Thromb Thrombolysis*.;31:353-66. doi: 10.1007/s11239-011-0569-6
4. Cuker A, Arepally G, Crowther MA, Rice L, Datko F, Hook K, et al (2010). The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost* 8:2642-50.
5. Althaus K, Hron G, Strobel U, Abbate R, Rogolino A, Davidson S, et al (2013). Evaluation of automated immunoassays in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 131:e85-90.
6. Legnani C, Cini M, Pili C, Boggian O, Frascaro M, Palareti G (2010). Evaluation of a new automated panel of assays for the detection of anti-PF4/heparin antibodies in patients suspected of having heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 104:402-9.
7. Brodard J, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Nagler M (2020). Accuracy of heparin-induced platelet aggregation test for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res*. 185:27-30.
8. Chong BH, Burgess J, Ismail F (1993). The clinical usefulness of the platelet aggregation test for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 69:344-50.
9. Marler J, Unzaga J, Stelts S, Oliphant CS (2015). Consequences of treating false positive heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis*.;40 :512-4. doi: 10.1007/s11239-015-1236-0
10. Cronin RE, Reilly RF (2010). Unfractionated heparin for hemodialysis: still the best option. *Semin Dial*. 23:510-5.
11. Zheng G, Streiff MB, Allison D, Takemoto CM, Salimian K, Morris P, et al. (2018) A novel diagnostic algorithm for heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol*. doi: 10.1111/ijlh.12853.
12. Zwicker JI, Uhl L, Huang W-Y, Shaz BH, Bauer KA (2004). Thrombosis and ELISA optical density values in hospitalized patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2:2133-7.
13. Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC, Sigouin CS, Kelton JG (2008). Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. *J Thromb Haemost* 6:1304-12.
14. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE (2012). Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 120:4160-7.
15. Greinacher A, Althaus K, Krauel K, Selleng S (2010). Heparin-induced thrombocytopenia. *Hamostaseologie*. 30:178, 20-8.
16. Thomas T, Fuentes A, Xu Q, Donahue K (2019). Evaluation of heparin induced thrombocytopenia using probability scores in a mechanical circulatory support population. *J Thromb Thrombolysis* 48:134-40.
17. Minet V, Dogné J-M, Mullier F (2017). Functional Assays in the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Molecules* 22:617.
18. Prechel M, Walenga JM (2012). Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Semin Thromb Hemost*.; 38:483-96.
19. Sheridan D, Carter C, Kelton JG.(1986) A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 67:27-30.
20. Vayne C, Guery E-A, Kizlik-Masson C, Rollin J, Bauters A, Gruel Y, et al (2017). Beneficial effect of exogenous platelet factor 4 for detecting pathogenic heparin-induced thrombocytopenia antibodies. *Br J Haematol*.179: 811-9.
21. Warkentin TE, Sheppard J-AI, Linkins L-A, Arnold DM, Nazy I (2018). High sensitivity and specificity of an automated IgG-specific chemiluminescence immunoassay for diagnosis of HIT. *Blood*. 132:1345-9.
22. Bakchoul T, Giptner A, Najaoui A, Bein G, Santoso S, Sachs UJH (2009). Prospective evaluation of PF4/heparin immunoassays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*.;7:1260-5.
23. Juhl D, Eichler P, Lubenow N, Strobel U, Wessel A, Greinacher A (2006). Incidence and clinical significance of anti-PF4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA class in 755 consecutive patient samples referred for diagnostic testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 76:420-6.
24. Pierce W, Mazur J, Greenberg C, Mueller J, Foster J, Lazarchick J. Evaluation of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) laboratory testing and the 4Ts scoring system in the intensive care unit (2013). *Ann Clin Lab Sci*. 43:429-35.

