

# Autisme, le gène introuvable



*Bertrand Jordan*

# Autisme, le gène introuvable

De la science au business

*Éditions du Seuil*

25, bd Romain-Rolland, Paris XIV<sup>e</sup>

ISBN 978-2-02-107503-8

© Éditions du Seuil, janvier 2012

Le Code de la propriété intellectuelle interdit les copies ou reproductions destinées à une utilisation collective. Toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite par quelque procédé que ce soit, sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants cause, est illicite et constitue une contrefaçon sanctionnée par les articles L.335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

[www.seuil.com](http://www.seuil.com)

*Pour Anne,*



## *Avant-propos*

Ce livre raconte une histoire, celle de la confrontation de l'auteur avec l'annonce pour le moins prématurée d'un « test génétique pour l'autisme », en 2005, et des diverses péripéties scientifiques, médiatiques et même judiciaires auxquelles cette nouvelle a donné lieu au fil des années. Mais il a un propos bien plus général, celui de retracer, à travers cet exemple particulièrement frappant, un aperçu des recherches sur les maladies génétiques complexes et une vision sans tabous du monde de la « biotech » – en s'attachant naturellement aux enjeux particuliers du syndrome autistique qui a été la cible de tant de dérives, notamment du côté des approches psychanalytiques, et qui continue à soulever les passions.

L'autisme, quoi que l'on ait pu en dire dans le passé, est indéniablement une maladie organique, dans laquelle la mise en place des circuits neuronaux au cours de la vie fœtale est perturbée, et qui présente une composante génétique majeure dont la réalité a été démontrée dès le milieu des années 1980. Dans notre pays (mais c'est une exception au niveau mondial), cette affection reste pourtant fréquemment assimilée à une psychose infantile, dont les causes seraient à rechercher dans une relation mère-enfant perturbée, et dont le traitement

fait appel à des concepts psychanalytiques. Même si cette conception, quasiment abandonnée à l'étranger, n'est plus vraiment défendue aujourd'hui par la grande majorité du corps médical, elle reste très présente dans l'opinion et dans les structures de soin. Elle entraîne une sous-valorisation des thérapies d'orientation comportementaliste qui, si elles ne font pas de miracles, permettent souvent d'améliorer le pronostic et l'intégration sociale de ces enfants. Ce rejet de méthodes assimilées à un « dressage » ou à un « conditionnement » s'accompagne, très logiquement, d'une négation des aspects génétiques du syndrome.

Mais il faut reconnaître que la recherche du ou des « gènes de l'autisme » s'est avérée plus que décevante, malgré la forte influence génétique dont le signe le plus évident est la concordance\*<sup>1</sup> très élevée entre vrais jumeaux. Ce problème n'est pas spécifique à l'autisme, un tel constat a été fait pour de nombreuses maladies dont la composante génétique est pourtant indiscutable, comme le diabète, la maladie de Crohn, ou les affections cardio-vasculaires. En fait, notre perception est faussée par les remarquables succès de la génétique médicale des années 1990 qui a découvert les gènes impliqués dans la myopathie de Duchenne, la mucoviscidose, la chorée de Huntington, et tant d'autres... Ces succès ont été rendus possibles par le fait que ces affections sont monogéniques\*, c'est-à-dire qu'elles sont dues à un défaut présent dans un seul gène, toujours le même. De ce fait, leur transmission dans les familles se fait selon un schéma mendélien classique, et la traque du gène impliqué est relativement simple. Mais, dans la réalité, si la majorité

1. Les termes suivis d'un astérisque lors de leur première apparition sont explicités dans le glossaire, en fin de volume.

