



SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

Des extensions plaquettaires enrichies en intégrine et tétraspanines exacerbent l'inflammation sévère

Platelet-derived integrin- and tetraspanin-enriched tethers exacerbate severe inflammation

Kusch C, Stegner D, Weiss LJ, Nurden P, Burkard P, Johnson D, *et al.*
Science 2026 ; 391 : eadu2825.

Analyse commentée réalisée par Quentin POMORSKI

Date de publication : 15 octobre 2026

JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS

Le rôle des plaquettes ne se limite pas à l'hémostase. De plus en plus de preuves avancent qu'elles sont des acteurs majeurs de la thromboinflammation sans que les mécanismes précis soient définis.

Les auteurs décrivent ici un mécanisme de formation d'extensions plaquettaires enrichies en intégrine $\alpha\text{Ib}\beta\text{3}$ et en tétraspanine CD9 (PITT, *platelet-derived integrin- and tetraspanin enriched tethers*), associées à une aggravation du syndrome inflammatoire observé chez les patients septiques.

METHODES

Ce concept de PITT a été imaginé suite à l'observation *ex vivo* de plaquettes exprimant faiblement $\alpha\text{Ib}\beta\text{3}$ noté $\alpha\text{Ib}\beta\text{3}^{\text{faible}}$, $\text{CD9}^{\text{faible}}$, GPIX^+ et la présence au frottis sanguin d'extensions plaquettaires $\alpha\text{Ib}\beta\text{3}^+$, CD9^+ , GPIX^{neg} chez des patients COVID-19 ou septiques. Ce mécanisme a ensuite été étudié :

- *In vitro* : à partir de plaquettes humaines et murines par l'utilisation d'anticorps monoclonaux (mAbs) dirigés contre $\alpha\text{Ib}\beta\text{3}$ (notamment MWReg30) et par système microfluidique (1000s^{-1}) d'adhérence sur facteur Willebrand (VWF), fibrinogène et fibrine ;
- *In vivo* : par imagerie intravitale chez différentes lignées murines (*Itga2b-GFP*, *Fcgr3*^{-/-}, double *knockout Fcgr3:Fcgr2b*, *vWf*^{-/-}) soit par l'utilisation de MWReg30, soit dans des modèles de lésions pulmonaires (administration intranasale de lipopolysaccharide (LPS), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ou SARS-CoV-2).

RÉSULTATS

Observations biologiques	Les patients COVID-19 ou septiques présentent des plaquettes $\alpha\text{IIb}\beta 3^{\text{faible}}$, $\text{CD9}^{\text{faible}}$, GPIX^+
	Le frottis sanguin analysé par immunofluorescence montre des extensions plaquettaires $\alpha\text{IIb}\beta 3^+$, CD9^+ , GPIX^- parfois détachées du corps plaquettaire
In vitro	La liaison des mAbs à l' $\alpha\text{IIb}\beta 3$ induit son orientation et son regroupement (<i>clustering</i>) à la surface des plaquettes
	L'adhérence des plaquettes murines sur différentes matrices : VWF, fibrine ou MWReg30 via $\alpha\text{IIb}\beta 3$ induit la formation de PITT pouvant se détacher du corps plaquettaire en flux
In vivo	L'utilisation de MWReg30 <i>in vivo</i> induit l'accumulation des plaquettes murines à la surface des cellules endothéliales sinusoïdales hépatiques (LSEC) via le récepteur $\text{Fc}\gamma\text{RIIB}$ entraînant la formation de PITT et libérant en circulation des plaquettes $\alpha\text{IIb}\beta 3^{\text{faible}}$, $\text{CD9}^{\text{faible}}$
	Dans des modèles de lésions pulmonaires induites par l'inhalation de LPS, <i>S. aureus</i> ou SARS-CoV-2, les PITT détachés des plaquettes se fixent aux polynucléaires neutrophiles (PNN) et aux cellules endothéliales dans les poumons
PITT et thromboinflammation chez l'Homme	Les PITT activent les PNN auxquels ils s'attachent
	La présence de plaquettes $\alpha\text{IIb}\beta 3^{\text{faible}}$, $\text{CD9}^{\text{faible}}$ est associée à la gravité clinique chez les patients COVID-19 ou septiques

AVIS D'EXPERT

L'étude de Kusch *et al.* décrit un mécanisme plaquettaire novateur. La découverte des PITT semble apporter un éclairage nouveau sur un paradoxe clinique observé dans les syndromes infectieux majeurs : une inflammation intense associée à la fois à un risque thrombotique et à un risque hémorragique (**Figure 1**).