25. Chong BH, Chong JJH. Heparin-induced thrombocytopenia (2004). *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2:547-59.
26. Warkentin TE, Arnold DM, Nazi I, Kelton JG (2015). The platelet serotonin-release assay. *Am J Hematol.*;90 :564-72.
27. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis (2005). *Blood.*;106:2710-5.
28. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia (2010). *Annu Rev Med.* 61:77-90.
29. Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia (2000). *Blood*; 96:1703-8.
30. Pishko AM, Cuker A. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Cardiac Surgery Patients (2017). *Semin Thromb Hemost.*; 43:691-8.
31. 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 (1999). *Circulation.* 99:2530-6.
32. Pearson M-A, Nadeau C, Blais N. Correlation of ELISA optical density with clinical diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: a retrospective study of 104 patients with positive anti-PF4/heparin ELISA (2014). *Clin Appl Thromb.*;20:349-54.
33. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings (2006). *J Thromb Haemost* ; 4:759-65.
34. Lillo-Le Louët A, Boutouyrie P, Alhenc-Gelas M, Le Beller C, Gautier I, Aiach M, et al (2004). Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost*; 2:1882-8.
35. Crowther MA, Cook DJ, Albert M, Williamson D, Meade M, Granton J, et al (2010). The 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care.*; 25:287-93.
36. Linkins L-A, Bates SM, Lee AYY, Heddle NM, Wang G, Warkentin TE (2015). Combination of 4Ts score and PF4/H-PaGIA for diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: prospective cohort study. *Blood.* 2015; 126:597-603.
37. Nellen V, Sulzer I, Barizzi G, Lämmle B, Alberio L (2012). Rapid exclusion or confirmation of heparin-induced thrombocytopenia: a single-center experience with 1,291 patients. *Haematologica.*;97:89-97.
38. Favalaro EJ (2015). Toward improved diagnosis of HIT. *Blood.*;126:563-4.
39. Pishko AM, Fardin S, Lefler DS, Paydary K, Vega R, Arepally GM, et al (2018). Prospective comparison of the HEP score and 4Ts score for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* :3155-62.

Tableau 1: Données démographiques

	<b>Patients inclus</b>	<b>Ac Anti PF4/H (+)</b>	<b>Ac Anti PF4/H (-)</b>	<b>P value</b>
<b>n</b>	1300	94	1206	
Age (années, mean ± SD)	64.8 ± 17. 6	66 ± 17. 1	64.7 ± 17.7	0.494
Sexe, Mâle (%)	766 (58.9)	55 (58.5)	711 (59)	0.933
<b>Héparine administré</b>				
<b>HNF(n,%)</b>	769 (59.2)	79 (84)	690 (57.2)	0.034
Patients Médicaux ( <b>n, %</b> )	526 (68.4)	50 (63.3)	479 (69.4)	0.153
Patients chirurgicaux ( <b>n, %</b> )	227 (29.5)	29 (36.7)	195 (28.2)	
<b>HBPM (n,%)</b>	521 (40.1)	15 (15.9)	506 (41.9)	<0.001
Patients Médicaux ( <b>n, %</b> )	395 (75.8)	5 (33.3)	389 (76.8)	<0.001
Patients chirurgicaux( <b>n, %</b> )	110 (21.1)	9 (66.6)	102 (20.2)	
Chirurgie Cardiaque (ECC) ( <b>n, %</b> )	132 (10.2)	20 (21.3)	112 (9.3)	<0.001
Hémodialyse ( <b>n, %</b> )	141 (10.8)	23 (24.4)	118 (9.8)	<0.001
Infection ( <b>n, %</b> )	569 (43.7)	39 (41.5)	530 (43.9)	0.603
Hémoculture positive ( <b>n, %</b> )	192 (14.7)	15 (16)	178 (14.7)	0.790
Infection par Staphylococcus aureus ( <b>n, %</b> )	43 (3.3)	4 (4.3)	39 (3.2)	0.546
ECMO ( <b>n, %</b> )	90 (6.9)	9 (9.6)	81 (6.7)	0.265
Cancer active ( <b>n, %</b> )	223 (17.2)	8 (8.5)	215 (17.8)	0.020
Médicaments thrombocytopenants ( <b>n, %</b> )	905 (69.6)	61 (64.9)	844 (69.9)	0.149
<b>Score 4Ts (n, %)</b>				
Risque faible (≤3)	725 (55.8)	17 (18)	708 (58.7)	
Risque intermédiaire (4-5)	506 (38.9)	53 (56.4)	453 (37.6)	<0.001
Risque élevé (6-8)	39 (3)	24 (25.5)	15 (1.2)	
Durée de l'héparino-thérapie (jours) (mean, extreme values)	11.5 [1-316]	11.16 [2-45]	11.59 [1-316]	0.713
Arrêt de l'héparine ( <b>n, %</b> )	670 (51.5)	79 (84)	591 (49)	<0.001
Thrombose ( <b>n, %</b> )	82 (6.3)	19 (20.2)	63 (5.2)	<0.001