des affections présente une composante génétique, cette dernière est généralement complexe, c'est-à-dire qu'elle fait intervenir plusieurs gènes (parfois même très nombreux) et non un seul. Du coup, l'effet de chacun d'eux est faible, leur mise en évidence en devient très difficile et la valeur prédictive – le risque entraîné par la présence chez une personne de la « mauvaise » version d'un tel gène – est peu élevée. La simplicité des maladies monogéniques, et le caractère souvent « fatal » des prévisions possibles dans ce cas, ont durablement déformé notre vision des influences génétiques sur notre santé, et contribué à entretenir des illusions tant au niveau du diagnostic qu'à celui de la thérapie. Des progrès techniques très significatifs, l'apparition des puces à ADN\* il y a une dizaine d'années et, plus récemment, la perspective du « génome à 1 000 dollars », ont changé la donne et permis l'obtention de résultats solides et reproductibles, la mise en évidence convaincante de gènes intervenant dans les maladies complexes. Mais le pouvoir prédictif de chacun d'eux est faible, et même s'ils ouvrent des voies très utiles pour la compréhension du mécanisme pathogène, leur impact en diagnostic et en thérapie reste limité. Cela est vrai pour l'autisme comme pour la plupart des maladies complexes.

Si l'on s'intéresse à ces recherches et à la manière dont les avancées sont réalisées dans ce secteur, on s'aperçoit rapidement que le théâtre du jeu n'est pas limité aux laboratoires « académiques », universitaires ou hospitaliers. L'industrie y joue un rôle essentiel, notamment à travers les start up en biotechnologie, petites sociétés innovantes qui se créent pour exploiter une idée, une découverte ou un procédé technique. Ces structures financièrement fragiles mais créatives et dynamiques jouent un rôle essentiel pour aller de la recherche fondamentale à l'application clinique, non sans se fourvoyer

parfois dans des impasses techniques ou des tentatives tout à fait discutables sur le plan éthique. Ce livre donne aussi un éclairage sur ce monde bien particulier, à travers l'histoire de la société qui avait publié l'annonce mentionnée au début de cet avant-propos, et au cours des interactions de l'auteur avec ses responsables.

Finalement, à partir des répercussions d'un test génétique concernant l'autisme, cet ouvrage brosse un tableau du monde de la recherche sur les maladies complexes et éclaire les multiples interactions entre génétique, génomique, diagnostic, éthique... et business.

## Une annonce surprenante

20 juillet 2005, dans les pages intérieures du journal *Le Monde*, un titre attire mon regard : « Le premier test de diagnostic de l'autisme va être lancé ». Connaissant les difficultés dans lesquelles se débat la génétique psychiatrique, il me semble pourtant que les données sur l'autisme sont plus que confuses et que l'on est encore bien loin de pouvoir proposer un test génétique concernant cette affection. Cependant, l'article, signé de Jean-Yves Nau, alors chroniqueur attitré du journal pour les sciences médicales, est catégorique : « les responsables de la société française de biotechnologie IntegraGen » annoncent le lancement « dès 2006, du premier test génétique de diagnostic de l'autisme ». Et, un peu plus loin, le journaliste précise qu'il s'agira « d'un *home test*, disponible sans prescription médicale ». Bigre ! Va-t-on vraiment mettre entre les mains des parents un test dont l'interprétation sera forcément délicate, et qui va désigner, peut-être à tort, leur enfant comme un autiste en puissance ? On imagine facilement les dégâts que pourrait causer un tel procédé...

## L'autisme au sens clinique

L'autisme est certes un problème grave, tant pour les familles concernées que du point de vue de la société. Au-delà du sens courant du terme, désignant un refus ou une difficulté à communiquer, comme lorsqu'on parle d'un « gouvernement autiste », il s'agit d'un syndrome complexe dont les contours ont été précisés au fil des années, depuis que le terme a été introduit par le pédopsychiatre Leo Kanner en 1943. Son tableau clinique est caractérisé par des difficultés à plusieurs niveaux : un trouble du développement de l'interaction sociale réciproque, avec un détachement social marqué et une capacité d'empathie limitée, des réactions émotionnelles aux approches d'autres personnes altérées et marquées par l'évitement, des déficiences de la communication verbale et non verbale et un développement du langage en général très perturbé. Enfin, un répertoire restreint d'intérêts et de comportements allié à une résistance à tout changement et à des manies, des rituels manifestant un besoin exagéré d'ordre (*figure 1*). Le syndrome apparaît dès la toute petite enfance, et l'existence d'anomalies est généralement reconnue par les parents entre 12 et 18 mois : le nourrisson sourit peu et ne réagit guère à la présence des adultes, le petit enfant ne babille pas et n'acquiert pas les premiers éléments de langage. La définition du tableau clinique de l'autisme a fortement évolué au cours des années, on parle en général maintenant des « troubles du spectre autistique » (TSA<sup>2</sup>), catégorie qui regroupe l'autisme infantile au sens de Kanner avec plusieurs troubles apparentés, comme le syndrome d'Asperger dans lequel le langage et l'intelligence sont

