HAL
open science

Avis concernant l'annonce de la commercialisation prochaine d'un test génétique de diagnostic précoce de l'autisme

- Membres Comité d'Éthique de L'Inserm

To cite this version:

- Membres Comité d'Éthique de L'Inserm. Avis concernant l'annonce de la commercialisation prochaine d'un test génétique de diagnostic précoce de l'autisme. 2008. inserm-02110716

HAL Id: inserm-02110716

https://inserm.hal.science/inserm-02110716

Submitted on 25 Apr 2019

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.

Projet de réponse du Comité d'éthique de l'Inserm à une saisine du Département de la recherche clinique et thérapeutique de l'Inserm et de l'ARAPI (Association pour la recherche sur l'autisme et la prévention des inadaptations) :

Avis concernant l'annonce de la commercialisation prochaine d'un test génétique de diagnostic précoce de l'autisme.

Réflexions sur les problèmes éthiques posés par l'errance diagnostique et le défaut de prise en charge des enfants atteints d'autisme, les conflits d'intérêts dans la communication scientifique, et les ambiguïtés des notions de déterminisme génétique et de médecine prédictive.

Rédigé par JC Ameisen

L'une des principales missions du Comité d'éthique de l'Inserm est de favoriser le questionnement éthique et le débat d'idées. Pour cette raison, dans le but d'initier une démarche collective de réflexion sur des thèmes dont la complexité et les enjeux sont importants, nous avons décidé de diffuser dans un premier temps ce texte sous la forme d'un *Projet d'avis*, et d'ouvrir ainsi, pendant 3 semaines, une période de discussion autour de ce texte.
Les remarques, commentaires, questions et propositions de contributions peuvent être envoyées à l'adresse suivante : ameisen.jc@gmail.com

Ce n'est qu'à l'issue de cette période que l'avis sera publié sous sa forme définitive.

Table des matières

Introduction : un aperçu des problèmes éthiques posés par les modalités de communication des résultats de la recherche, et par l'existence de conflits d'intérêt. ***(5-11)***

I - Les ambiguïtés de la notion de déterminisme génétique : problèmes scientifiques et problèmes éthiques. ***(11-35)***

1 - Des recherches modernes inscrites dans un cadre conceptuel ancien ?

2 - Un bref aperçu des dérives éthiques de la notion de déterminisme génétique : du *darwinisme social* à l'*eugénisme…*

3 - Un bref aperçu des avatars scientifiques de la notion de déterminisme génétique : de la *synthèse moderne* au *gène égoïste…*

4 - La notion de gène « normal » et de gène « anormal » ou « muté ».

5 - Un allèle / une maladie : le cas des maladies héréditaires monogéniques à transmission mendélienne et à pénétrance forte.

6 – Lire l'avenir dans les gènes ? Une métaphore sur les risques de surinterprétation.

7 - Des « anomalies » génétiques « silencieuses » ou « parlantes » en fonction de l'environnement extérieur…

a - « Anomalie » génétique, environnement extérieur et transmission mendélienne d'une probabilité de développement d'une maladie : l'exemple de la phénylcétonurie.

b - « Anomalie » génétique, environnement extérieur et transmission mendélienne d'une probabilité de protection contre une maladie : l'exemple de la délétion CCR5-Δ32 et du sida.

8 - L'intérieur et l'extérieur : variation des séquences génétiques, variations des environnements extérieurs, et conséquences variables en matière de développement de maladies ou de protection contre des maladies.

a - La complexité des relations entre variation génétique et santé. Quand un même allèle est en cause dans le développement d'une maladie et dans la protection contre une autre maladie : l'exemple de la drépanocytose et du paludisme.

b - La complexité des relations entre variation génétique et santé. Quand un même allèle favorise la protection contre une maladie infectieuse mortelle et la susceptibilité à une autre maladie infectieuse mortelle ? Un retour à l'exemple de la délétion CCR5-Δ32.

c - La complexité des relations entre variation génétique et santé. Quand c'est la rareté d'un allèle, indépendamment de sa séquence, qui favorise la protection contre une maladie dans un environnement donné : l'exemple du polymorphisme HLA.

9 - Au delà des variations de la séquence des gènes : structure du génome, interactions épistatiques, et ADN « poubelle »…

a - De la variabilité de la séquence d'un gène à la variabilité du nombre des copies d'un gène.

b - Les interactions épistatiques : effets des variations de la séquence d'un gène en fonction des variations de la séquence d'autres gènes.

c - L'ADN par-delà des gènes : l'ADN « poubelle », les micro ARN…

10 - De la génétique à l'épigénétique : les effets de l'environnement sur les modalités d'utilisation des gènes.

a - L'épigénétique et la plasticité du développement.

b - Génétique, épigénétique, et extension de la longévité « naturelle » maximale.

11 – Quand la notion d'hérédité génétique peut correspondre à une illusion : la transmission de modifications épigénétiques à travers des générations.

a - Environnement interne et hérédité épigénétique : quand le produit d'un allèle est transmis (et exerce un effet) de génération en génération en l'absence de toute transmission de l'allèle.

b - Environnement externe et hérédité épigénétique : quand la notion d'hérédité génétique de traits de comportement « ordinaires » correspond à une illusion.

12 - Epigénétique et modèles animaux de maladies monogéniques mortelles à transmission mendélienne et à pénétrance forte : quand la notion d'un destin inéluctablement inscrit dans les gènes peut correspondre à une illusion
13 - Corrélations et causalité.
14 - Tests génétiques et maladies complexes : mise sur le marché des applications de la recherche d'aujourd'hui ou mise sur le marché des applications de la recherche d'hier ?
15 - Diagnostic génétique et définition des maladies.

