



**HAL**  
open science

## Des tests génétiques pour prédire des maladies communes

Mauro Turrini, Jérôme Connault, Catherine Bourgain

► **To cite this version:**

Mauro Turrini, Jérôme Connault, Catherine Bourgain. Des tests génétiques pour prédire des maladies communes. *Médecine/Sciences*, 2020, 36 (5), pp.515-520. 10.1051/medsci/2020083 . hal-02903966

**HAL Id: hal-02903966**

**<https://hal.science/hal-02903966v1>**

Submitted on 21 Jul 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

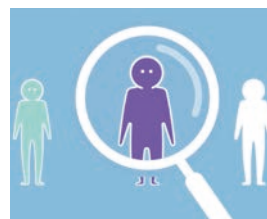
► Introduit au lendemain de l'identification des « thrombophilies non rares » (TNR), au milieu des années 1990 afin de prédire et de prévenir la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), le bilan génétique pour ces thrombophilies est un exemple assez rare de test génétique de susceptibilité pour une maladie complexe, à avoir franchi le pas d'un véritable usage de routine en clinique. Bien que ce test soit le plus répandu des tests de génétique post-natale en France, son usage (*À qui proposer le test ? Que faire des résultats ?*) fait encore l'objet de débats. Cet article analyse la trajectoire de régulation clinique de ce test et illustre l'importance du contexte spécifique d'usage pour comprendre sa diffusion. Cette analyse vise à nourrir une réflexion plus générale sur les enjeux que pose l'intégration clinique des tests génétiques pour les maladies communes, en considérant notamment les modalités de définition de l'utilité clinique d'un test (statistique *versus* biologique), des sujets du test (le cas *index versus* ses apparentés), et des critères en sous-tendant l'accès (modalités des calculs médico-économiques). ◀

### À qui prescrire le bilan génétique pour les thrombophilies non rares ? Une controverse médicale à retardement

Lors de son 17<sup>e</sup> congrès, intitulé *La part de l'inné*, qui s'est tenu à La Rochelle en septembre 2018, la Société Française de Médecine Vasculaire a consacré une session plénière à l'application clinique du bilan de thrombophilie. Cette question a été alors mise en exergue sous la forme d'une controverse entre deux experts du domaine. Le premier, Francis Couturaud, a appelé à l'abandon pur et simple de ces tests génétiques. Le second, Gilles Pernod, a refusé cette position radicale

## Des tests génétiques pour prédire des maladies communes

Mauro Turrini<sup>1</sup>, Jérôme Connault<sup>2</sup>, Catherine Bourgain<sup>3</sup>



<sup>1</sup>Université de Nantes, Maison des Sciences de l'Homme A. Guépin, 5 allée J. Berque, 44000 Nantes, France.

<sup>2</sup>Cermes 3, Inserm U988 - UMR Cnrs 8811 - Université de Paris - EHES, 7 rue Guy Moquet, 94800 Villejuif, France.

<sup>3</sup>CHU de Nantes - Service de Médecine Interne, 44000 Nantes, France.

[mauro.turrini@univ-nantes.fr](mailto:mauro.turrini@univ-nantes.fr)

tout en proposant un usage rationalisé et restreint. Loin d'être un phénomène français, cette querelle traverse la médecine vasculaire internationale. Un récent numéro spécial du *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* consacré à la génétique publie successivement un article favorable à l'utilisation des tests [1] et un autre demandant l'arrêt des prescriptions [2]. Comme le résu-

maît un article de synthèse publié en 2017 dans le *New England Journal of Medicine* « *Ordering thrombophilia tests is easy ; determining whom to test and how to use the results is not* »<sup>1</sup> [3].