2. Dans le monde anglo-saxon, ASD, *Autism spectrum disease(s)*.

peu atteints, ainsi qu'un « fourre-tout clinique » appelé « autisme atypique » dans lequel certains des symptômes de l'autisme classique sont absents.

Il s'agit d'une affection très handicapante (la majorité des enfants atteints ne devient jamais réellement autonome), lourde à porter pour les familles, et dont la prise en charge médicale et sociale est encore insuffisante. Elle fait l'objet de nombreux traitements de natures très diverses, depuis la psychanalyse jusqu'aux compléments alimentaires en passant par l'oxygène à haute pression... Plus sérieusement, différentes méthodes d'inspiration comportementale visent à faciliter les apprentissages de l'enfant. Elles présentent une certaine efficacité et peuvent faciliter l'insertion sociale du patient, surtout si elles sont employées très tôt dans la petite enfance, mais force est de reconnaître qu'il n'existe pas de thérapie à effet réellement curatif.



© Nancy J Price, Creative Commons

Figure 1. Un enfant autiste a rangé ses jouets de manière très précise avant de s'endormir.

## Une épidémie d'autisme ?

La fréquence<sup>3</sup> de l'autisme est importante, on parle aujourd'hui de 1 enfant sur 150 ou même, selon les études les plus récentes, 1 sur 100, avec une atteinte très préférentielle des garçons. Le nombre d'enfants reconnus autistes a fortement augmenté depuis les années 1990, il a été multiplié par vingt (*figure 2*), au point que certains parlent d'une « épidémie d'autisme ». Cette épidémie est-elle réelle, ou provient-elle de l'élargissement des critères de diagnostic ? Nous avons vu que l'on regroupe aujourd'hui sous le terme d'autisme plusieurs affections apparentées ; par ailleurs on est sûrement plus attentif à ce type de problème qu'il y a vingt ou trente ans. Il est donc certain qu'une partie au moins de l'augmentation est liée à une définition plus large du syndrome et à une prise de conscience des parents comme du corps médical. Mais, à critères égaux, y a-t-il ou non un réel accroissement de l'incidence\* ? La question n'est pas tranchée, et fait l'objet de nombreux débats. Au niveau des cliniciens et des épidémiologistes, l'opinion majoritaire – mais non unanime – incrimine l'élargissement du diagnostic et les facteurs sociaux [1.1, 1.2, 1.3]<sup>4</sup>. Une étude récente, rapportée dans la revue *The Lancet* [1.4] en octobre 2010, décrit des « poches » (*clusters*) d'autisme au sein de l'agglomération de Los Angeles, montrant une fréquence quatre fois plus élevée

3. En termes techniques on parle de *prévalence*\* (nombre total de cas dans la population à une date donnée) ou d'*incidence*\* (nombre de nouveaux cas constatés durant une année). J'emploie ici le terme courant de fréquence en lui donnant le sens de prévalence.

4. Les chiffres entre crochets [ ] renvoient aux références bibliographiques, regroupées par chapitre à la fin du livre.

dans une zone de quelques kilomètres carrés autour du quartier d'Hollywood, attribuée par les auteurs à la structure sociologique particulière de cette zone qui induirait un surdiagnostic. D'un autre côté, les structures de soin, les associations de parents et les médias, eux, penchent vers l'existence d'une véritable épidémie – et mettent souvent en avant pour l'expliquer des éléments de l'environnement, allant de la vaccination à la pollution par le mercure ou à la présence de gluten dans l'alimentation.