II - Syndromes autistiques et troubles envahissants du développement. ***(36-44)***
1 - Des caractéristiques communes mais une très grande hétérogénéité.
2 - Les données neurobiologiques.
3 - Les « anomalies » neurobiologiques décrites : causes ou conséquences des troubles envahissants du développement ?
4 - L'augmentation de la prévalence : amélioration du diagnostic, changement des critères diagnostic, ou augmentation de l'incidence ?
5 - La question des facteurs de risque liés à l'environnement.
6 - Les arguments suggérant l'existence de facteurs de risque génétiques.
7 - Accompagnement éducatif et psychologique, prise en charge thérapeutique, et insertion sociale.

III - C'est dans ce contexte que s'inscrit l'annonce publique, par la société *IntegraGen*, de la mise prochaine sur le marché d'un test génétique permettant le diagnostic précoce de l'autisme. ***(44-47)***
1 - Une publication scientifique des chercheurs d'*IntegraGen* : des résultats suggérant qu'un gène « pourrait être impliqué dans l'étiologie de l'autisme ».
2 - De la publication scientifique au communiqué de presse…
3 - Analyse des implications des résultats présentés dans le communiqué de presse, en l'absence de toute donnée publiée dans un journal scientifique

IV - Eléments additionnels de questionnement éthique. ***(47-53)***
1 - Facteurs de risque, dépistage, diagnostic… : problèmes scientifiques et éthiques liés aux glissements de langage.
2 - De la mise en évidence de « facteurs de risque » à la mise en route d'un « traitement préventif précoce » : comment apprécier la balance bénéfice/risque, et les dangers de perte de chance, de stigmatisation, et d'exclusion ?
3 - La question de la réversibilité et de la terminologie : un facteur de risque pour un handicap n'est pas le handicap.
4 - Médecine prédictive et médecine préventive : comment soigner ceux qui en ont besoin sans transformer en malades ceux qui ne le seront pas ?
5 - La notion de « gène(s) de l'autisme » : un enjeu implicite particulier dans notre pays en termes de prise en charge thérapeutique des enfants et d'absence de stigmatisation des parents ?
6 - Les problèmes posés par un accès direct aux tests génétiques sans prescription médicale quand il s'agit de maladies complexes graves présentant un risque de stigmatisation et d'exclusion : autonomie, accompagnement médical, et protection du secret médical.

V - Propositions. ***(53-57)***
1 - Pour une éthique de la communication des résultats de la recherche biomédicale.
a - Pour une élaboration de Chartes éthiques de communication dans le cadre des collaborations entre institutions de recherche d'intérêt public et entreprises privées à but lucratif.
b - Pour un développement de la réflexion sur la notion de conflit d'intérêt.
c - Pour des instances indépendantes d'informations fiables soucieuses de l'intérêt public.

2 - Pour un développement de la réflexion sur les ambiguïtés de la notion de déterminisme génétique et sur les avancées des recherches en épigénétique.
3 - Pour le maintien d'un conseil génétique et d'une approche multidisciplinaire pour les tests génétiques concernant les maladies et handicaps graves et complexes.
4 - Pour le développement d'une réflexion sur la validation des tests génétiques avant leur mise sur le marché, et sur la protection du secret médical concernant les tests génétiques qui seraient accessibles sans prescription médicale.
5 - Pour une approche globale des recherches sur les syndromes autistiques, incluant l'évaluation des modalités d'accompagnement éducatif et thérapeutique et d'insertion sociale des enfants et des adultes atteints.

VI - Références bibliographiques ***(57-59)***

VII - Auditions, réunions du comité, et personnes auxquelles le texte a été communiqué pour lecture et remarques avant sa mise en ligne. ***(59-60)***

VII - Annexe : Bertrand Jordan. *Chroniques génomiques : Demandez le test de l'autisme ! Médecine/Sciences* (2005) 21 : 886-887 ***(60)***

Introduction : un aperçu des problèmes éthiques posés par les modalités de communication des résultats de la recherche, et par l'existence de conflits d'intérêt.

Le Comité d'éthique de l'Inserm a été saisi à propos d'une annonce publique faite par une entreprise privée de biotechnologie et relayée par des media, dont le journal *Le Monde* (1) : l'annonce de la commercialisation prochaine d'un test génétique présenté comme permettant le diagnostic de l'autisme (voir aussi 2). Ce communiqué a été fait en l'absence de toute publication scientifique permettant un examen critique des données présentées.

Une annonce non documentée et non validée dans le domaine de la recherche biomédicale, surtout quand elle est présentée comme ayant des applications à court terme dans les domaines diagnostiques ou thérapeutiques, pose toujours un problème éthique. Mais la dimension du problème dépend du contexte dans lequel s'inscrit une telle annonce. **Plus une maladie ou un handicap est grave, plus la détresse, l'angoisse et les espoirs des malades, des personnes handicapées, ou de leurs familles sont importants, et plus de telles annonces risquent de porter atteinte aux principes de transparence et de rigueur de l'information, et de respect de la souffrance qui fondent la recherche biomédicale et la médecine.**

L'autisme, ou syndrome(s) autistique(s), constitue un handicap souvent profond, qui se caractérise, dans ses formes les plus graves, par un déficit sévère et prolongé des capacités de relations et d'interactions sociales, de la communication verbale et non verbale, des fonctions cognitives et des comportements, avec des modalités de comportement et des centres d'intérêt restreints et/ou stéréotypés (3-8). Touchant 3 à 4 fois plus fréquemment les garçons que les filles, l'autisme est diagnostiqué en règle générale avant l'âge de 3 ans, mais souvent évoqué avant. Les manifestations de ce handicap grave sont très hétérogènes, et l'autisme est considéré aujourd'hui, au niveau international, comme un trouble envahissant du développement (3-8). La question de savoir si l'autisme correspond à une ou plusieurs entités distinctes, réunies par des symptômes communs – s'il y a « un » ou « des » autisme(s) – est pour le moment non résolue. Et la question associée de savoir si un seul ou plusieurs mécanismes physiopathologiques distincts sont en cause est pour le moment sujet d'interrogations et de recherches. Pour ces raisons, **l'utilisation du pluriel (autismes), ou l'utilisation des termes syndromes autistiques ou troubles envahissants du développement apparaissent actuellement plus appropriés** pour développer une recherche sans *a priori* des mécanismes en cause, et des caractéristiques biologiques qui pourraient apporter une aide au diagnostic.