Introduits au sein de la clinique au lendemain de leur découverte, au milieu des années 1990, les tests génétiques pour les « thrombophilies non rares » (TNR) sont aujourd'hui les tests de génétique post-natale les plus répandus en France. En 2017, l'Agence de la biomédecine recensait plus de 125 000 tests réalisés dans l'année. D'un point de vue biologique, il s'agit de rechercher dans deux gènes codant des protéines participant à la coagulation, le Facteur V et le Facteur II, deux variants ponctuels (ou SNP, *single nucleotide polymorphism*) distincts responsables d'hypercoagulabilité primaire. Lors de leur découverte, l'usage clinique le plus prometteur des tests développés pour les TNR était de prédire et de prévenir la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Cette pathologie, assez fréquente et hétérogène, se manifeste sous forme de phlébite ou d'embolie pulmonaire (EP). Plus exceptionnellement, les TNR peuvent être associées à des manifestations artérielles, notamment à l'accident vasculaire cérébral (AVC). Ces conditions constituent une cause importante de mortalité.

<sup>1</sup> Commander des tests de thrombophilie est facile ; déterminer qui tester et comment utiliser les résultats ne l'est pas.



Au début des années 1990, l'identification de plusieurs mutations génétiques associées à des maladies communes – telles que la mutation du gène codant l'apolipoprotéine E (*APOE*) pour la maladie d'Alzheimer – est annoncée par certains comme un tournant majeur de la génétique clinique [4]. Pour la génétique humaine, le temps serait ainsi venu de passer du diagnostic des maladies monogéniques rares à celui de la prévention et de la prédiction de maladies beaucoup plus fréquentes [5]. En pratique pourtant, seul un nombre relativement limité de tests de détection de ces mutations va franchir le pas d'un véritable usage de routine en clinique.

Pourquoi donc, les tests génétiques pour les TNR font-ils figure de relative exception ? Comment expliquer que vingt-cinq ans après l'identification des variants, l'utilité clinique de ces tests fasse encore débat ? Dans quelle mesure cette histoire particulière est-elle plus généralement informative sur les conditions et les enjeux du déploiement de la génétique pour la prédiction et la prévention des maladies communes ?

### **Ce que le bilan génétique de thrombophilie nous dit des conditions et des enjeux du déploiement de la génétique dans la prévention des maladies complexes**

Pour apporter des éléments de réponse à ces questions, nous présentons, dans cet article, l'évolution des critères de prescription et des conséquences cliniques du bilan génétique de thrombophilie au cours des vingt-cinq dernières années, en s'intéressant à la façon dont les professionnels ont pensé et organisé leur régulation. Pour suivre et analyser les évolutions des pratiques, nous nous sommes appuyés sur la littérature scientifique publiée, sur les recommandations de bonnes pratiques et autres protocoles d'aide à la décision médicale, mais aussi sur des entretiens réalisés auprès de médecins et de biologistes qui ont été directement impliqués dans cette histoire<sup>2</sup>. Notre démarche analytique s'inscrit au carrefour de la « sociologie de la traduction » [6, 7] et des études socio-historiques sur la biomédecine [8, 9]. Ancrées dans une analyse des pratiques professionnelles concrètes en lien avec les instruments et les objets mobilisés [10, 11], ces traditions de recherche ont montré combien l'essor de la génétique en contexte clinique ne saurait se comprendre comme un simple processus de diffusion linéaire depuis le laboratoire. L'introduction d'une nouvelle compréhension moléculaire du vivant et du pathologique perturbe les catégories médicales et s'accompagne d'une reconfiguration du travail clinique. Nous avons ainsi cherché à caractériser la façon dont les différents savoirs mobilisés dans la prédiction-prévention de la thrombose veineuse (la génétique moléculaire, l'épidémiologie clinique, la biologie de la coagulation) ont fait évoluer les formes de l'intervention médicale autour de la MTEV et les patients ciblés par cette intervention. Nous avons également été attentifs aux déplacements des rôles assignés aux différents acteurs impliqués (biologistes, spécialistes, généralistes, patients, apparentés non malades, etc.). Enfin, nous nous sommes intéressés aux circulations des savoirs et des

technologies qui les incarnent – entre les laboratoires, les services cliniques spécialisés, les consultations médicales mais aussi les institutions de santé, les associations de patients, les familles, etc. – considérant que ces circulations sont essentielles pour comprendre les usages et les régulations [12]. Nous avons en particulier pris en considération la façon dont la diffusion de la génétique auprès du grand public pouvait modifier les attentes et points de vue des professionnels concernés, notamment selon leur degré de connaissance et de spécialisation dans le domaine de la thrombose.