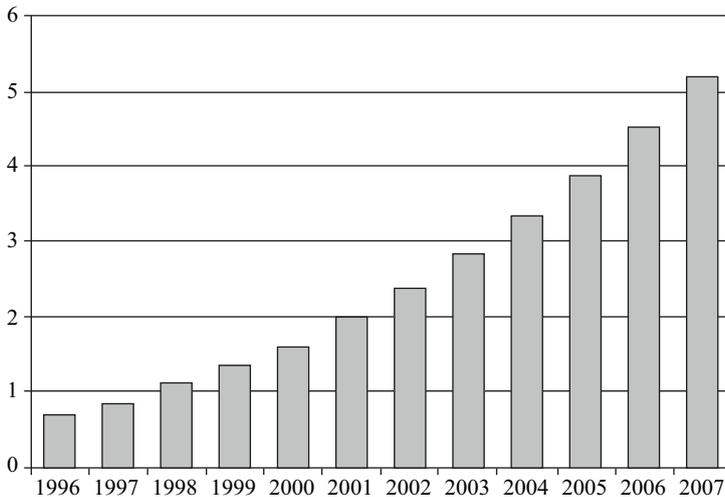


Figure 2. Fréquence (prévalence) de l'autisme aux États-Unis entre 1996 et 2007. On voit qu'en dix ans on passe de 0,5 pour 1 000 à un peu plus de 5 pour 1 000 (1 enfant sur 200) en 2007. Selon certaines études, le chiffre pour 2009 serait de 1 sur 100. Notons qu'il s'agit de la fréquence des TSA (Troubles du spectre autistique), ASD en anglais, définition très large de l'autisme.

## **Autisme, psychanalyse et physiologie**

Pour en revenir à l'annonce d'IntegraGen, cela a-t-il seulement un sens de parler de test génétique dans le cas de l'autisme ? N'est-il pas essentiellement un trouble de la relation mère-enfant, lié aux circonstances de la petite enfance, et aboutissant à ce syndrome de la « forteresse vide » [1.5], naguère décrit de manière si convaincante (et si médiatique) par Bruno Bettelheim ? En réalité, la France est l'une des rares nations dans lesquelles l'autisme est encore souvent considéré comme une psychose infantile, où les thérapies institutionnelles sont en partie d'inspiration psychanalytique, et où est parfois pratiquée une technique de « soin » appelée *packing*, qui consiste à envelopper l'enfant dans des draps humides et glacés afin que le patient puisse « se réapproprier son corps » grâce à « la prise de conscience des limites corporelles » [1.6]... Au niveau mondial, on est aujourd'hui bien loin de la vision des années 1970 qui attribuait le plus souvent cette affection à une mauvaise relation mère-enfant. Il est aujourd'hui démontré que l'autisme a un fondement neurologique, qu'il est associé à des anomalies de développement du système nerveux central, anomalies principalement observées au niveau des synapses, ces connexions entre neurones par lesquelles s'établissent les circuits neuronaux qui sont à la base de tout le fonctionnement de notre cerveau. Les données récemment acquises grâce aux nouvelles techniques d'exploration du cerveau suggèrent fortement que ces anomalies apparaissent au cours du développement fœtal, donc bien avant la naissance.

## Les preuves d'une forte composante génétique

Le rôle de l'hérédité dans l'autisme est maintenant établi. Dans les années 1970, le scepticisme était de mise quant à une influence génétique – comme en témoigne encore en 1976 le titre d'un article scientifique : « Les composantes génétiques, si elles existent, de l'autisme infantile et de la schizophrénie » [1.7], – mais celle-ci est aujourd'hui clairement prouvée et généralement acceptée, sauf parfois en France. La démonstration repose principalement sur l'étude de vrais et faux jumeaux, véritable expérience de la nature qui permet de distinguer l'influence de l'hérédité et celle de l'environnement ; les premiers résultats, parus dès 1977, ont été largement confirmés ensuite [1.8, 1.9, 1.10]. Il s'agit en fait de mesurer la « concordance » dans des couples de jumeaux, c'est-à-dire la fréquence avec laquelle le deuxième jumeau est atteint si le premier est diagnostiqué en tant qu'autiste. On sait depuis longtemps qu'il existe une composante familiale pour ce syndrome : si un enfant est affecté, la probabilité pour que l'un de ses frères ou sœurs le soit également est de 10 % environ, alors que la fréquence dans la population est inférieure à 1 %. Mais ce n'est pas probant en ce qui concerne l'hérédité : cela pourrait simplement manifester un environnement familial délétère partagé par les membres de la fratrie. La comparaison réellement éclairante est celle qui confronte vrais et faux jumeaux. Pour les vrais jumeaux, issus d'un embryon unique qui s'est divisé en deux très précocement, et qui ont donc exactement le même jeu de gènes<sup>5</sup>, la