Ac Anti PF4/H, Anticorps anti PF4/Héparine ; HNF, héparine non fractionnée; HBPM, héparine de bas poids moléculaire; ECMO, oxygénation extracorporelle des membranes; ECC, circulation extracorporelle.

Tableau 1 supp : Caractéristiques des patients selon les trois groupes de titres :

		Anticorps Anti PF4/H				P VALUE
		Tous +	Titre: 1-3.24 U/mL	Titre: 3.25-12.40 U/mL	Titre: >12.40 U/mL	
<i>n</i> , %		94	29 (30.8)	39 (41.5)	26 (27.7)	
Age, années ( <i>n</i> ± SD)		66 ± 17.1	61.8 ± 19.8	66.6 ± 15.9	69.9 ± 14.9	0.211
Mâle ( <i>n</i> , %)		55 (58.5)	15 (51.7)	26 (66.6)	14 (53.8)	0.396
HNF	Tous	79 (84)	22 (75.8)	36 (92.3)	21 (80.7)	
( <i>n</i> , %)	Médical	47 (59.5)	13 (59)	20 (55.6)	14 (66.6)	0.711
	Chirurgical	32 (40.5)	9 (40.9)	16 (44.4)	7 (33.3)	
HBPM	Tous	15 (15.9)	7 (24.1)	3 (7.7)	5 (19.2)	
( <i>n</i> , %)	Médical	6 (42.9)	3 (42.9)	1 (33.3)	2 (40)	0.999
	Chirurgical	8 (57.1)	4 (57.1)	1 (33.3)	3 (60)	
	F (0-3)	17 (18)	10 (34.5)	5 (12.8)	2 (7.7)	
Score 4Ts ( <i>n</i> , %)	I (4-5)	53 (56.4)	15 (51.7)	25 (64.2)	13 (50)	0.030
	H (6-8)	24 (25.5)	4 (13.8)	9 (23)	11 (42.3)	
ECC ( <i>n</i> , %)		20 (21.3)	5 (17.2)	10 (25.6)	5 (19.2)	0.674
Hémodialyse ( <i>n</i> , %)		23 (24.4)	10 (34.5)	11 (28.2)	2 (7.7)	0.054
Infection ( <i>n</i> , %)		39 (41.5)	16 (55.2)	14 (35.9)	9 (34.6)	0.197
TIH confirmé ( <i>n</i> , %)		65 (69.1)	11 (38)	28 (71.8)	26 (100)	<0.001
TIH infirmé ( <i>n</i> , %)		29 (30.9)	18 (62)	11(28.2)	0	<0.001