Depuis une vingtaine d'années, des publications scientifiques suggérant l'existence de facteurs de risque héréditaires, et en particulier de facteurs de risque génétiques, se sont accumulées, et de nombreuses régions chromosomiques, et plus récemment, de nombreuses séquences génétiques (des variants génétiques ou allèles), et associations de différents allèles, corrélées à des syndromes autistiques, ont été rapportées (3,9,10). Mais le nombre même des différents gènes qui ont été décrits comme pouvant être en cause (près d'une vingtaine actuellement) et le manque de reproductibilité, à ce jour, de la plupart de ces résultats témoignent pour l'instant de leur caractère extrêmement préliminaire, comme pour la plupart des études génétiques concernant les maladies complexes (11-13). Le lien éventuel entre des facteurs de risque génétique et la probabilité de développer certains troubles envahissants du développement, le nombre de gènes éventuellement impliqués, et le rôle éventuel de facteurs de l'environnement sont pour le moment inconnus (9,10). Dans l'état actuel des connaissances, quelles peuvent être la signification et les implications d'une annonce selon laquelle l'analyse des variations de 4 gènes suffirait, à elle seule, à poser le diagnostic d'« autisme » ?

Actuellement, le diagnostic est exclusivement clinique, et repose sur une analyse précise du comportement et des capacités de communication. Il n'existe pour l'instant aucune caractéristique biologique, de quelque nature qu'elle soit, qui permette de poser, ou de confirmer, le diagnostic. (3,5,6)

Il n'y a pas aujourd'hui de traitement curateur, mais une série de données indiquent depuis plus de vingt ans qu'**un accompagnement et une prise en charge individualisés, précoces et adaptés, à la fois sur les plans éducatif, comportemental, et psychologique** augmentent significativement les possibilités d'insertion relationnelle et sociale, le degré d'autonomie, et les possibilités d'acquisition de langage et de moyens de communication non verbale par les enfants atteints de ce handicap (3,5,6,14). Dans ce contexte, la possibilité d'établir le plus précocement possible un diagnostic fiable, qui permette de débuter le plus tôt possible une prise en charge adaptée de ce handicap grave, est une demande pressante et justifiée des familles d'enfants atteints de troubles envahissants du développement.

Il existe dans le domaine des troubles envahissants du développement une recherche internationale active, en particulier en neuroscience et en génétique, à laquelle contribue la recherche de notre pays, et notamment l'Inserm.

En revanche, la France connaît, par rapport à de nombreux pays, en particulier anglo-saxons et d'Europe du Nord, un déficit dramatique non seulement dans le domaine du diagnostic précoce, mais aussi dans la prise en charge éducative et thérapeutique, l'accompagnement et l'insertion des enfants et des adultes souffrant de ce handicap, et l'accompagnement de leurs familles. Malgré de nombreuses mesures et recommandations – dont l'*avis n° 47 du CCNE (Comité Consultatif national d'Ethique* www.ccne-ethique.fr*) du 10 janvier 1996 sur la prise en charge des personnes autistes en France* ; *la Loi du 11 décembre 1996 modifiant la loi du 30 juin 1975* ; *le rapport parlementaire de Jean-François Chossy d'octobre 2003* (15) ; *la circulaire du 8 mars 2005* ; *les recommandations de l'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, aujourd'hui remplacée par la Haute Autorité de Santé) en 2005 et 2006 pour la pratique du dépistage de l'autisme* (16) ; *la Loi 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées* (17) … – ce défaut de prise en charge reste considérable, comme en témoignait encore récemment la condamnation, en mars 2004, de la France par le Conseil de l'Europe (18), pour non respect de ses obligations éducatives à l'égard des personnes autistes.

Les problèmes majeurs posés par ce handicap précoce et sévère sont l'errance diagnostique des familles, les grandes difficultés d'accès à un accompagnement éducatif et thérapeutique précoce et adapté des enfants, les problèmes posés par un soutien aux familles, et la carence d'accompagnement et de soins adaptés pour les personnes autistes adultes.

C'est dans ce contexte extrêmement douloureux et angoissant pour les familles des personnes autistes que s'inscrit l'annonce publique, par la société *IntegraGen*, de la mise au point et de la commercialisation prochaine d'un test génétique présenté comme permettant le diagnostic précoce de l'autisme, qui serait proposé tout d'abord aux Etats-Unis, éventuellement sous la forme d'un *home test* (2), c'est-à-dire d'un test *a priori* en vente libre, réalisable à domicile, sans prescription médicale, et donc sans l'indication, l'information, les conseils et l'interprétation d'un médecin. Le Comité d'éthique de l'Inserm considère qu'**une telle annonce, faite en dehors de toute publication scientifique ou médicale permettant un examen critique et une validation de ces résultats, pose un problème éthique majeur en manière de communication scientifique et médicale.** Une telle annonce, faite par une entreprise privée à but lucratif, souligne en particulier l'importance de **prendre en compte les situations de conflit d'intérêt**, où des stratégies d'information à visée commerciale ciblant de futurs consommateurs, ou à visée financière ciblant de

futurs investisseurs, risquent d'être privilégiées aux dépends d'une information scientifique rigoureuse et d'une information médicale soucieuse avant tout de l'intérêt des malades et de leurs familles (2).