Nous proposons, après une description des conditions de diffusion clinique du bilan de TNR, une analyse des enjeux sous-tendant les controverses sur leurs usages qui ont éclaté, dans un premier temps au sein de la communauté médicale internationale et, plus récemment, dans une arène publique large.

### **Les thrombophilies rares comme de véritables maladies génétiques rares**

L'existence d'une concentration familiale de la MTEV est reconnue depuis la fin du XIX<sup>e</sup> siècle [13]. En 1965, le déficit en antithrombine est décrit dans une famille présentant une incidence élevée de formes très sévères de la maladie [14]. À l'époque, le trait est présenté comme probablement héréditaire, de type autosomique dominant, mais sans caractérisation moléculaire génétique. D'un point de vue clinique, l'identification de cette thrombophilie va toutefois aider à prescrire les traitements prophylactiques par anticoagulants chez les patients thrombotiques. Un risque jugé assez élevé de présenter des récurrences permet en effet de justifier le recours de longue durée à ces médicaments en dépit du risque d'hémorragie assez important qui leur est associé. La recherche biochimique de cette anomalie va également être proposée aux apparentés qui, s'ils sont testés positifs, sont invités à respecter certaines règles d'hygiène, des précautions, voire des mesures de prévention spécifique dans des situations jugées à risque. Ces mesures visent en premier lieu les femmes en âge de procréer. Les modifications hormonales liées à la grossesse ou à la contraception œstroprogestative, dont l'usage se répand au cours des années 1970, constituent en effet des facteurs favorisant la survenue de thrombose. Pendant les années 1980, deux autres formes de thrombophilie héréditaire sont découvertes : le déficit en protéine C et le déficit en protéine S<sup>3</sup> [15]. Mais, comme

<sup>2</sup> Ces témoignages sont indiqués dans le texte et retranscrits en vert.

<sup>3</sup> La protéine S (PS) est un inhibiteur physiologique de la coagulation et un cofacteur de la protéine C activée (PcA). Ces deux protéines interviennent dans l'inhibition des facteurs Va et VIIIa.



le déficit en antithrombine, ces thrombophilies héréditaires sont rares et ne sont détectées que chez un nombre très restreint de patients.

### La révolution des thrombophilies non rares

En 1994, l'identification du variant Leiden (G1691A) du gène codant le Facteur V [16] et celle du variant G20210A du gène codant la prothrombine (ou Facteur II), qui sera publiée deux ans plus tard [17], vont changer la donne. Près de la moitié des patients victimes d'un accident thromboembolique veineux (TEV) sans cause externe évidente (accident dit *idiopathique*) sont porteurs d'une mutation touchant l'un de ces gènes. Cette découverte déclenche ainsi « *un grand enthousiasme* » porté par le sentiment d'avoir « *pratiquement découvert la racine de chaque thrombose* ». Un nouveau terme est introduit pour qualifier la présence de ces mutations, celui de thrombophilies *non rares* (TNR).

