



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

***Déterminants moléculaires du risque de récurrence thrombotique selon les sous-types de thrombose veineuse***

***Molecular Determinants of Thrombosis Recurrence Risk Across Venous Thromboembolism Subtypes***

Munsch G, Thibord F, Bezerra OC, Brody JA, van Hylckama Vlieg A, Gourhant L, *et al.*  
*Blood* 2025 ; 146 : 2357-69.

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

***Date de publication : 23 décembre 2025***

***JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS***

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), qui inclut la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), est associée à une morbi-mortalité importante. Le risque de récurrence est particulièrement élevé, notamment en l'absence de facteurs favorisants identifiés lors de l'épisode initial. Dans ce contexte, un traitement anticoagulant au long cours est parfois proposé, bien qu'il ne prévienne la récurrence que chez environ un tiers des patients, exposant les autres à un risque hémorragique inutile. Il est donc crucial de pouvoir affiner la prédiction du risque de récurrence chez les patients avec MTEV, en incluant possiblement des facteurs de risque biologiques à ceux déjà connus.

Les auteurs proposent dans ce travail d'identifier de nouveaux loci de susceptibilité de récurrence génétique *via* une méta-analyse d'études d'associations pangénomiques (GWAS).

***METHODES***

Les données de 6 355 patients issus de huit cohortes différentes ont été analysées. Une méta-analyse GWAS incluant les variants de fréquence allélique > 1 % a été réalisée et l'association entre variants génétiques et récurrence de MTEV a été évaluée à l'aide de modèles de Cox. Une analyse a également été conduite pour évaluer le risque associé à la récurrence des variants connus pour leur association avec le premier événement de MTEV. Des analyses d'association transcriptomique (TWAS) et des analyses de randomisation mendélienne ont exploré les liens causaux entre récurrence et 30 traits hémostatiques, protéines circulantes et métabolites sanguins. L'ensemble des analyses a été réalisé dans différents sous-groupes cliniques.

## RÉSULTATS

L'analyse GWAS a identifié un locus (GPR149/MME) associé au risque de récurrence de MTEV avec une association significative avec la présence de l'allèle C (fréquence : 2,3 %) (HR = 1,88,  $p = 2,04 \times 10^{-8}$ ). Parmi les 88 variants associés au premier épisode de MTEV qui ont pu être testés, 2 étaient également associés au risque de récurrence, situés au sein des loci KNG1 et FGG. Les analyses de randomisation mendélienne ont permis de mettre en évidence une association entre le risque de récurrence et l'augmentation des concentrations plasmatiques des facteurs VIII, XI, von Willebrand, BGAT et GOLM2.

A l'inverse, une diminution des concentrations de PCSK9 et pro-IL16 était associée également à un risque de récurrence accru. L'analyse en sous-groupes a permis d'identifier 18 déterminants moléculaires associés au risque de récurrence, avec des différences notables selon la localisation thrombotique initiale. Ainsi, le variant faux-sens de SCL44A1 était associé au risque de récurrence chez les patients avec EP (HR = 3,13,  $p = 5,9 \times 10^{-11}$ ), sans effet chez les patients avec TVP. Chez les patients avec MTEV non provoquée, une augmentation génétiquement déterminée de TREM2 apparaissait protectrice.

## AVIS D'EXPERT

Cette étude constitue à ce jour l'analyse la plus vaste entreprise pour identifier les facteurs de risque moléculaires de récurrence de la MTEV. Elle met en évidence 28 marqueurs moléculaires associés au risque de récurrence, dont 10 dans la population de patients avec MTEV et 18 spécifiques dans des sous-groupes basés sur le sexe, la présentation clinique initiale ou les caractères provoqué/non provoqué de l'événement thrombotique. Ces résultats soulignent l'hétérogénéité biologique du risque de récurrence et l'importance d'analyses stratifiées selon le phénotype clinique. Parmi les résultats les plus marquants figure l'identification du locus GPR149, spécifiquement associé au risque de récurrence ainsi que PCSK9 et pro-IL16 dont les diminutions de concentrations étaient associées au risque de récurrence.

Cette étude permet aussi d'identifier de potentielles nouvelles cibles thérapeutiques et d'ouvrir la voie à de nouveaux mécanismes physiopathologiques de la MTEV. Pour exemple, la spécificité du variant de SCL44A1 dans le risque de récurrence chez les patients avec EP sans effet chez les patients ayant présenté une TVP, suggère un mécanisme physiopathologique particulier induit par ce variant.

À terme, l'intégration de certains de ces marqueurs génétiques (ou dosages protéiques) dans des modèles prédictifs pourrait permettre une meilleure stratification du risque de récurrence et une personnalisation de la durée du traitement anticoagulant. Des études prospectives seront toutefois nécessaires pour valider leur utilité clinique et leur impact sur la prise en charge des patients.