De manière liminaire, si l'on considère que ce qui n'est pas évaluable ne peut être considéré comme d'ordre scientifique, et que, dans le domaine de la recherche biomédicale, selon les mots de Jean Bernard, « ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique » (en d'autres termes, que des démarches de recherche ou de communication des résultats inappropriées d'un point de vue scientifique sont aussi inappropriées d'un point de vue éthique), ce type d'annonce est inacceptable d'un point de vue de l'éthique de la communication scientifique et médicale, et ce d'autant qu'elle concerne une maladie grave qui est la cause de grandes souffrances pour les personnes autistes et leurs familles. Il y a plus de dix ans, *l'avis n° 45 du 31 mai 1995 du CCNE sur les questions éthiques posées par la transmission de l'information scientifique relative à la recherche biologique et médicale* indiquait notamment : *« Une saine transmission de l'information scientifique a sa chronologie. L'exigence cardinale à cet égard est qu'un résultat de recherche soit publié en premier dans une revue scientifique à comité de lecture, ce qui assure autant que faire se peut sa sérieuse évaluation. La pratique du chercheur qui s'adresse directement aux medias pour les informer d'un résultat, en soustrayant l'annonce à l'impératif de son évaluation par les pairs, ne peut de façon générale qu'être réprouvée »*.

Le Comité d'éthique de l'Inserm considère que le fait que la société *IntegraGen*, entreprise commerciale à but lucratif, implantée sur le site de la *Genopole* d'Evry, entretient des liens avec des institutions à but non lucratif, dont la visée est l'intérêt public, ou bénéficie de leur soutien logistique ou financier – des chercheurs Inserm, l'AFM, la FRM, la Fondation Autisme, agir et vaincre… – pose le problème général des modalités d'une communication scientifique dans le contexte de telles collaborations, notamment quand elles concernent des recherches sur des maladies graves. Il apparaît en particulier surprenant que les institutions et fondations d'intérêt public, dont certaines ont repris sur leur site Internet l'annonce de la société Integragen, n'aient pas mis à disposition des associations de malades, des familles de patients et des media une information indépendante qui permette de remettre en perspective la signification et la portée de cette annonce. Le silence, dans de telles circonstances, peut-il être interprété autrement que comme une approbation tacite, ou une forme d'indifférence ? Seules certaines associations de familles de personnes autistes, dont l'ARAPI (Association pour la recherche sur l'autisme et la prévention des inadaptations), et des médecins et chercheurs, dont plusieurs travaillent dans le cadre de l'Inserm, se sont exprimées publiquement pour critiquer cette annonce, et ont été, avec le Département de la recherche clinique et thérapeutique de l'Inserm, à l'origine de la saisine.

Le Comité d'éthique de l'Inserm considère qu'on ne peut se satisfaire, sur un plan éthique, à propos de cette annonce, et dans l'éventualité probable où de telles annonces se répéteraient à l'avenir, de se limiter à émettre des avis *a posteriori*, au cas par cas, sur les problèmes posés par ces pratiques.

Pour cette raison, une des propositions du Comité d'éthique de l'Inserm (qui s'adresse non seulement l'Inserm, mais d'une manière plus générale à toutes les institutions publiques et les fondations engagées dans la recherche biomédicale concernant des maladies graves) est l'élaboration de **chartes éthiques de communication à l'égard du public dans le cadre des collaborations avec des entreprises à visée commerciale** (voir chapitre « propositions »). De telles chartes pourraient permettre dans l'avenir de garantir à l'ensemble de la société un accès à une information sérieuse. Ces chartes n'auraient pas pour objectif principal d'interdire aux partenaires toute communication à visée commerciale ou financière, mais d'instaurer une source d'accès public à une communication fiable et soucieuse de l'intérêt général. **De telles chartes éthiques de communication pourraient en particulier être intégrées aux accords négociés lors**

de la formation de centres de ressources biologiques ou de plateformes communes de recherche sur les maladies graves. Elles permettraient aux institutions et fondations de recherche biomédicale, qui sont en interface étroite avec les médecins et les associations de patients, de participer au **respect du *Code de la Santé Publique*** (article R.4127-13 ; cf. article 13 du Code de Déontologie médicale) : *« Lorsque le médecin participe à une action d'information du public de caractère éducatif et sanitaire, quel qu'en soit le moyen de diffusion, il doit ne faire état que de données confirmées, faire preuve de prudence et avoir le souci des répercussions de ses propos auprès du public ».*

Le Comité d'éthique de l'Inserm propose que les instances d'éthique des institutions publiques de recherche impliquées dans la recherche biomédicale (Inserm, IRD, CNRS, AP-HP…), actuellement réunies dans le cadre d'un réseau informel, et le CCNE puissent être consultées pour l'élaboration de ces chartes éthiques à l'occasion de la mise en place de partenariats public/privé, dont la multiplication actuelle, encouragée à la fois au plan national et européen, dans des domaines aussi variés que la génétique, la protéomique, les neurosciences, les nanobiotechnologies… favorise à la fois les possibilités d'innovation mais aussi le risque de dérives dans le domaine de la communication scientifique et médicale sur les avancées de la recherche**.**

D'une manière plus générale, l'énorme diversité actuelle des sources d'informations disponibles sur le *Net*, et la difficulté d'en vérifier le sérieux et les motivations, en particulier d'ordre commercial ou financier, rend indispensable **une source d'information fiable et indépendante concernant les résultats de la recherche sur les maladies et handicaps graves**. Le GRAM (Groupe de Réflexions avec les Associations de Malades) et la Mission Inserm Associations, qui coordonne les relations entre l'Inserm et la plupart des associations de personnes malades, de personnes handicapées, et de leurs familles pourraient, en liaison avec le Conseil scientifique et le Comité d'éthique de l'Inserm, assurer à la fois une information régulière et une communication réactive dans des domaines importants concernant des maladies graves, et notamment celles qui affectent les capacité mentales et les comportements (19), lorsque des informations non validées, dénuées de fondement scientifique, ou à visée purement commerciale ou financière sont rendues publiques. La revue de presse que réalise le Département d'information et de communication scientifique de l'Inserm pourrait constituer l'un des éléments de veille dans ce domaine, permettant de repérer rapidement les annonces publiques nécessitant une réponse adaptée.

