



# Suggestion concernant le mécanisme en jeu dans la thrombocytopénie thrombotique induite par le vaccin

## Quel est l'objet de cette étude?

La thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin (TTIV) est un nouveau trouble rare de la coagulation associé à l'administration de vaccins à vecteur adénoviral contre la COVID-19 (p. ex. ChAdOx1 nCoV-19, AstraZeneca). La TTIV engendre une thrombocytopénie (faible taux de plaquettes) modérée à sévère associée à une thrombose (formation de caillots sanguins) qui est similaire à la réponse observée chez les patients présentant une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH).

La TIH survient lorsque les anticorps immunoglobulines G (IgG) reconnaissent de nouveaux épitopes (sites de liaison des anticorps) exposés après la liaison de l'héparine à une protéine plaquettaire appelée « facteur plaquettaire 4 » (PF4). Les anticorps liés au complexe PF4-héparine forment alors un complexe immunitaire qui active les plaquettes (en se liant à un récepteur plaquettaire appelé « Fc $\gamma$ RIIa ») et favorise la formation de caillots. L'une des théories est que la TTIV présente une physiopathologie similaire à la TIH, mais sans dépendance à l'héparine. Cette étude vise à mieux comprendre le mécanisme en jeu dans la formation de caillots observée chez les patients atteints de TTIV.

---

**En bref... Cette étude permet d'expliquer l'activation plaquettaire induite par anticorps qui pourrait contribuer à la formation de caillots chez les patients recevant des vaccins à vecteur adénoviral contre la COVID-19.**

---

## Comment les chercheurs ont-ils procédé?

Des échantillons de patients exposés soit à l'héparine, soit au vaccin d'AstraZeneca ont été prélevés au laboratoire d'immunologie plaquettaire McMaster.

- Les échantillons pour les tests de la TTIV ont été recueillis auprès de cinq patients (deux femmes et trois hommes) qui avaient reçu une seule dose du vaccin d'AstraZeneca et développé une thrombocytopénie avec thrombose. L'âge moyen des patients était de 44 ans et le délai moyen entre l'administration de la première dose de vaccin et le prélèvement de l'échantillon s'élevait à 28 jours. Des anticorps dirigés contre le PF4 ont été détectés dans tous les échantillons.
- Les échantillons pour les tests de la TIH ont été prélevés chez dix patients (cinq femmes et cinq hommes) ayant présenté une thrombocytopénie après avoir reçu de l'héparine. Sur ces dix patients, neuf ont souffert d'une thrombose. L'âge moyen des patients était de 69 ans et le délai moyen entre l'administration de l'héparine et le prélèvement de l'échantillon était de

14,3 jours. Les anticorps dirigés contre le complexe PF4-héparine ont été détectés dans tous les échantillons.

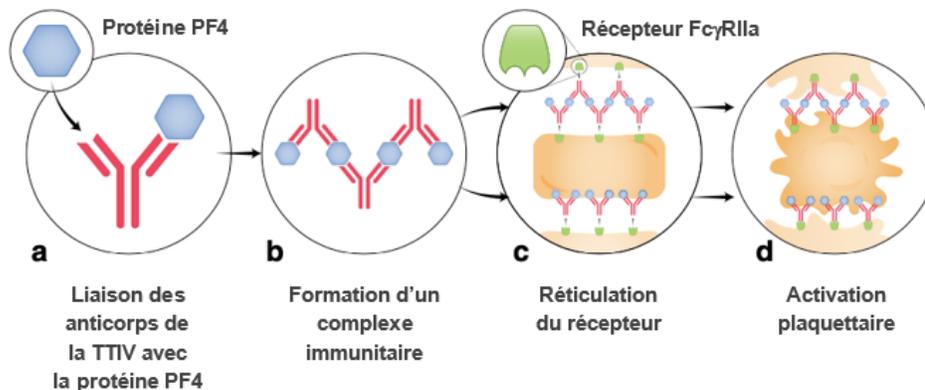
- Des modèles de réactivité plaquettaire dans les échantillons pour la TTIV et pour la TIH ont été étudiés in vitro.
- Soixante-dix mutants du PF4 recombinant — se distinguant à chaque fois par un seul acide aminé — ont été produits afin de déterminer les cibles spécifiques d'acides aminés déterminantes pour que les anticorps de la TTIV se lient au PF4.

## Quelles sont les conclusions de l'étude?

Dans les deux cas, les échantillons pour les tests de la TTIV et de la TIH ont présenté des modèles uniques de réactivité plaquettaire in vitro :

- Dans les échantillons pour la TTIV, l'activation plaquettaire ne dépendait pas de l'héparine, mais dans une large mesure du dosage de PF4. Les résultats montrent que les anticorps de la TTIV ont besoin du PF4 pour l'activation plaquettaire, ce qui est médié par l'engagement des récepteurs FcγRIIa.
- Dans les échantillons pour la TIH, l'activation plaquettaire a été observée dans le cadre de deux profils distincts : dépendance à l'héparine (n = 4) et non-dépendance à l'héparine (n = 6). Tous les échantillons pour la TIH ont également présenté une activation plaquettaire avec l'ajout de PF4.

Les chercheurs ont défini huit acides aminés de surface considérés comme essentiels pour la liaison des anticorps anti-PF4 chez les patients présentant une TTIV; sur ces huit acides aminés, quatre correspondaient aux sites de liaison habituels de l'héparine sur le PF4 en cas de TIH. Cela pourrait expliquer pourquoi on a observé l'inhibition de l'activation plaquettaire lors de l'ajout d'héparine aux échantillons pour les tests de la TTIV, probablement du fait d'un déplacement des anticorps anti-PF4 de la TTIV.



**Figure 1** : Suggestion de mécanisme des anticorps de la TTIV formant des complexes immunitaires d'activation plaquettaire (source : Huynh, A., Kelton, J.G., Arnold, D.M. et al. Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nature* 596, 565–569 (2021).



## Comment utiliser les résultats de cette étude?

Cet article montre pour la première fois un mécanisme potentiel d'activation plaquettaire dans le cadre d'un nouveau trouble rare de la coagulation. Les conclusions constituent une avancée majeure pour le diagnostic et le traitement de patients présentant une TTIV.

### Le contenu du présent **Concentré de recherche** est tiré de la publication suivante

Huynh, A., Kelton, J.G., Arnold, D.M. et al. Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nature* 596, 565–569 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03744-4>

**Rédaction :** Ce **Concentré de recherche** a été rédigé par le **Dr Khalid Batarfi**, spécialiste en médecine transfusionnelle à l'Université McMaster.

**À propos de l'équipe de recherche :** Cette étude a été dirigée par la **Dre Angela Huynh**, Service de médecine, École de médecine Michael G. DeGroot, Université McMaster, Hamilton, Ontario, Canada

**Remerciements :** Le McMaster Centre for Transfusion Research reçoit du financement de la Société canadienne du sang (Programme de subventions pour la recherche en médecine transfusionnelle), qui est financée par le gouvernement fédéral (Santé Canada) et les ministères de la Santé des provinces et territoires. Les opinions exprimées dans le présent document ne reflètent pas nécessairement celles de la Société canadienne du sang ou des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux du Canada.

**Mots-clés :** thrombocytopénie thrombotique induite par le vaccin, TTIV, thrombocytopénie induite par l'héparine, TIH, épitopes

**Vous voulez en savoir plus?** Communiquez avec Ishac Nazy par courriel : [nazy@mcmaster.ca](mailto:nazy@mcmaster.ca)