Ces variants sont également fréquents dans la population générale (entre 5 et 10 % des individus) et la majorité des personnes présentant une TNR ne font pas d'évènement thromboembolique. Très tôt, les experts en épidémiologie clinique avancent l'idée que ces variants ne sont que des facteurs de risque parmi d'autres [18]. Cependant, parce qu'ils insistent également sur la complexité de la composante génétique de la maladie – en proposant notamment un modèle polygénique comme alternative au modèle monogénique –, ces points de vue nourrissent de fait une vision de la thrombose veineuse idiopathique comme maladie avant tout génétique [19]. L'usage des tests génétiques se répand ainsi dans la pratique clinique en suivant le schéma appliqué pour les thrombophilies rares : les enquêtes génétiques sont utilisées pour fonder la décision médicale, *comme si les thrombophilies non rares étaient des thrombophilies rares* [20].

« À l'époque, il n'y a pas ce distinguo qui est fait entre ce que j'appelle, moi, thrombophilie majeure, rare, mais avec un effet important, et thrombophilie fréquente, donc mineure, avec peu d'effets. [...] [Cette dernière est considérée comme] un facteur de risque de récurrence et il va falloir traiter le patient à vie, et en plus, il faut faire des dépistages familiaux pour identifier qui a ou qui n'a pas la mutation, avec l'hypothèse que [chez] ceux qui ont la mutation, il va falloir faire très attention, [alors que] ceux qui ne l'ont pas ne sont pas à risque. Ça, c'est vraiment l'ambiance de l'époque. »

Comme le montre ce témoignage, les tests génétiques sont utilisés pour fonder la décision médicale. La détection d'une mutation entraîne le recours à un traitement préventif, y compris chez des patients qui n'ont pas d'histoire personnelle de maladie. Il permet également de justifier de prendre des mesures préventives chez les apparentés de patients sans symptôme, notamment en cas de grossesse ou de contraception. Les résultats du bilan génétique de thrombophilie sont interprétés comme « *des marqueurs irréfutables, qui seuls nous permettent d'identifier tous les patients à risque* », tests qui permettraient d'éliminer une part majeure de l'incertitude entourant la prévention des récurrences ou des premiers épisodes chez les personnes à risque.

Le recours à ces tests se déploie dans d'autres spécialités médicales. Ainsi, la gynécologie-obstétrique s'approprie le bilan de TNR et élargit

sa prescription à des nouveaux profils de patientes. Le test est, par exemple, proposé aux femmes qui n'ont pas eu d'accident thromboembolique mais qui sont atteintes d'autres pathologies de la grossesse liées à un état d'hyper-coagulation : fausses-couches répétées, prééclampsies ou autres conditions placentaires. Lorsque le test est positif, il justifie la prescription de traitements préventifs anticoagulants lors de la grossesse et du post-partum.

### La crise de la capacité prédictive du bilan génétique de thrombophilie et la controverse autour de son utilité clinique

En parallèle de cette diffusion du bilan génétique de TNR, des études ont été entreprises afin de préciser sa capacité prédictive et son utilité clinique. Après une première période de résultats discordants, plusieurs méta-analyses, publiées dans la seconde moitié des années 2000, aboutissent à la même conclusion : « *the incremental value of testing individual with VTE for these mutations is uncertain* »<sup>4</sup> [21]. L'expression phénotypique des variants est aussi réévaluée. Ainsi, la thèse du « paradoxe de FV Leiden » [22] avance que si ce variant est associé à un risque accru de développer des thromboses, ces dernières seraient de moindre sévérité.

La prescription des tests dans la prise en charge de la MTEV est alors remise en cause par les sociétés savantes anglo-saxonnes. Les directives (*guidelines*) du *British Committee for Standards in Haematology* proposent ainsi une restriction drastique des prescriptions [23] et l'*American College of Chest Physicians* évacue toute référence aux TNR dans la neuvième version de ses recommandations sur la prévention chez les patients atteints de MTEV [24]. La logique est double. D'un côté, il s'agit de privilégier les variables permettant de prédire au mieux la survenue d'un évènement TEV, indépendamment de l'existence d'explications physiopathologiques liant variable et évènement TEV. Plusieurs scores internationaux intègrent ainsi, pour accompagner la décision de traitement de long cours suite à un accident TEV, des indicateurs biologiques (évaluation du D-Dimère), des signes cliniques (œdème), des traits physiques (surpoids) et sociodémographiques (le sexe, l'âge) mais excluent les tests génétiques [25-27]. La capacité prédictive est entendue sous un angle strictement statistique. L'arrêt du bilan génétique de thrombophilie s'accompagne ainsi d'un retour à un « vieux » outil de diagnostic médical : l'histoire familiale. De façon assez paradoxale, ce que certains médecins qualifient de « génétique grossière »