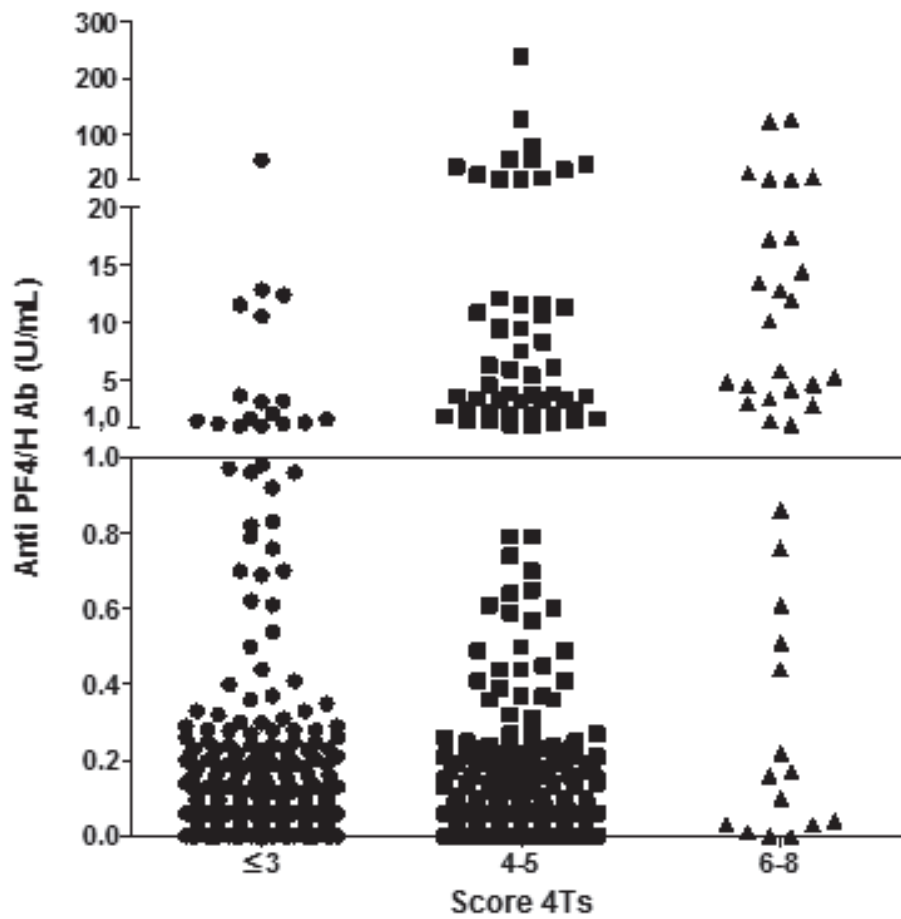
Ac Anti PF4/H = anticorps anti PF4/héparine; HNF = héparine non fractionnée; HBPM = héparine de bas poids moléculaire; Score 4Ts: F = score faible, I = score intermédiaire et H = score haut. -Lorsqu'il y a eu administration à la fois d'HNF et d'HBPM = considérée comme HNF.

Tableau 2: Caractéristiques des patients TIH positifs par rapport aux patients TIH négatifs:

	Anticorps Anti PF4/H Positive <i>n</i> = 94		P value
	TIH Positive	TIH Negative	
<b>N, (%)</b>	65 (69.1)	29 (30.9)	
Age (années, mean ± SD)	68.47 ± 16	60.5 ± 18.4	0.037
Sexe, Mâle (%)	37 (56.9)	18 (62)	0.640
<b>Héparine administré</b>			
<b>HNF (n,%)</b>	55 (84.6)	24 (82.7)	
Patients médicaux (n,%)	30 (54.5)	17 (70.8)	0.175
Patients chirurgicaux (n,%)	25 (45.5)	7 (29.2)	
<b>HBPM (n,%)</b>	10 (15.4)	5 (17.3)	
Medical patients (n,%)	4 (40)	2 (40)	0.999
Patients chirurgicaux (n,%)	5 (50)	3 (60)	
Chirurgie cardiaque (ECC) (n,%)	14 (21.5)	6 (20.6)	0.926
Hémodialyse (n,%)	12 (18.4)	11 (37.9)	0.043
Infection (n,%)	24 (36.9)	15 (51.7)	0.179
Hémoculture Positive (n,%)	6 (9.2)	9 (31)	0.013
ECMO (n,%)	7 (10.7)	2 (6.9)	0.716
Cancer active (n,%)	6 (9.2)	2 (6.9)	0.999
<b>Score 4Ts (n,%)</b>			
Mean ± SD	5.15 ± 1.4	3.68 ± 1.33	<0.001
Risque faible (≤3)	3 (4.6)	14 (48.2)	
Risque intermédiaire (4-5)	39 (60)	14 (48.2)	<0.001
Risque élevé (6-8)	23 (35.4)	1 (3.5)	
<b>Anticorps Anti PF4/H (mean ± SD, extreme values)</b>	23.9 ± 39.7 [1.2 – 240]	3.67 ± 3.41 [1.07 – 12.38]	<0.001

Ac Anti PF4/H, Anticorps anti PF4/Héparine; HNF, héparine non fractionnée; HBPM, héparine de bas poids moléculaire; ECMO, oxygénation extracorporelle des membranes; ECC, circulation extracorporelle.

