



SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

Anticorps prothrombotiques dirigés contre le domaine liant le récepteur de la protéine Spike dans les infections COVID-19 sévères

Prothrombotic antibodies targeting the spike protein's receptor-binding domain in severe COVID-19

Zhu W, Zheng Y, Yu M, Witman N, Zhou L, Wei J, et al.
Blood 2025 ; 145 : 635-47.

Analyse commentée réalisée par Laure MACRAIGNE

Date de publication : 7 avril 2025

JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS

Dans les formes sévères de COVID-19, la thrombo-inflammation a un rôle majeur dans la morbi-mortalité, avec des complications thrombotiques touchant 20 % des patients en soins intensifs. Chez les patients atteints de COVID-19, les anticorps ciblent la protéine Spike ou son domaine de liaison au récepteur (RBD). En examinant les séquences d'anticorps spécifiques du domaine RBD, les auteurs ont identifié des clones spécifiques qui possèdent un motif RKH ou Y5. Ces motifs ont également été identifiés pour les anticorps anti-FP4/héparine développés chez les patients atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH). Ainsi, les auteurs ont émis l'hypothèse que l'infection par le SARS-CoV-2 entraîne le développement de certains anticorps spécifiques du virus qui contiennent des caractéristiques structurales similaires aux anticorps de la TIH capables d'activer les plaquettes.

METHODES

L'étude porte sur 130 patients hospitalisés atteints de COVID-19. Elle explore le rôle prothrombotique des anticorps anti-RBD et leurs similarités avec les anticorps anti-PF4/héparine.

RESULTATS

Cette étude montre que 80 % des patients hospitalisés pour une COVID-19 sévère présentent des anticorps IgG qui reconnaissent les complexes PF4/héparine et 41 % d'entre eux induisent une activation plaquettaire en présence de FP4 *via* le récepteur FcγRIIA. De plus, une corrélation entre les anticorps IgG anti-FP4/H et ceux ciblant le domaine RBD de la protéine spike a été mis en évidence. A

cet égard, l'incubation d'un peptide RBD exogène ou l'élimination des IgG anti-RBD du plasma des patients COVID-19 ont significativement réduit leur capacité à activer les plaquettes. Les auteurs ont également cloné des anticorps spécifiques au RBD capables d'activer les plaquettes à partir de cellules B du sang périphérique de patients COVID-19. Ces anticorps présentaient des motifs de séquence dans la région déterminante de la complémentarité 3 de la chaîne lourde (HCDR3) similaires à ceux identifiés dans les anticorps pathogènes de la TIH.

De plus, chez les patients étudiés, la présence d'anticorps activateurs des plaquettes est associée à une concentration plasmatique plus élevée des protéines plaquettaires telle que le TNF α , le FP4, le PDGF, le CD40L, la P-selectin, le CCL17, et l'interleukin-1 α ce qui suggère une pathogénicité de ces anticorps *in vivo*.

Tableau 1 : Caractéristiques des anticorps anti-RBD et des anticorps anti-PF4/H.

Caractéristiques	Anticorps anti-RBD	Anticorps anti-PF4/H
Cible	Domaine de liaison au récepteur (rbd) de la protéine spike du SARS-CoV-2	Complexe PF4/héparine
Origine	Réponse immunitaire au SARS-CoV-2	Réponse immunitaire au complexe PF4/H
Effet principal	Neutralisation du virus, mais certains activent aussi les plaquettes et l'endothélium	Activation massive des plaquettes, monocytes, neutrophiles et de l'endothélium
Rôle de l'héparine	Présents sans exposition préalable à l'héparine	Produits après exposition à l'héparine
Présence dans COVID-19	Majoritairement chez les cas graves	Détectés chez certains patients COVID-19
Motifs génétiques clés	RKH et Y5 dans HCDR3	RKH et Y5 dans HCDR3
Mécanisme d'action	Similarité structurelle avec les anticorps anti-PF4/héparine , induit une activation des plaquettes <i>via</i> Fc γ RIIA	Se lie au complexe pf4/héparine, et induit l'activation des plaquettes <i>via</i> Fc γ RIIA
Corrélation observée	Positivement associée à l'inflammation et aux marqueurs de dommages tissulaires	Forte corrélation avec les anti-RBD
Implication clinique	Potentiel rôle dans la thrombose associée au COVID-19	Thrombose en présence d'héparine

AVIS D'EXPERT

Dans cette étude, la présence d'anticorps anti-FP4/H est retrouvée dans près de 80 % des patients étudiés ce qui confirme les travaux de Liu *et al* [1]. Cependant, ce résultat est nettement supérieur à ceux d'études précédemment publiées, pour lesquels des anticorps anti-FP4/H étaient détectés chez environ 10 à 25 % des patients hospitalisés pour une forme sévère de COVID-19 [2,3].

L'infection par le SARS-CoV-2, est accompagnée d'une inflammation importante, ce qui favorise l'activation accrue des cellules B et une production d'anticorps variés, qui peuvent présenter des réactions croisées. A cet égard, il a été montré que les anticorps anti-Spike ne reconnaissent pas le FP4, alors que les anticorps anti-FP4 présentent une certaine réactivité croisée avec le Spike-RBD [4].

Cette étude met en évidence la capacité des anticorps dirigés contre le domaine RBD chez les patients atteints de COVID-19 sévères à induire une activation des plaquettes *ex vivo*. En revanche, aucune association avec la thrombopénie, caractéristique de la TIH, n'a été démontrée. De même, aucun suivi des événements thrombotiques n'a été réalisé, ne permettant pas d'établir de corrélation entre les anticorps activateurs de plaquettes et les thromboses chez les patients atteints de la COVID-19.

Au total, l'étude met en avant les similarités mais également les différences entre les anticorps activateurs de plaquettes observés dans la TIH et dans les formes sévères de COVID-19. De plus, l'impact réel de ces derniers dans la physiopathologie des complications thrombotiques associée à la COVID-19 reste à déterminer plus précisément.

RÉFÉRENCES

1. Liu Q, Miao H, Li S, Zhang P, Gerber GF, Follmann D, *et al.* Anti-PF4 antibodies associated with disease severity in COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022 ; 119 : e2213361119.
2. Pascreau T, Ballester MC, Van Dreden P, Zia-Chahabi S, Zuber B, Choucair J, *et al.* The high frequency of anti-PF4/heparin antibodies in patients with COVID-19 is neither related to heparin treatment or to an increased incidence of thrombosis. *Clin Chem Lab Med* 2021 ; 59 : e405-8.
3. Ueland T, Hausberg I, Mørtberg TV, Dahl TB, Lerum TV, Michelsen A, *et al.* Anti-PF4/polyanion antibodies in COVID-19 patients are associated with disease severity and pulmonary pathology. *Platelets* 2022 ; 33 : 640-4.
4. Passariello M, Vetrei C, Amato F, De Lorenzo C. Interactions of Spike-RBD of SARS-CoV-2 and Platelet Factor 4: New Insights in the Etiopathogenesis of Thrombosis. *Int J Mol Sci* 2021 ; 22 : 8562.