L'« affaire Hwang » (20) et d'autres « affaires » semblables récentes, concernant des essais thérapeutiques, soulignent l'importance, si l'on souhaite maintenir et développer une relation de confiance entre les institutions de recherche et la société, de veiller à une communication sérieuse, en particulier dans les domaines où les espoirs d'application médicale de la recherche font l'objet d'attentes considérables et sont fortement médiatisés. Le Comité s'est engagé depuis un an dans une réflexion de fond sur l'éthique de la communication scientifique dont les implications dépassent le cadre de cet avis et incluent en particulier les modalités d'élaboration et de communication des expertises réalisées dans le cadre des organismes de recherche pour lesquelles le Comité a fait un ensemble de propositions.

Cette saisine concerne directement les problèmes éthiques posés par les modalités de communication des résultats de la recherche, et la prise en compte des conflits d'intérêt en jeu dans ce domaine. Mais elle implique aussi une réflexion sur **la question des liens entre les recherches concernant le développement de nouvelles méthodes diagnostiques, et les possibilités de prise en charge thérapeutique qui devraient en découler.** En effet, l'importance de ce lien entre test diagnostic et prise en charge thérapeutique est d'autant plus évidente en ce qui concerne la mise au point de tests génétiques concernant un handicap ou une maladie de l'enfant que le *Code de la Santé Publique* interdit la pratique de tels tests chez l'enfant s'il n'existe pas un bénéfice direct du test pour sa santé.

Au-delà de son objet précis, le Comité d'éthique de l'Inserm a considéré que **cette saisine posait une série d'autres problèmes éthiques majeurs auxquels il paraît important de sensibiliser non seulement les chercheurs, les médecins et les associations de malades, mais aussi l'ensemble de la société**. Ces problèmes concernent notamment la notion complexe et ambiguë de **déterminisme génétique**, (11-13,21-27) et les représentations que la société se fait de la signification, de l'utilité et des implications des **tests génétiques et de la médecine prédictive,** notamment pour les maladies complexes qui affectent les comportements (on peut lire à ce sujet l'*avis n° 46 du 30 octobre 1995 du CCNE sur génétique et médecine : de la prédiction à la prévention*). Ces problèmes concernent aussi le manque de prise en compte des avancées récentes des recherches dans le domaine de **l'épigénétique** (28-38), c'est-à-dire des effets de l'environnement interne et externe du corps sur la manière dont les gènes sont utilisés, effets parfois héritables à travers les générations, indépendamment de tout changement dans la séquence des gènes. Ils concernent aussi **le problème majeur de l'accompagnement et de l'insertion des personnes atteintes de handicap, et en particulier de handicap mental**, qui constitue l'un des trois grands objectifs du Président de la République, et qui a fait l'objet de la *Loi du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées* (17).

D'une manière très générale, les problèmes éthiques majeurs posés par les avancées de la recherche biomédicale ne concernent pas seulement les innovations technologiques qui peuvent en découler, tel le développement croissant de tests génétiques, mais aussi, et avant tout, les modifications que suscitent les recherches dans les représentations que nous nous faisons de nous-mêmes et des autres. Et l'influence que ces nouvelles représentations peuvent avoir sur nos conduites et nos valeurs (39, 40). Pour ces raisons, **une réflexion épistémologique sur la signification des avancées de la recherche** nous semble devoir constituer une composante essentielle de la réflexion éthique dans un organisme de recherche.

Le drame de l'autisme représente un exemple particulièrement dramatique des implications éthiques que peuvent avoir de tels changements de représentation, quand ils ne font pas l'objet d'une réflexion approfondie sur leurs implications en terme de souffrance humaine et de respect de la personne. En effet, les théories psychanalytiques de l'autisme – les théories psychodynamiques – et en particulier le concept de « forteresse vide » (41) proposé à la fin des années 50 pour décrire et expliquer le monde intérieur des enfants autistes, ont conduit à une mise en cause directe du comportement des parents à l'égard de leurs enfants, et en particulier des mères, considérées comme des « mères frigidaires », dans le développement de la maladie (3,42). Bien que ces conceptions aient eu dans un premier temps pour effet bénéfique de conduire à sortir les personnes autistes des « asiles » psychiatriques où elles étaient internées pour tenter de les prendre en charge dans des institutions spécifiques adaptées, elles ont aussi entraîné une stigmatisation et une culpabilisation intense des parents, rejetés et abandonnés à eux-mêmes, et une séparation des enfants, isolés dans ces institutions, et privés de contact avec leurs mères. L'émergence, une vingtaine d'années plus tard d'une nouvelle explication, organique, de l'autisme, considéré comme un trouble envahissant du développement a au contraire conduit, en particulier dans les pays anglo-saxons et les pays d'Europe du Nord, au développement de méthodes nouvelles d'accompagnement, d'insertion sociale, de désinstitutionalisation, et de prise en charge précoce, éducative, psychologique et thérapeutique, des enfants dans le cadre d'une participation active des parents et des familles (3,6,7,8,14). Elles ont aussi conduit à un accompagnement des familles visant à atténuer leur détresse. Ce renversement illustre de manière spectaculaire **les conséquences que peuvent avoir des représentations nouvelles concernant les mécanismes en cause dans certains handicaps et maladies, en particulier lorsqu'ils affectent les capacités de communication et le comportement** non seulement en matière de pratiques diagnostiques et thérapeutiques, mais aussi **dans le domaine éthique, en matière de stigmatisation, de culpabilisation, d'abandon, et d'exclusion.**

