



SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

Caractérisation fonctionnelle de variants génétiques de la thrombomoduline détectés chez des patients avec pathologies thrombotiques ou hémorragiques

Functional assessment of genetic variants in thrombomodulin detected in patients with bleeding and thrombosis

Van Laer C, Lavend'homme R, Baert S, De Wispelaere K, Thys C, Kint C, *et al.*
Blood 2025 ; 145 : 1929-42.

Analyse commentée réalisée par Alexandre GUY

Date de publication : 5 mai 2025

JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS

La recherche de variants génétiques au niveau de gènes codant pour des protéines de la coagulation et de l'hémostase progresse chez les patients avec pathologies thrombotiques et hémorragiques. La recherche de variants au niveau du gène codant la thrombomoduline (TM), *THBD*, est souvent effectuée. Bien que certaines observations familiales aient rapporté des associations entre des variants de *THBD* et des pathologies thrombotiques, les études fonctionnelles sur ces variants restent limitées. Cette étude présente l'étude fonctionnelle de 8 variants de *THBD* mis en évidence chez des patients avec pathologie thrombotique ou hémorragique.

METHODES

Les auteurs ont réalisé une analyse d'un panel de 30 gènes de la coagulation dans deux cohortes de patients présentant des pathologies thrombotiques ou hémorragiques. A partir des variants de *THBD* identifiés, les auteurs ont effectué une transfection de cellules endothéliales avec des vecteurs permettant d'apporter l'ADN complémentaire de chaque variant et ont effectué des expériences *in vitro* permettant de comparer les résultats obtenus avec ces variants et le variant WT : génération de thrombine, activation de la protéine C, activation de l'inhibiteur de la fibrinolyse activée par la thrombine. Enfin, les auteurs ont utilisé un modèle de prédiction de pathogénicité *in silico* ainsi qu'un modèle de prédiction de structure protéique.

RÉSULTATS

Dans cette étude, 601 patients avec suspicion de pathologie thrombotique (n = 294) ou hémorragique (n = 307) ont été analysés. Parmi eux, 6 variants de *THBD* ont été détectés chez 6 patients avec antécédent de thrombose veineuse. Ont été inclus dans la suite de l'étude, 2 autres variants de *THBD* mis en évidence précédemment, dans l'étude *Thrombogenomics*, chez 2 patients avec symptomatologie hémorragique. La TM soluble inhibant la génération de thrombine, les auteurs ont analysé la génération de thrombine en présence des différents variants de TM recombinante soluble. Alors que 6 variants étaient toujours en mesure d'inhiber la thrombine, la présence des variants L433P et C175S était associée à une absence d'inhibition de la génération de thrombine, avec un effet particulièrement marqué avec le variant L433P.

L'étude de la génération de thrombine en présence des différents variants de TM liée à la membrane, en présence ou non du récepteur endothélial de la protéine C (PC), confirme une absence d'inhibition en présence du variant L433P et une diminution d'inhibition en présence du variant C175S. L'action anticoagulante de la TM *via* l'activation de la PC par la thrombine a ensuite été évaluée en présence des différents variants de TM soluble ou liée à la membrane. Une diminution significative d'activation de la PC en présence des variants de TM soluble L433P et C175S, et de façon moindre avec le variant G502R a été observé. La TM permettant aussi une activation de l'inhibiteur de la fibrinolyse activée par la thrombine (TAFI), les auteurs ont ensuite évalué l'effet des différents variants sur le TAFI et ont montré une absence d'activation complète en présence du variant L433P, et une activation ralentie en présence du variant C175S.

L'ensemble de ces résultats démontrent un effet marqué sur les différents rôles de la TM du variant L433P, pour expliquer cet effet, les auteurs ont montré une absence de liaison entre le variant L433P de la TM et la thrombine. Enfin, afin de confirmer les résultats obtenus *in vitro*, les auteurs ont évalué la pathogénicité des variants étudiés *via* un modèle de prédiction *in silico* et un modèle de visualisation protéique 3D qui confirment le caractère probablement pathogène des variants L433P et C175S et permettent de visualiser la perturbation de liaison de la TM avec la thrombine de ces variants.

AVIS D'EXPERT

Cette étude révèle l'altération de fonctionnalité de 2 variants de *THBD*, L433P et C175S, avec une altération particulièrement marquée en présence du variant L433P. Ces deux variants ont été identifiés chez 2 patients avec pathologies thrombotiques d'expression précoce. A noter que ces deux patients avaient également une mutation *G20210A* du *F2*, participant donc possiblement au phénotype prothrombotique.

Une étude de ségrégation familiale n'a pu être conduite de manière exhaustive chez ces patients, ce qui constitue une des limites de cette étude. L'étude des 2 variants mis en évidence chez des patients avec symptomatologie hémorragique n'a pas permis (en utilisant des surnageants de cellules transfectées) de mettre en évidence une altération de la génération de thrombine et donc de pouvoir mieux comprendre le rôle de ces variants dans le cadre de pathologies hémorragiques.

Au total, cette étude apporte des éléments clairs d'altération de fonction de la TM chez les patients porteurs de ces variants de *THBD* et incite donc à inclure la recherche de ces variants dans le bilan de

thrombophilie génétique. Cependant, la portée de ces résultats est limitée par la rareté de tels variants et notamment par l'absence de familles porteuses de ces variants décrites jusqu'à présent. Pour exemple, l'étude française publiée récemment par le Dr Suchon [1] retrouvait des variants de THBD chez 2/133 patients, classés de signification incertaine.

RÉFÉRENCE

1. Suchon P, Soukarieh O, Bernard C, Mariotti A, Ernest V, Barthet MC, *et al.* Assessment of a next generation sequencing gene panel strategy in 133 patients with negative thrombophilia screening. *J Thromb Haemost* 2025 ; 23 : 997-1008.