La liaison d'un ligand (tel que le VWF ou la fibrine) à l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta 3$ entraîne sa polarisation et son regroupement (*clustering*) à la surface de la membrane plaquettaire. Dans des conditions de flux élevées, proches du *shear* artériel, se forment des PITT en l'absence d'activation plaquettaire classique. Les PITT peuvent ensuite se détacher, générant une population de plaquettes déplétées en $\alpha\text{IIb}\beta 3$, probablement hypo-réactives, et se fixer à la surface des PNN et des cellules endothéliales. Ces structures pourraient ainsi activer les PNN et contribuer à la réponse inflammatoire.

Dans leur analyse de cet article, Perella et Rayes (1) soulignent qu'il reste à déterminer si toutes les plaquettes, ou seule une sous-population plaquettaire, sont capables de produire des PITT. De même, leur rôle exact demeure incertain : sont-ils uniquement associés à la thromboinflammation et à la dysfonction d'organe, ou pourraient-ils également participer à la clairance des pathogènes ?

Les implications cliniques d'une telle découverte sont prometteuses, tant comme biomarqueurs potentiels de sévérité de l'inflammation, que comme cibles thérapeutiques. Cependant, l'utilisation des anti-GPIIb/IIIa pourrait être problématique dans ce contexte. Si bloquer l' $\alpha\text{IIb}\beta 3$ pourrait prévenir la formation des PITT et ainsi réduire l'activation leucocytaire, le risque hémorragique associé à ces

traitements chez les patients septiques fragiles constitue une limite majeure. L'enjeu futur sera de moduler spécifiquement la formation des PITT, par exemple en ciblant les complexes $\alpha\text{IIb}\beta_3$ -CD9 ou les voies de remodelage du cytosquelette impliquées dans ce processus.

Ce travail met en évidence un nouveau mode d'action des plaquettes, capables de dissocier leurs fonctions hémostatiques et inflammatoires, et ouvre ainsi la voie à une meilleure compréhension des complications thrombo-inflammatoires des infections sévères.

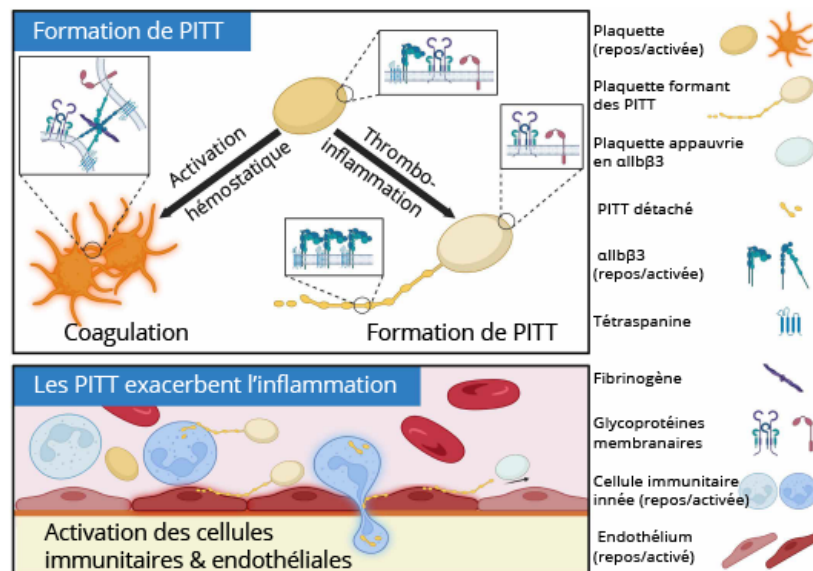


Figure 1 : Libération d'extensions plaquettaires enrichies en intégrine et tétraspanines comme mécanisme de thromboinflammation.

Les plaquettes peuvent utiliser leur intégrine principale, l' $\alpha\text{IIb}\beta_3$, à des fins physiologiques hémostatiques, ou pathologiques dans un contexte de thromboinflammation. Au site de lésion vasculaire, une activation plaquettaire déclenche une signalisation *inside-out* aboutissant à l'activation de l' $\alpha\text{IIb}\beta_3$, la liaison du fibrinogène et l'agrégation plaquettaire. Dans un contexte de thromboinflammation, des plaquettes non activées peuvent générer des extensions appelées PITT (*platelet-derived integrin- and tetraspanin enriched tethers*) pouvant se fixer aux leucocytes et aux cellules endothéliales, exacerbant l'inflammation, alors que le corps plaquettaire se détache constituant un *pool* de plaquettes déplétées hypo-réactives.

RÉFÉRENCE

1. Perrella G, Rayes J. Tethered platelets in severe infection. *Science* 2026 ; 391 : 349-50.