Si la démarche de recherche biomédicale est une interrogation sur ce que nous sommes et devenons capables de faire, la démarche éthique est une interrogation sur la manière dont nous voulons, librement, inventer notre avenir, en tentant de concilier au mieux les résultats que nous apportent la science et les valeurs qui fondent notre société – *liberté, égalité, fraternité***.** Seule une réflexion approfondie sur la signification des résultats de la recherche peut nous permettre de choisir la manière dont nous pouvons tenter au mieux d'en bénéficier. En d'autres termes, l'enjeu peut être résumé de la manière suivante. Attendons-nous des avancées de la recherche qu'elles nous ouvrent le champ des possibles, qu'elles élargissent nos choix, qu'elles nous enrichissent ? Voulons-nous comprendre du mieux possible la signification de ces avancées, pour nous les approprier, les maîtriser, et les utiliser à notre profit ? Ou sommes-nous résignés, par avance, à nous y soumettre de manière aveugle, sans nous interroger sur leur signification, au risque de nous appauvrir, de nous emprisonner, et de nous déshumaniser ? Pensons-nous qu'à mesure que la science nous révèle les déterminismes aveugles dont nous sommes l'objet, le champ de la réflexion éthique se rétrécit progressivement jusqu'à disparaître, et que les valeurs sur lesquelles nous fondons nos conduites se révèlent être des fictions ? Ou pensons-nous que la science peut au contraire nous aider à mieux faire vivre ces valeurs et à mieux nous les approprier ?

La recherche est fondée sur l'idée que le partage des avancées de la connaissance, et de ses applications, est, en soi, une valeur. Mais peut-il véritablement y avoir partage des connaissances et de leurs applications si le partage n'inclut pas compréhension et réflexion ?

La démarche éthique moderne a inscrit au cœur de la recherche biomédicale, et de la médecine, la notion de consentement libre et informé : une notion qui concilie le devoir d'accompagnement, de solidarité, et de non-abandon de la personne souffrante avec le respect de sa liberté, de son autonomie et de sa responsabilité.

« On entre en éthique » disait Paul Ricœur *« par l'affirmation de la volonté que la liberté de l'autre soit »*. Aider la personne à être libre sans que cette aide n'empiète sur sa liberté : difficulté que Gabriel Marcel exprimait en parlant du devoir de *« collaborer à la liberté de l'autre ».* Le partage de la réflexion sur la signification des avancées de la recherche, et de leurs applications, est indissociable d'une forme de solidarité qui vise à nous permettre, individuellement et collectivement, de choisir de la manière la plus responsable possible, dans la meilleure connaissance des causes possible, notre avenir et celui de nos enfants.

Les éléments de réflexion abordés dans cet avis concernent les questions suivantes :

i) les problèmes posés par la notion de déterminisme génétique, et leurs conséquences en matière d'attentes concernant les avancées de la recherche génétique, et le développement des tests génétiques ;

ii) les problèmes posés par la notion de médecine prédictive, et en particulier la confusion entre facteurs de risque et diagnostic, la confusion entre médecine prédictive et médecine préventive, la confusion entre corrélation et causalité ;

iii) les problèmes posés par les risques d'exclusion, de stigmatisation et de perte de chance lié à la pratique de tests donnant des résultats faussement positifs, problème particulièrement important quand il s'agit de maladies touchant l'enfant et affectant les capacités mentales relationnelles ou comportementales ;

iv) les problèmes liés à la validation des tests génétiques, à la rigueur de leur interprétation et à la confidentialité de leurs résultats ; au respect du consentement informé ; et à l'existence ou non d'une prise en charge médicale avant leur réalisation et lors de l'annonce des résultats, problèmes

particulièrement importants lorsqu'il s'agit du développement de tests génétiques concernant une maladie grave, et qui seraient accessibles en dehors de toute prescription médicale ;

v) l'importance de développer dans le cas des syndromes autistiques une approche de recherche globale, permettant de promouvoir, en les distinguant, une recherche dite cognitive visant à comprendre les causes de la maladie ; une recherche à visée diagnostique ; une recherche à visée thérapeutique ; et une recherche permettant d'évaluer précisément les manques et les besoins en matière de diagnostic précoce et de prise en charge thérapeutique, et de comparer l'efficacité des différentes modalités d'accompagnement et de prise en charge des personnes handicapées ou malades ;

vi) la nécessité, mentionnée plus haut, d'établir des modalités de communication sur les avancées de la recherche concernant des maladies graves, qui soient garantes d'une information correspondant à l'état des connaissances et des incertitudes scientifiques et médicales, et qui prennent en compte la notion de conflit d'intérêt, le respect de la souffrance, et ne suscitent pas d'angoisse inutile ni de faux espoirs.

Il est difficile d'appréhender les problèmes posés par l'annonce de la découverte de « gène(s) de l'autisme » et d'un « test génétique diagnostique de l'autisme » sans aborder, d'une manière générale, la question du déterminisme génétique, et de la signification et des implications des tests génétiques. Pour cette raison, la première partie de cet avis est consacrée à une présentation de la complexité des relations qui peuvent exister entre gènes, santé, et maladies, et, plus généralement, entre gènes et comportements.

I. Les ambiguïtés de la notion de déterminisme génétique : problèmes scientifiques et problèmes éthiques.

« Mais quelle est la nature du problème auquel cette réponse apporte une solution ? »
Günther Wagner. Complexity matters. *Science*, 1998, 279 : 1158-1159.