5. Pour les puristes, je me dois d'ajouter « à quelques nuances près », car deux jumeaux ne sont pas tout à fait identiques. Reste qu'ils sont beaucoup, beaucoup plus similaires que deux faux jumeaux, c'est l'essentiel pour mon argument.

concordance oscille entre 60 % et 90 % selon les études, elle est donc très forte. Par contre, elle n'est que de 10 % à 20 % pour les faux jumeaux, qui proviennent de la fécondation simultanée de deux ovules par deux spermatozoïdes, et ne sont donc ni plus ni moins apparentés (au sens génétique) que deux membres quelconques de la fratrie. La figure 3 montre une partie des résultats d'une étude publiée en 1985, qui a confirmé la première publication de 1977 : sur les 40 paires de jumeaux étudiés, la concordance est de 96 % pour les vrais jumeaux (22 paires concordantes sur 23) et de 24 % pour les faux (4 sur 17). Ces résultats ont depuis été renforcés, notamment, en 2006, par une investigation de grande ampleur portant sur plusieurs milliers de couples de jumeaux [1.11], même si des données toutes récentes (et encore à confirmer) les modulent dans le sens d'un effet de l'environnement fœtal [1.12, 1.13, 1.14].

Le point important ici n'est pas tant la valeur absolue de la concordance que la différence entre les vrais et faux jumeaux. On peut légitimement considérer que chaque membre d'un couple de jumeaux, qu'ils soient vrais ou faux, a été soumis au même environnement maternel et familial. L'écart que l'on constate pour la concordance doit alors, pour l'essentiel, être attribué au fait que les vrais jumeaux portent des gènes identiques : si seul l'environnement intervenait, les faux jumeaux devraient être aussi concordants que les vrais. Si l'on voulait traduire cela par un chiffre, on pourrait dire que l'influence génétique rend compte d'au moins la moitié (50 %) du risque d'autisme. Attention : cela ne signifie pas que le vrai jumeau était forcément *destiné* à être (ou devenir) autiste, comme son frère. La concordance élevée indique seulement que s'il est placé dans les mêmes conditions que son jumeau, il a de fortes chances d'évoluer de la même manière.

En d'autres termes, cette forte influence génétique n'élimine pas totalement le rôle de l'environnement, et, placé dans un autre milieu, le même enfant pourrait avoir un risque plus faible d'évolution néfaste. Là aussi, on dispose en principe d'une expérience de la nature, celle des vrais jumeaux séparés à la naissance et élevés dans des familles différentes... mais ces cas sont très rares, parfois sujets à caution (séparation incomplète, ou familles très similaires), et les données statistiques sont trop limitées pour en tirer des conclusions solides.

