Antigène adénoviral déclencheur et hypermutation somatique dans les syndromes VITT

Adenoviral Inciting Antigen and Somatic Hypermutation in VITT

Wang JJ, Schönborn L, Warkentin TE, Müller L, Thiele T, Ulm L, *et al*.
N Engl J Med 2026 ; 394 : 669-83.

Analyse commentée réalisée par Estelle ARCHER

Date de publication : 26 novembre 2026

JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS

Les syndromes VITT (*vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis*) sont des complications rares mais graves décrites suite à l'utilisation de vaccins à stratégie adénovirus pendant la pandémie de COVID-19. Ces syndromes sont caractérisés par la présence d'anticorps dirigés contre le facteur plaquettaire 4 (FP4) entraînant une thrombopénie et la formation de multiples thromboses. Ils ont ensuite été décrits hors vaccination mais à la suite, notamment, d'une infection par un adénovirus (1).

Dans cet article, les auteurs ont émis l'hypothèse que les anticorps anti-FP4 développés lors des VITT pourraient résulter d'une réponse immunitaire mémoire mal dirigée à une infection par un adénovirus.

MÉTHODES

Les auteurs ont déterminé par analyse protéomique les séquences d'acides aminés des anticorps anti-FP4 de 21 patients VITT et ont séquencé les gènes codants pour la région hypervariable de la chaîne légère des immunoglobulines chez 100 patients VITT. Ils ont produit deux IgG1 recombinantes anti-FP4 possédant ou non une lysine (K) à la place d'un acide glutamique (E) dans la région hypervariable de la chaîne légère (E31K). L'affinité de ces différents anticorps pour plusieurs protéines et vecteurs adénoviraux a été testée. Leurs effets ont aussi été testés et comparés sur des souris exprimant le FP4 et le FcγRIIa humain.

RÉSULTATS

L'analyse protéomique des anticorps anti-FP4 purifiés des 21 patients a permis d'identifier une mutation acquise dans la chaine légère avec un acide glutamique, chargé négativement, à la place d'une lysine, chargée positivement, en position 31 (K31E). Cette hypermutation somatique a également été retrouvée chez 82 autres patients VITT pour lesquels de l'ADN était disponible. *In vitro*, les anticorps recombinants E31 présentent une augmentation de la liaison au FP4 et de l'activation plaquettaire comparativement aux anticorps K31. *In vivo*, une thrombopénie moins importante, comparable au contrôle négatif, est retrouvée avec le variant K31, ainsi que 3,5 fois moins de thromboses.

Par ailleurs, les auteurs ont aussi observé une réactivité croisée des anticorps de VITT avec la protéine adénovirale pVII, proche du FP4 en termes de charge et de propriétés de liaison aux polyanions. Ainsi, les anticorps recombinants anti-FP4 E31 se lient aussi bien à la pVII qu'au FP4, alors que les anticorps recombinants K31, qui présentent la séquence germinale à la position 31, ne sont pas capables de se lier au FP4 tout en présentant une liaison accrue à la pVII par rapport à l'anticorps E31. De même, les anticorps anti-pVII développés chez les sujets sains vaccinés par ChAdOx1-S ne présentent pas de réactivité croisée avec le FP4 et n'induisent aucune activation des plaquettes.

AVIS D'EXPERT

Ce travail est le premier à expliquer les mécanismes de la réponse immune impliquée dans les VITT. Les auteurs suggèrent que les VITT post-vaccinales ou post-infections virales sont la conséquence, chez des sujets à risque, d'une part d'une ressemblance moléculaire entre la protéine adénovirale pVII et le FP4 et, d'autre part d'une hypermutation somatique spécifique transformant une réponse immune anti-pVII en une réponse mal dirigée contre le FP4. Ainsi, la mutation somatique *K31E* confère alors un paratope chargé négativement ce qui favoriserait la liaison au FP4 chargé positivement.

Les interactions électrostatiques ne sont cependant pas les seules mises en jeu dans les interactions anticorps-antigène, les liaisons hydrophobes ont souvent un rôle important. La chaîne légère de l'immunoglobuline, et la région CDR1 de celle-ci dans laquelle la mutation *K31E* se trouve, ne sont, par ailleurs, pas décrites comme les régions les plus déterminantes apportant à un anticorps sa spécificité (2). On peut donc s'interroger sur la présence d'autres éléments, restant à déterminer, expliquant ce *shift* de réactivité de l'anticorps de VITT de la protéine pVII vers le FP4. Le scénario proposé par les auteurs constitue cependant une avancée majeure dans la compréhension de ces syndromes.

RÉFÉRENCES

1. Schönborn L, Esteban O, Wesche J, Dobosz P, Broto M, Puig SR, *et al*. Anti-PF4immunothrombosis without proximate heparin or adenovirus vector vaccine exposure. *Blood* 2023 ; 142 : 2305-14.
2. Kuroda D, Shirai H, Jacobson MP, Nakamura H. Computer-aided antibody design. *Protein Eng Des Sel* 2012 ; 25 : 507-21.