La formulation de la théorie de l'évolution, il y a près de 150 ans, les avancées de la génétique depuis plus d'un siècle, et l'essor de la génétique moléculaire qui a suivi la découverte de l'ADN, il y a plus de 50 ans, ont profondément bouleversé notre vision et notre compréhension de l'univers vivant, et de la santé et des maladies humaines.

Les développements de la génétique moléculaire, des manipulations génétiques, et le projet de séquençage du génome humain ont favorisé la diffusion dans la société des connaissances sur les relations entre gènes et maladies. L'identification de gènes ou de chromosomes en cause dans de nombreuses maladies à transmission héréditaire – maladie de Huntington, myopathies, mucoviscidose, drépanocytose, maladie de l'X fragile, polyposes coliques familiales, formes familiales des cancers du sein… – ou de survenue spontanée – trisomie 21 – a conduit à une meilleure compréhension des mécanismes responsables du développement de ces maladies, à des tests diagnostics ou prédictifs, et, dans certains cas à des mesures thérapeutiques à visée préventives ou curatrices. La multiplication des OGM – animaux ou plantes génétiquement modifiés par la transformation d'un gène, l'insertion d'un gène supplémentaire ou au contraire la délétion d'un gène – et la découverte des effets parfois spectaculaires de ces modifications sur certaines caractéristiques de ces organismes ou sur leur santé a conforté l'idée de l'importance des gènes dans le fonctionnement du vivant. Et il en a été de même des manipulations génétiques montrant qu'il suffisait d'introduire dans une bactérie, ou dans une cellule animale, un gène humain qui permet

aux cellules humaines de produire de l'insuline pour que, le plus souvent, la bactérie ou la cellule animale fabrique de l'insuline humaine.

Ces découvertes n'ont pas seulement eu comme conséquence de familiariser la société avec la génétique, et de susciter à la fois espoirs et inquiétudes devant le développement croissant de ses applications. Elles ont aussi contribué à renforcer dans la société des notions anciennes et répandues de déterminisme génétique selon lesquelles notre identité et notre avenir – ce que nous sommes et ce que nous allons devenir – serait essentiellement – voire entièrement – déterminé par nos gènes. Dans cette vision, le destin de l'individu serait, dès sa conception, déjà inscrit dans la séquence particulière de ses gènes. Durant les 20 dernières années, des travaux suggérant que la violence, l'agressivité, l'addiction, la fidélité amoureuse, l'homosexualité, la foi religieuse… seraient liés à des variations dans un ou quelques gène(s) spécifique(s) ont connu une grande médiatisation et une grande popularité. Et c'est dans ce contexte que se sont souvent inscrites les attentes en matière de développement d'une médecine prédictive fondée sur la réalisation de tests génétiques. Si la notion de « tout génétique » a commencé à s'estomper chez beaucoup de chercheurs, elle conduit encore souvent à méconnaître ou à négliger l'ensemble des recherches sur la complexité des interactions entre gènes et environnement – et d'une manière plus large entre inné et acquis – dans l'hérédité et dans l'émergence de la singularité de chaque personne. L'exploration de cette complexité constitue le champ d'étude d'un domaine de recherche en pleine expansion : l'épigénétique – littéralement ce qui est « au-dessus », c'est-à-dire en amont des gènes, voire, ce qui est « au-dessus » au sens de ce qui est prédominant, plus important que les gènes.

1. Des recherches modernes inscrites dans un cadre conceptuel ancien ?

L'importance accordée à la question de l'hérédité est probablement aussi ancienne que l'histoire de l'humanité. De manière extrêmement schématique, on peut considérer que la question de l'hérédité a tout au long de l'histoire a été abordée de deux manières très différentes. La première approche a été de l'ordre du questionnement : quelles peuvent être les parts respectives de l'inné et de l'acquis – ou de manière plus large de la nature et de la culture – dans l'émergence des caractéristiques singulières d'une personne ? Quel rôle joue l'hérédité dans cette part d'inné ? Et quelle peuvent être les mécanismes qui permettent à des caractéristiques héréditaires de se transmettre, de se mélanger, et de se modifier de génération en génération ? Cette approche de questionnement, de l'ordre de la recherche, est celle à laquelle la biologie moderne a commencé, depuis 150 ans, à apporter des réponses de plus en plus précises et souvent surprenantes. La deuxième approche n'a pas procédé d'un questionnement, mais au contraire d'une conduite fondée sur un présupposé. Partant de la notion que les caractéristiques essentielles et les capacités d'une personne ne pouvaient *a priori* qu'être liées à son hérédité, il s'agissait de faire en sorte que le rôle social, les activités, et les capacités d'une personne soient intimement liés à son hérédité : c'est une démarche sociale dont les exemples sont innombrables – caractère héréditaire des royautés, des aristocraties, systèmes de caste, mariages arrangés… Si on ne prend pas en compte l'intrication ancienne entre ces deux approches – un questionnement et, d'autre part, une réponse *a priori* – il est difficile de comprendre comment la science moderne a pu, et peut encore parfois, inscrire son questionnement dans des présupposés anciens, dans des réponses préexistantes qui peuvent orienter et contraindre l'interprétation des résultats de la recherche.

Deux idées se mêlent en effet aujourd'hui dans la croyance en un déterminisme génétique fort, voire absolu : l'idée ancestrale que les caractéristiques et les capacités essentielles d'une personne, et une part essentielle de son avenir sont déterminées par son hérédité ; et l'avatar moderne de cette idée, selon lequel une discipline biologique – la génétique, la science de l'hérédité – peut à elle seule rendre compte, de manière simple et globale, de la singularité d'une personne et de son devenir.