<sup>4</sup> La valeur du test pour ces mutations pour des individus avec TEV est incertaine.

devient la façon la plus fiable de saisir la présence d'un terrain héréditaire favorable à la thrombose veineuse [28]. De l'autre côté, des études mettent en garde contre les effets adverses que le bilan de TNR peut induire chez les patients, notamment l'inquiétude engendrée par la surinterprétation de cette prédisposition [29]. Ces critiques visent en particulier le recours aux tests en gynécologie-obstétrique.

Ce rejet du bilan génétique de TNR ne fait toutefois pas l'unanimité. En réponse à cette « crise des TNR », des conférences de consensus françaises [30, 31] et internationales proposent de limiter plutôt que d'éliminer, l'usage du bilan. Pour les médecins qui défendent cette position, l'abandon est une posture « idéologique », une « destruction du passé », en quelque sorte, une renonciation à une découverte médico-scientifique importante. Trois éléments sont mis en avant. Premièrement, si l'utilité clinique associée à la détection d'un variant de gènes impliqués dans les TNR pour décider de la durée du traitement est considérée comme négligeable, cette même utilité est jugée importante chez les patients présentant deux copies de ces mutations. Ainsi, les recommandations de bonnes pratiques françaises font une distinction nette entre les formes homozygotes ou doubles hétérozygotes (FVL/FII), interprétées comme « mutations pathologiques », et les formes hétérozygotes qui sont, elles, qualifiées de « variants non-pathologiques » [31]. Dans ce contexte, une forme grave de TNR demeure un motif valable pour prolonger la durée du traitement anticoagulant, et le bilan de TNR permet d'identifier les patients qui peuvent en bénéficier. Le deuxième élément concerne la possibilité de proposer une explication moléculaire à la survenue de la maladie chez un patient particulier. Parce qu'ils produisent une information fiable et reproductible sur la biologie du patient, les tests génétiques (contrairement aux prédicteurs statistiques inclus dans les scores) sont considérés comme apportant un élément de réponse à la question de savoir « pourquoi ce patient particulier a fait une thrombose ? ». Ainsi, bien que mauvais prédicteurs statistiques, ils permettent aux cliniciens de ne pas être totalement démunis face aux attentes élevées des patients.

Le dernier élément porte sur la possibilité ouverte par le bilan de TNR, d'organiser un dépistage ciblé des jeunes femmes en âge de procréer. L'identification des patients porteurs est appréhendée comme un moyen d'accéder à leurs apparentées qui sont concernées par une contraception hormonale ou un projet de grossesse, et de proposer ainsi aux porteuses indemnes de thrombose, des mesures de prévention primaire pour contrôler le risque d'évènement TEV. La prévention secondaire chez les patients atteints de MTEV devient donc un outil pour mieux cibler la prévention primaire.

### **Le bilan de thrombophilie pour toutes ! La diffusion du bilan de TNR hors de la clinique**

En parallèle de cette controverse interne à la communauté biomédicale, le bilan génétique de thrombophilie va rencontrer, les années passant, une popularité croissante dans le grand public, à la faveur notamment de l'essor des tests génétiques offerts en accès libre sur Internet. En 2015, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine

autorise l'entreprise 23andMe [36] (→) à proposer onze tests génétiques en vente directe au public. Les TNR, sous le nom de « thrombophilies héréditaires », en font partie. La société californienne, leader mondial du secteur, encourage ainsi les personnes à connaître, sans l'accompagnement d'un médecin ou d'un expert, un profil de risque, dont l'usage fait débat au sein même de la communauté médicale [32].