Figure 1: Titre d'anticorps anti PF4/héparine selon la valeur du score 4Ts dans notre population de 1300 patients:



Cut-off = 1U/mL fixé par le fabricant. Les résultats des tests immunologiques de 1300 patients par rapport au score 4Ts (score faible  $\leq 3$ ; score intermédiaire 4-5; score élevé 6-8). Présence de 17 patients avec un score faible et des anticorps anti PF4/H positifs. Présence de 15 patients avec un score élevé et des anticorps anti PF4/H négatifs.

Figure 1 supp : Organigramme de l'étude

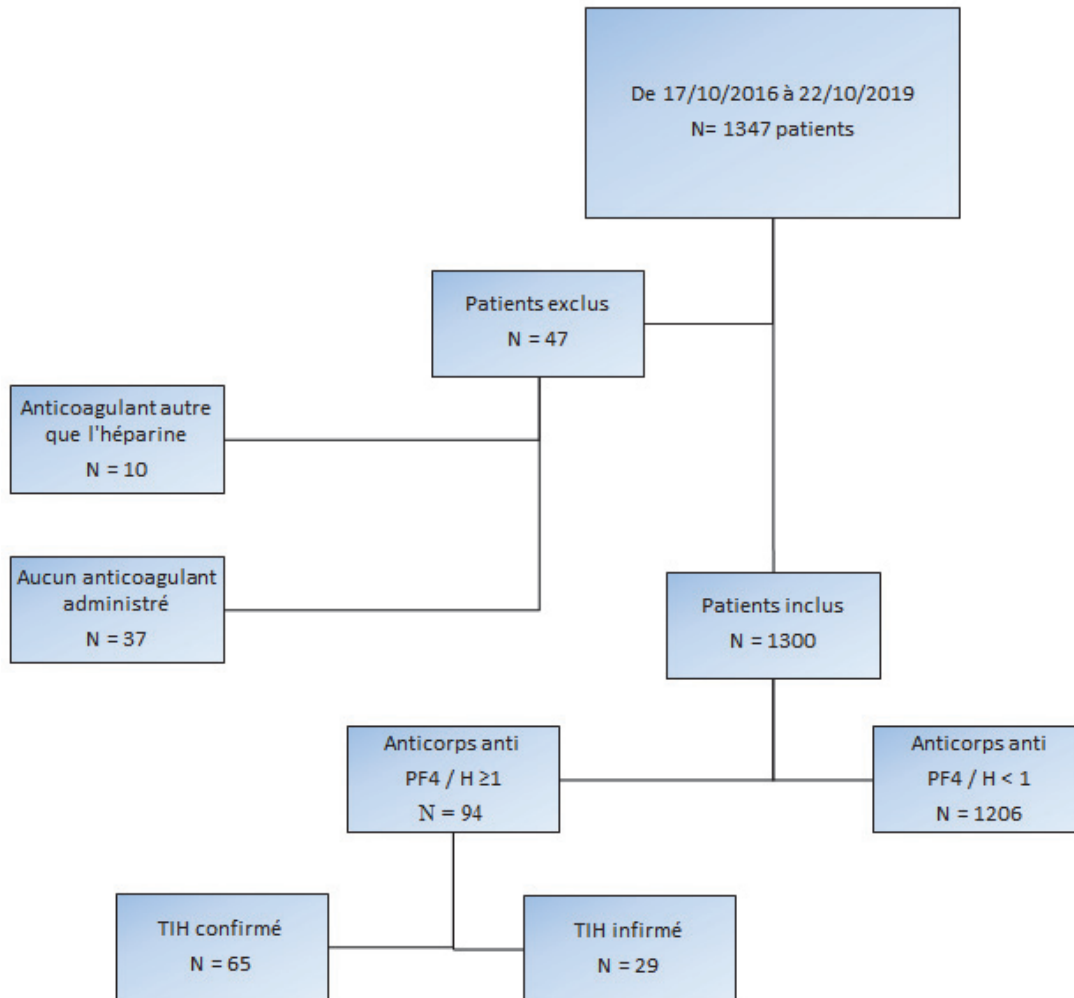
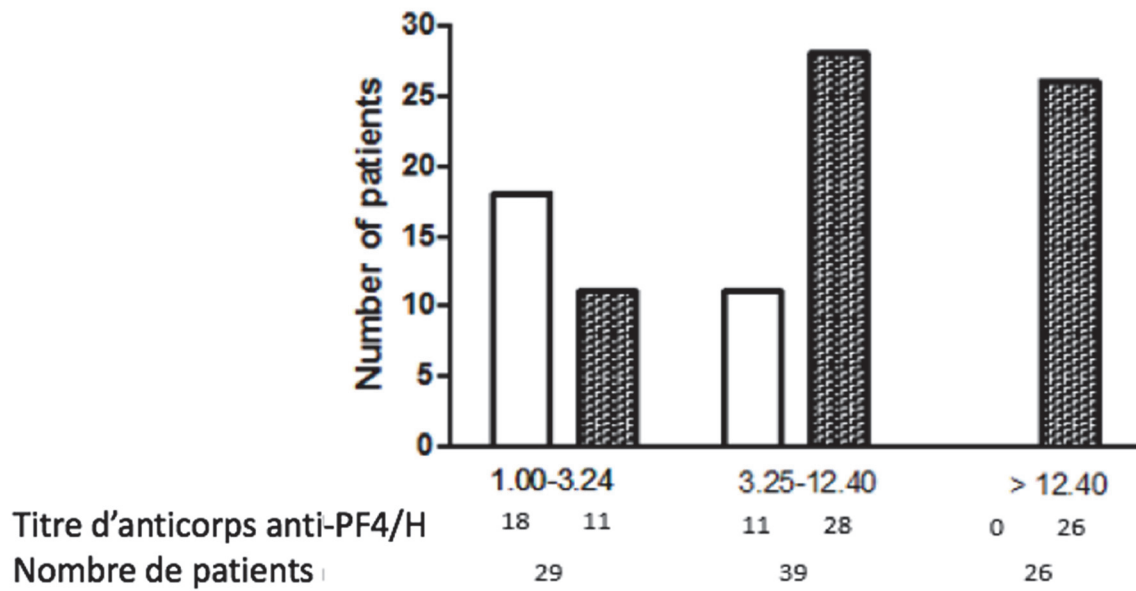


