



**SFTH**  
SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
DE THROMBOSE  
ET D'HÉMOSTASE

***L'hématopoïèse clonale JAK2V617F+ est associée à un sur-risque de maladie thrombo-embolique veineuse***

***JAK2-mutant clonal hematopoiesis is associated with venous thromboembolism***

Zon R, Sekar A, Clapham K, Oren O, Niroula A, Bick A, *et al.*  
*Blood* 2024 ; 144 : 2149-54.

***Analyse commentée réalisée par Alexandre GUY***

***Date de publication : 8 janvier 2025***

***JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS***

L'hématopoïèse clonale de signification indéterminée (*clonal hematopoiesis of Indeterminate potential, CHIP*) est définie par la présence d'une ou plusieurs mutations dans les cellules hématopoïétiques circulantes (fréquence de l'allèle variant > 2 %) sans anomalie de la numération formule sanguine. Les gènes les plus fréquemment mutés dans les CHIP sont *TET2*, *DNMT3A*, *ASXL1*. La prévalence de l'hématopoïèse clonale augmente avec l'âge avec une prévalence estimée à plus de 10 % des sujets dans une population d'âge supérieur à 70 ans. La présence d'une hématopoïèse clonale de signification indéterminée est associée à un sur-risque d'hémopathies malignes mais également un sur-risque d'événements cardiovasculaires. L'association entre CHIP et maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) a été étudiée avec des résultats contradictoires jusqu'à présent. Dans cette étude, les auteurs ont pour objectif d'analyser cette association au sein d'une large population.

***METHODES***

425 399 individus de la base UK-BioBank ont été inclus, tous disposant de données d'exome entier et de données cliniques complètes. L'analyse des variants classant « CHIP » a été effectuée avec le logiciel Mutect2 et les variants avec une fréquence allélique (FA) > 0,02 retenus. La présence d'une néoplasie myéloproliférative (NMP) était suggérée en cas d'hémoglobine > 16,5 g/dl chez les hommes ou 16 g/dl chez les femmes ou un taux de plaquettes > 450 G/L. Une MTEV prévalente était définie comme un événement thrombo-embolique veineux étant survenu avant ou au moment du prélèvement pour analyse de l'ADN tandis qu'une MTEV incidente était définie comme un événement thrombo-embolique veineux survenant après ce prélèvement. Une analyse d'association entre la présence d'une

mutation du facteur II hétérozygote ou du facteur V hétérozygote et la survenue d'une MTEV, a été effectuée.

## RESULTATS

L'âge moyen des 425 399 individus était de 56,6 ans. La présence d'une CHIP (toutes mutations confondues) était associée de façon modeste à la MTEV incidente (*hazard ratio* (HR) : 1,17, IC : 1,09-1,13), avec une association plus forte en cas de VAF > 10 % (HR : 1,23, IC : 1,06-1,39). La présence d'une CHIP *TET2+* était associée de façon modeste à la MTEV incidente, sans que cela ne soit le cas en cas de mutation de *DNMT3A* ou *ASXL1*. La présence d'une CHIP mutée *JAK2V617F* était associée de façon importante à la survenue d'une MTEV incidente avec un HR à 4,2 (IC : 2,18-8,02) avec 9 individus ayant présenté une MTEV après le prélèvement. Parmi ces 9 individus, 6 ont développé une NMP avant ou au diagnostic de MTEV. De plus, la présence d'une CHIP mutée *JAK2V617F* était associée de façon importante à la MTEV prévalente (OR : 6,58, IC : 2,65-16,29).

Après exclusion des cas avérés de NMP et des cas suspects de NMP (*via* l'analyse de la numération formule sanguine), la présence d'une CHIP *JAK2+* reste associée à la MTEV incidente (HR : 6,24) et prévalente (HR : 11,88). Afin de contextualiser ces résultats, les auteurs ont également étudié au sein de la même cohorte, l'association entre la présence d'une mutation du facteur V ou du facteur II hétérozygote et la MTEV incidente et ont retrouvé un risque augmenté de 2,36 et 1,91, respectivement.

## AVIS D'EXPERT

Cette étude, réalisée chez un nombre important de sujets retrouve une association entre la présence d'une CHIP *JAK2+* (et donc avec hémogramme normal, excluant les NMP avérées) et la survenue d'un événement thrombo-embolique veineux, avant ou après la mise en évidence de cette CHIP. Ces résultats confirment les résultats issus de précédentes études de plus faible effectif et démontrent un impact de la CHIP *JAK2+* au niveau du territoire veineux, de manière supplémentaire au risque artériel initialement mis en évidence. Les mécanismes responsables de cette augmentation du risque thrombotique veineux restent à élucider et pourraient impliquer la formation de *neutrophil extracellular traps* ou une activation plaquettaire exacerbée. A noter une prévalence de mutation *JAK2* faible au sein de cette population d'étude (0,02 % des individus) qui confirme l'absence d'intérêt de rechercher la présence d'une mutation *JAK2V617F* devant un événement thrombo-embolique veineux en l'absence d'anomalies de la NFS et/ou de site de thrombose atypique. A l'inverse, devant la démocratisation de l'analyse par *next-generation sequencing*, la question de la prise en charge d'un patient avec une CHIP *JAK2+* sans événement thrombotique reste à résoudre.

Cette étude montre également que la présence d'une CHIP non *JAK2+* est associée à un sur-risque faible de MTEV incidente sans effet retrouvé sur la MTEV prévalente. Ces résultats suggèrent que la présence d'une CHIP non *JAK2* (notamment en cas de mutation de *DNMT3A*, *ASXL1* ou *TET2*) est un facteur de risque très mineur de développer une thrombose veineuse, avec un effet moindre que la présence d'une mutation du facteur II ou V à l'état hétérozygote. L'âge moyen de la population d'étude

étant de 57 ans, il serait intéressant d'étudier cette association dans une population plus jeune en l'absence de facteurs de risque associés.