En France, où l'accès à ces tests sans autorisation médicale est interdit, les TNR vont néanmoins entrer dans l'arène publique, à l'occasion du « scandale de la pilule »<sup>5</sup>. Une des protagonistes, Marion Larat, jeune femme atteinte d'un accident vasculaire cérébral (AVC) massif imputé à la contraception hormonale orale, met en avant le fait qu'elle était porteuse d'une TNR et, donc, qu'un bilan génétique aurait pu l'alerter sur les risques TEV accrus associés à la prise de la pilule [33]. L'Association des Victimes d'Embolie Pulmonaire et d'AVC (AVEP) suite à la prise de la pilule, revendique le dépistage des TNR chez toutes femmes avant la primo-prescription de la pilule, comme un moyen d'identifier les femmes thrombophiles afin de les informer sur l'augmentation de risque associée à la contraception hormonale. Cette proposition est jugée suffisamment sérieuse par les autorités pour qu'elles demandent à la Haute autorité de santé (HAS) de l'évaluer. Le rapport, publié en 2015, appelle à ne pas généraliser le dépistage : « Toutes les recommandations existantes ayant abordé cette question, fondées sur avis d'experts et modélisation économique, s'accordent sur le fait de ne pas recommander de dépister la thrombophilie de façon systématique avant de prescrire une CHC (contraception hormonale combinée œstroprogestative) » [34].

Les arguments, en partie économiques, de cet avis n'ont toutefois pas manqué de faire réagir l'AVEP pour laquelle la question reste ouverte. Elle oppose deux logiques : l'une individuelle, du point de vue du patient, et l'autre collective, du point de vue du prescripteur, qu'il s'agisse du scientifique épidémiologiste ou du législateur, qui donne un avis sur le remboursement, à une très large échelle, des tests pour les TNR.

### **Conclusions**

La trajectoire historique, que nous avons rapidement esquissée, du bilan de TNR et de sa régulation, illustre l'importance de tenir compte du contexte spécifique de l'usage d'un test génétique pour comprendre sa

<sup>5</sup> En décembre 2012, Marion Larat accuse la pilule de troisième génération Meliane®, fabriquée par le laboratoire Bayer, d'avoir provoqué son accident vasculaire cérébral.



diffusion. Les tests de susceptibilité s'inscrivent dans une histoire de pratiques déjà habituées à la génétique monogénique. Ils ont ainsi suscité un enthousiasme initial très fort. La possibilité d'interpréter ces variants, à la fois comme des déterminants moléculaires de maladie et comme des facteurs de risque dans une modélisation statistique multifactorielle, a donc accompagné la montée en puissance des prescriptions. Ces dernières sont rapidement sorties du seul contexte de prévention de la récurrence d'événements thromboemboliques pour concerner d'autres pratiques, notamment dans le champ de la gynécologie. À mesure que les évaluations statistiques de la capacité prédictive de ces tests ont été précisées, le recours à ces tests a toutefois fait l'objet de controverses. Une part importante de la communauté médicale recommande aujourd'hui d'abandonner leur prescription pour la prise en charge de la MTEV. Ces positions, adossées aux standards statistiques de l'*Evidence-based medicine* (médecine fondée sur des preuves), se voient toutefois opposer une autre approche de l'utilité clinique pour le bilan de TNR : détecter les patients les plus à risque (bien que rares), proposer une explication étiologique à la survenue d'événements TEV, et identifier des apparentées à risque à qui des mesures de prévention relativement simples peuvent être proposées. Un déplacement s'opère ainsi d'un usage des tests visant à organiser la prévention de la récurrence après un accident TEV, vers la prévention primaire des accidents TEV chez des jeunes femmes en âge de procréer.