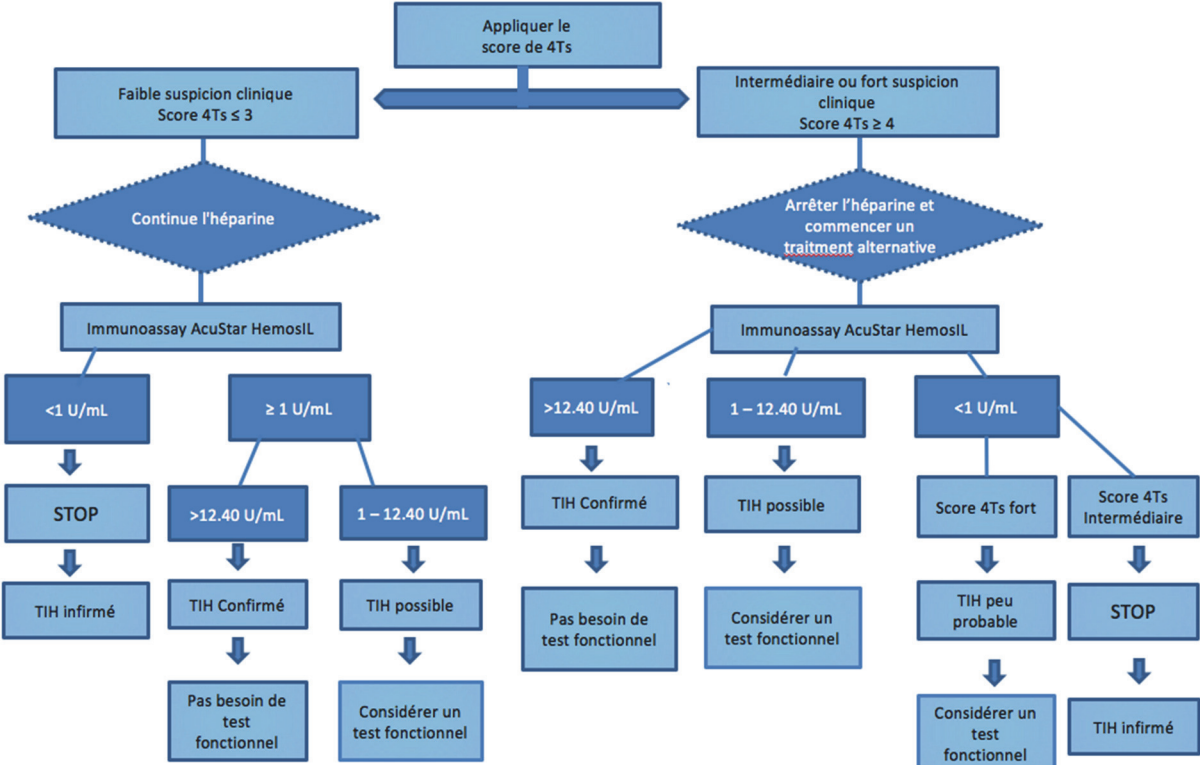
Figure 2: Patients avec diagnostic TIH confirmé divisé selon le titre des anticorps anti PF4/H:



TIH Négative (Blanche), TIH Positive (Noire).



Figure 3: algorithme de diagnostic suggéré pour le diagnostic de TIH:



## **ABBREVIATIONS LIST**

Anti PF4/H Ab : Anti Platelet Factor 4/Heparin AntiBodies

ASH : American Society of Hematology

ECC : ExtraCorporeal Circulation

ECMO : ExtraCorporeal Circulation

HIT : Heparin Induced Thrombocytopenia

IgG : Immunoglobuline G

ICU : Intensive Care Unit

LMWH : Low molecular weight heparin

LTA : Heparin-induced Light Transmission Aggregation

PF4 : Platelet Factor 4

SRA : Serotonin Release Assays

UFH : Un Fractionated Heparin

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

Ac Anti PF4/H : Anticorps Anti Platelet Factor 4/Héparine

ASH : American Society of Hematology

CEC : Circulation ExtraCorporelle

ECMO : Circulation ExtraCorporelle avec Oxygénateur à Membranes

HBPM : Héparines de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparine Non Fractionnée

IgG : Immunoglobuline G

LTA : Agrégation Plaquettaire induit par l'héparine par Transmission de Lumière

PF4 : Facteur 4 Plaquettaire

SRA : Serotonin Release Assays

TIH : Thrombopénie Induite par Héparine de type 2

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



## Résumé de l'article

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une complication du traitement par l'héparine qui expose le patient à des complications thrombotiques engageant le pronostic vital ou fonctionnel des patients. Un diagnostic erroné de la maladie peut avoir des conséquences majeures sur la prise en charge des patients, ce qui implique de définir la meilleure stratégie pour diagnostiquer la TIH. L'objectif de cette étude était d'évaluer une stratégie diagnostique combinant le score 4Ts, avec le résultat d'HemosIL<sup>®</sup> AcuStar HIT-IgG (PF4-H) pour confirmer le diagnostic de Thrombocytopénie Induite par l'Héparine.

Il existe une corrélation significative entre les valeurs plus élevées des anticorps anti-PF4 / H et la probabilité d'avoir une TIH. La spécificité diagnostique a été fortement augmentée en utilisant la combinaison entre le score 4Ts > 3 et un titre d'anticorps anti PF4/H positif  $\geq 3,25$  U/mL.

Un titre d'HemosIL<sup>®</sup> AcuStar HIT-IgG (PF4-H) > 12,40 U/mL a une spécificité de 100%, et par conséquent, une combinaison d'évaluation clinique et de tests de laboratoire garantira au mieux l'exactitude du diagnostic de la TIH.

**Mots-clés:** Thrombocytopénie Induite par l'Héparine, score 4T, Héparine, Immunoassay, Chimiluminescent.