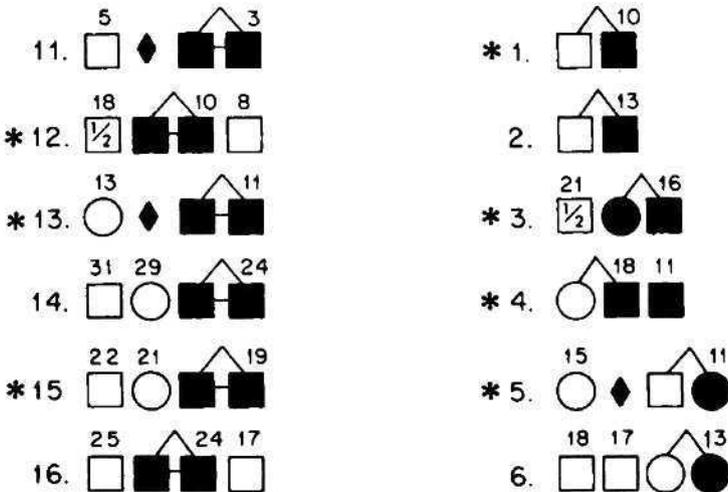


Figure 3. Quelques couples de vrais et faux jumeaux (extrait partiel de la figure 1 de l'article de Ritvo et coll., en 1985, l'une des premières études confirmant la concordance entre vrais jumeaux [1.9]). Les carrés correspondent à des garçons, les ronds à des filles, les losanges à des grossesses non menées à terme. Les vrais jumeaux (à gauche) sont reliés par un trait horizontal. L'étude porte au total sur 40 paires de jumeaux, 22 vrais jumeaux sur 23 sont concordants alors que seulement 4 sur 17 des faux jumeaux le sont.

## **De la génétique à la compréhension et au traitement ?**

Quoi qu'il en soit, le rôle des gènes dans l'autisme (dans le risque d'autisme, pour être plus précis) ne fait aujourd'hui plus de doute. On peut donc espérer que les chercheurs parviennent, comme pour d'autres affections héréditaires, myopathie ou mucoviscidose par exemple, à identifier le ou les gènes qui, lorsqu'ils sont défectueux, causent cette affection. À partir de ces avancées, on pourrait alors mieux comprendre cette maladie, prévoir son apparition à l'aide de diagnostics précis et, pourquoi pas, découvrir des traitements efficaces. Malheureusement, la réalité est tout autre : l'autisme, comme nombre d'affections organiques (hypertension, maladie de Crohn, diabète de type 2) ou psychiatriques (psychose maniaco-dépressive, schizophrénie), résiste depuis de nombreuses années, et pour des raisons fondamentales, au schéma qui a si bien réussi pour d'autres maladies génétiques. Nous allons donc faire un point sur les vicissitudes de ces recherches avant de revenir à l'autisme et au test qu'annonce IntegraGen.

## Du même auteur

Voyage autour du génome  
Le tour du monde en 80 labos  
*INSERM / John Libbey, 1993*

Voyage au pays des gènes  
*Les Belles Lettres, 1995*

Génétique et génome : la fin de l'innocence  
*Flammarion, 1996*

Les Imposteurs de la génétique  
Prix Roberval 2000  
*Seuil, « Science ouverte », 2000*

Le Chant d'amour des concombres de mer  
*Seuil, « Science ouverte », 2002*  
*et « Points sciences », 2006*

Chroniques d'une séquence annoncée  
1992-2002 : dix ans de programmes Génome  
*EDK, 2003*

Les Marchands de clones  
*Seuil, « Science ouverte », 2003*

Le Clonage : fantasmes et réalité  
*Milan, 2004*

Thérapie génique : espoir ou illusion ?  
Prix Jean Rostand 2007  
*Odile Jacob, 2007*

L'Humanité au pluriel  
La génétique et la question des races  
Prix La science se livre 2009  
*Seuil, « Science ouverte », 2008*

## Le Seuil s'engage pour la protection de l'environnement

Ce livre a été imprimé chez un imprimeur labellisé Imprim'Vert, marque créée en partenariat avec l'Agence de l'Eau, l'ADEME (Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Énergie) et l'UNIC (Union Nationale de l'Imprimerie et de la Communication).

La marque Imprim'Vert apporte trois garanties essentielles :

- la suppression totale de l'utilisation de produits toxiques ;
- la sécurisation des stockages de produits et de déchets dangereux ;
- la collecte et le traitement des produits dangereux.



RÉALISATION : NORD COMPO  
IMPRESSION : CORLET IMPRIMEUR S.A. À CONDÉ-SUR-NOIREAU  
DÉPÔT LÉGAL : JANVIER 2012. N° 105411 ( )  
IMPRIMÉ EN FRANCE