Dans un contexte de démocratie sanitaire dans lequel les patients prennent la parole et l'information génétique est plus accessible [35], la régulation du bilan de TNR devient une question de santé publique, dont les acteurs dépassent largement les seuls murs de la clinique. Les autorités médicales ont choisi de rejeter un dépistage universel chez toutes les femmes au moment d'un choix de contraception. Pourtant, les discussions internes à la communauté médicale pointent la difficulté à arbitrer cette question. Elles illustrent combien l'introduction de la susceptibilité génétique dans la clinique n'est pas un processus de diffusion linéaire simple, depuis le laboratoire vers les malades qui conduirait à produire, de façon quasi-mécanique, une médecine plus scientifique et plus objective. Au contraire, cette intégration redéfinit la frontière entre santé et maladie et va de pair avec le déploiement de nouvelles pratiques médicales de prévention et de prédiction.

Plus généralement, l'étude de cas que nous avons exposée, vient nourrir une réflexion sur les enjeux que pose l'intégration clinique des analyses génétiques pour les maladies communes. Ceux-ci vont d'interrogations sur les formes de mesure de l'utilité clinique d'un test (statistique versus biologique), sur les cibles de ces mesures (le cas index et/ou ses apparentés), jusqu'aux critères sous-tendant l'accès à ces tests (modalités des calculs médico-économiques) et à une ouverture, inévitable, de la réflexion sur les promesses et les limites de ces tests. L'exemple des TNR illustre la difficulté d'introduire des tests génétiques de susceptibilité en contexte de soin ou de prévention, tout en résistant à la tentation de les interpréter comme des causes fondamentales de la maladie. Dans la pratique, la propension est forte d'infléchir la logique statistique du modèle multifactoriel des maladies communes au profit d'une logique causale

simple, propre au modèle monogénique de la maladie. Ce constat soulève de véritables questions en matière d'usages, d'utilité clinique et de régulation des tests génétiques de susceptibilité qui doivent nourrir les réflexions sur la régulation du déploiement de tests similaires pour la prévention d'autres pathologies fréquentes, comme l'asthme ou l'hypertension. ♦

## SUMMARY

### Susceptibility genetics of common conditions in clinical practice

The genetic tests for "non-rare thrombophilias" (TNR) were introduced into clinical setting immediately after the identification of genetic variants in the mid-90s to predict and prevent venous thromboembolism (VTE). Although being a rare example of a genetic test of susceptibility for complex diseases that has been integrated in medical routine, it is the most widespread post-natal genetics inquiry in France nowadays. Yet, determining whom to test and how to use the results is still controversial. This article outlines the trajectory of its clinical regulation and illustrates the importance of the context of use to understand its diffusion. This analysis is intended to feed a more general reflection on the issues raised by the clinical integration of genetic surveys for common diseases, particularly with regard to the clinical utility of a test (statistical vs. biological), the subjects to be tested (the case index and/or her/his relatives), and the criteria underlying access to these tests (modalities of medico-economic assessment). ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. *J Thromb Thrombolysis* 2015 ; 39 : 367-78.
2. Stevens SM. Role of thrombophilia testing: con. *J Thromb Thrombolysis* 2015 ; 39 : 379-91.
3. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 1177-87.
4. Collins FS. Medical and societal consequences of the human genome project. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 28-37.
5. Lock M. Eclipse of the gene and the return of divination. *Curr Anthropol* 2005 ; 46 : S47-71.
6. Latour B. *La science en action*. Paris : La Découverte, 1989.
7. Akrieh M, Callon M, Latour B. *Sociologie de la traduction*. Paris : Presses des Mines, 2006.
8. Gaudillière JP. *Inventer la biomédecine : La France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant (1945-1965)*. Paris : La Découverte, 2002.
9. Keating P, Cambrosio A. *Biomedical platforms: realigning the normal and the pathological in late-twentieth-century medicine*. Cambridge, MA : MIT Press, 2003.
10. Akrieh M, Callon M, Latour B. À quoi tient le succès des innovations ? 1. L'art de l'intéressement. Gérer et comprendre. *Annales des Mines* 1988 ; 11 : 4-17.
11. Akrieh M, Callon M, Latour B. À quoi tient le succès des innovations ? 2. Le choix des porte-parole. Gérer et comprendre. *Annales des Mines* 1988 ; 12 : 14-29.

