



SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

Étude à l'échelle de populations d'anomalies de la protéine S et du risque de thrombose
Population-Scale Studies of Protein S Abnormalities and Thrombosis

Chaudhry SA, Haj AK, Ryu J, Jurgens SJ, Rodriguez Espada A, Wang X, *et al.*
JAMA 2025 ; 333 : 1423-32.

Analyse commentée réalisée par Alexandre GUY

Date de publication : 16 septembre 2025

JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS

La protéine S (PS) est une protéine plasmatique, vitamine K-dépendante, impliquée dans la régulation négative de la coagulation. Il existe trois formes de déficit héréditaire en protéine S : quantitatif (type I), qualitatif (type II), et un déficit en PS libre, mais pas en PS totale (type III). Le sur-risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) induit par la présence d'un déficit en PS est controversé du fait de biais méthodologiques fréquemment retrouvés dans les études. Les objectifs de cette étude étaient de (i) caractériser les variants hétérozygotes « perte de fonction » au niveau du gène *PROS1*, (ii) d'évaluer l'association entre la présence de variants et le risque thrombotique, (iii) d'analyser l'association entre les taux circulants de PS et le risque de MTEV, (iv) d'analyser la prévalence du déficit en PS héréditaire au sein d'une large population.

METHODES

Les auteurs ont analysé les données d'exome et/ou de génome entier issues de la base UK Biobank (n = 426 436) et de la base américaine du NIH (n = 204 006). Des données de protéomiques étaient disponibles pour 54 219 participants de la base UK Biobank. Des méthodes *in silico* ont été utilisées pour prédire le pouvoir pathogène des variants mis en évidence et l'établissement d'un score fonctionnel (*functional impact score*, FIS) mis au point. Ce score, compris entre 0 et 1, indiquait une pathogénicité plus importante à mesure que sa valeur se rapprochait de 1.

Les auteurs ont également analysé l'association entre la présence de variants rares (fréquence allélique < 0,1 %) et la survenue de différentes pathologies thrombotiques. Les variants rares avec un score FIS > 0,7 étaient considérés comme fonctionnellement délétères. Pour 44 431 participants, une

étude de la concentration en PS libre a été réalisée par la méthode Olink Explore. Enfin, les auteurs ont déterminé la prévalence du déficit héréditaire en PS au sein des deux bases anglaise et américaine.

RÉSULTATS

La prévalence de patients avec des variants qui possèdent un score FIS > 0,7 ou égale à 1 était faible, estimée à respectivement 0,22 % et 0,0091 % des cas. Toutefois, la présence d'un variant hétérozygote de *PROS1* dont le FIS était supérieur à 0,7 était associée à une augmentation significative du risque de MTEV (OR, 1,977 ; IC 95 %, 1,552-2,483) après ajustement sur l'âge, le sexe et la descendance. Cette association était encore plus marquée en cas de variant dont le FIS était égal à 1 (OR, 14,01 ; IC 95 %, 6,98-27,14). En revanche, aucune association n'a été observée entre ces variants et la survenue de thrombose artérielle. La présence d'un variant hétérozygote était également associée à une incidence cumulative significativement plus élevée de MTEV, tant pour les variants avec un FIS > 0,7 que pour ceux avec un FIS = 1, comparativement aux sujets ne présentant pas de mutation du gène *PROS1*. Fait intéressant, les variants avec un FIS > 0,7 étaient associés à une réduction très modérée et non significative, des taux de protéine S (PS) en analyse protéomique (médiane : 97 %). En revanche, les trois patients porteurs d'un variant avec un FIS = 1 inclus dans cette analyse présentaient une diminution significative du taux de PS, avoisinant 50 %.

Concernant les données de protéomique, les auteurs ont mis en évidence une association entre une diminution du taux de PS et le risque de MTEV (pour des taux inférieurs à 60 % : OR, 2,50 ; IC 95 %, 1,80-3,46), mais aussi avec la survenue d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs. A noter que seuls 10,1 % des sujets avec un taux de PS < 60 % avaient des variants de *PROS1* identifiés, suggérant la présence de causes acquises dans une majorité des cas de diminution de PS. Les auteurs ont ensuite validé ces résultats dans la cohorte américaine (n = 204 006) retrouvant des associations similaires entre les variants avec un score FIS > 0,7 ou FIS = 1 et le risque accru de MTEV, ainsi qu'une incidence plus élevée de MTEV au cours du suivi chez les porteurs de variants pathogènes.

AVIS D'EXPERT

Cette étude est la plus large conduite sur la présence de déficits en PS *via* l'étude de deux cohortes de taille très importante. Les auteurs retrouvent une prévalence faible de déficits constitutionnels en PS dans les 2 cohortes étudiées. Toutefois, la présence de variants pathogènes de *PROS1* est associée à un risque significatif de MTEV plus élevé que celui décrit précédemment. Ces données suggèrent que des diminutions du taux antigénique de PS sont principalement médiées par des causes acquises et que, même en l'absence de variant identifié, la présence d'une diminution du taux de PS est associée à un risque augmenté de MTEV.

Une des forces de cette étude réside dans l'approche intégrée combinant des analyses *in silico* et la validation par des données de protéomique. Ces données suggèrent donc qu'il est pertinent en pratique clinique d'effectuer un dosage de la PS couplé à une étude du gène de la PS. En effet, parmi les patients avec diminution de la PS, ceux porteurs de variants hétérozygotes de *PROS1* avec un score FIS élevé présentent un risque accru de MTEV. Ces données suggèrent enfin un intérêt limité de rechercher un déficit héréditaire en PS dans un contexte de thrombose artérielle.