## RÉFÉRENCES

12. Law J. Making a mess with method. In : Outhwaite W, Turner SP, eds. *The sage. Handbook of social science methodology*. London : Sage, 2007 : 595-606.
13. Briggs JB. Recurring phlebitis of obscure origin. *Bull Johns Hopkins Hospital* 1905 ; 16 : 228.
14. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965 ; 13 : 516-30.
15. Stefano V De, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996 ; 87 : 3531-44.
16. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994 ; 369 : 64-7.
17. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996 ; 88 : 3698-703.
18. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999 ; 353 : 1167-73.
19. Miletich JP, Prescott SM, White R, et al. Inherited predisposition to thrombosis. *Cell* 1993 ; 72 : 477-80.
20. Turrini M, Bourgain C. Genomic susceptibility in practice: the regulatory trajectory of non-rare thrombophilia (NRT) genetic tests in the clinical management of venous thrombo-embolism (VTE). *Soc Sci Med* 2020 ; 112903. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.112903.
21. Segal JB, Brotman DJ, Emadi A, et al. Outcomes of genetic testing in adults with a history of venous thromboembolism. *Agency Healthcare Research Quality (AHRQ) Publication* 2009 ; 180 : 1-162.
22. Bounameaux H. Factor V Leiden paradox: risk of deep vein thrombosis but not of pulmonary embolism. *Lancet* 2000 ; 356 : 182-3.
23. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010 ; 149 : 209-20.
24. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012 ; 141 : e419S-96S.
25. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008 ; 179 : 417-26.
26. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, et al. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the vienna prediction model. *Circulation* 2010 ; 121 : 1630-6.
27. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* 2012 ; 10 : 1019-25.
28. Zöller B, Li X, Ohlsson H, et al. Family history of venous thromboembolism as a risk factor and genetic research tool. *Thromb Haemost* 2015 ; 114 : 890-900.
29. Haxaire C, Tromeur C, Couturaud F, et al. A qualitative study to appraise patients and family members perceptions, knowledge, and attitudes towards venous thromboembolism risk. *PLoS One* 2015 ; 1-13.
30. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, et al. Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse: applications cliniques. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2009 ; 5-11.
31. Alhenc-Gelas M, Aillaud MF, Delahousse B, et al. Facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse: état des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2009 ; 12-39.
32. Bourgain C, Sabbagh A, Turrini M. Faut-il se fier aux tests génétiques ? Maladies, paternité, origines ethniques. *Pour La Science* 2019 ; 499.
33. Larat M. *La pilule est amère*. Paris : Stock, 2013.
34. Haute Autorité de Santé. *Dépistage systématique de la thrombophilie avant une primo-prescription de contraception hormonale combinée. Recommandations en santé publique*. Saint-Denis La Plaine : HAS, 2015.
35. Bureau E, Hermann-Mesfen J. Les patients contemporains face à la démocratie sanitaire. *Anthropologie Santé* 2014 ; 8.
36. Jordan B. 23andMe ou comment (très bien) valoriser ses clients. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 447-9.


### TIRÉS À PART

M. Turrini



2<sup>ND</sup> INTERNATIONAL  
**SCIENTIFIC  
CONGRESS**  
SPINAL MUSCULAR ATROPHY  
PARIS-EVRY 2020

<https://evry2020.sma-europe.eu/>



Tarifs d'abonnement m/s - 2020

**Abonnez-vous**  
à **médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 538 dans ce numéro de m/s