C'est dans le développement de recherches faisant appel à la fois à ces présupposés anciens et aux innovations techniques les plus modernes que surgissent probablement les principaux risques de dérives scientifique et éthique d'une partie des recherches contemporaine sur le déterminisme génétique des maladies complexes, et notamment des maladies et handicaps complexes affectant les comportements et les capacités d'interactions sociales. C'est dans ce contexte que se situent les recherches fondées sur l'idée de « gène(s) de l'autisme », dont la présence serait à la fois nécessaire et suffisante pour causer la plupart ou la totalité des syndromes autistiques – et permettrait donc de poser le diagnostic – idée qu'aucune donnée scientifique sérieuse ne justifie à ce jour (voir la partie II). Une recherche qui est persuadée de déjà savoir *a priori* ce qu'elle va découvrir, et la signification de ce qu'elle va découvrir, ne court-elle pas le risque de cesser d'être une véritable recherche et de prendre la forme d'une idéologie scientifique ?

Il en est de même de l'importance accordée actuellement aux recherches visant à identifier des déterminants génétiques éventuels de différents traits de comportements isolés – les « endophénotypes » – dont une forme atténuée serait présente chez les apparentés non malades de personnes souffrant de syndromes autistiques – tendance au repli sur soi, sociabilité réduite, centres d'intérêt focalisés, tendance à des comportements répétitifs… – et dont la conjonction causerait la maladie. N'y a-t-il pas là la tentation d'une même vision réductrice d'un déterminisme génétique prépondérant opérant non seulement dans le développement des maladies complexes affectant les comportements et les interactions sociales, mais aussi dans le développement de la diversité des comportements et des modalités d'interactions sociales ordinaires (voir chapitres 11 et 12 pour les risques d'erreurs d'interprétation) ?

De telles recherches s'inscrivent, de manière implicite, sous le couvert de la modernité, dans des concepts scientifiques anciens, qui datent de plus d'un siècle. D'une certaine manière, comme Monsieur Jourdain faisant de la prose sans le savoir, ces recherches à la pointe du progrès technique sont, généralement sans le savoir, étrangement semblables aux recherches sur les comportements qui ont commencé à être développées à la fin du 19ème siècle dans le cadre du « darwinisme social » (21,27,40).

Il ne s'agit pas ici de préjuger que c'est du seul fait que ces concepts sont anciens qu'ils seraient *a priori* dénués de tout fondement scientifique : l'exploration de l'inconnu peut, par définition, réserver toutes sortes de surprises, et l'histoire des sciences est riche d'exemples de redécouvertes de concepts dont l'importance a longtemps été méconnue, niée, ou négligée (43,44). Mais il est important de réaliser que ces concepts anciens qui concernent l'hérédité n'ont pas seulement une longue histoire scientifique, qui apparaît aujourd'hui anachronique, réductrice et erronée : ils ont aussi une histoire tragique en ce qui concerne leurs implications éthiques.

2. Un bref aperçu des dérives éthiques de la notion de déterminisme génétique : du *darwinisme social* à l'*eugénisme*…

Les conceptions extrêmes du déterminisme génétique ont des racines anciennes. Elles remontent aux théories élaborées par les généticiens Fischer et Haldane, durant la première moitié du 20ème siècle, et, avant même la (re)découverte des gènes, en 1900, à une vision de l'hérédité développée à la fin du 19ème siècle par les concepteurs du « darwinisme social » (40). En 1883, (vingt-quatre ans après la publication de *De l'origine des espèces*, douze ans après la publication de *The Descent of man*, où Darwin aborde la question de l'émergence de l'espèce humaine, et un an après la mort de Darwin) Francis Galton, un cousin de Darwin (qui, lui, ne partageait pas ces idées), crée le terme d'« eugénisme » pour expliquer la manière dont il propose à la société d'utiliser les concepts « scientifiques » nouveaux de la théorie de l'évolution et de la sélection naturelle. Il faut, écrit-il, « *limiter la fécondité excessive de ceux qui ont socialement échoué* », désignant ainsi l'« échec social » comme un caractère héréditaire – une des premières formulations modernes de l'hérédité

des comportements, qui conduira, après la (re)découverte des gènes, à en rechercher les causes génétiques (27,40). Et c'est dans la recherche fascinée d'une forme de « loi naturelle » propre à fonder ou à justifier le fonctionnement de nos sociétés que sont nées les dérives du « darwinisme social ».

On ne peut oublier les conséquences qu'ont eues ces idées, dont la propagation a été extrêmement rapide et a exercé une profonde influence sur la société, à la fin du 19ème et durant la première moitié du 20ème. Ainsi, par exemple, la prétendue « découverte » des bases génétiques d'un défaut d'intelligence et de « comportements antisociaux » chez les immigrants d'Europe du Sud et de l'Est a conduit, aux Etats-Unis, au début du 20ème siècle, à l'élaboration de lois d'immigration extrêmement restrictives à l'égard de ces populations, dans le but de protéger la « santé » mentale et sociale du pays. La prétendue base génétique de la criminalité, de la santé mentale, et des « comportements anti-sociaux » a aussi conduit, au début du 20ème siècle, à la mise en place des lois préconisant la stérilisation obligatoire, à visée eugénique, dans de nombreux démocraties d'Europe de l'Ouest, et de nombreux états aux Etats-Unis : des dizaines de milliers de personnes ont été stérilisées (21,27,40). Certaines de ces notions ont servi de base, dans l'Allemagne nazie, à l'élaboration des lois raciales, à l'euthanasie des handicapés mentaux, puis au génocide. Et c'est lors du jugement de Nuremberg, en 1947, qu'ont émergé les principes qui fondent la bioéthique moderne.

En 1893, Thomas Henry Huxley, qui fut l'un des plus ardents défenseurs de Darwin, proposa dans une conférence prémonitoire intitulée *Évolution et Ethique* une vision radicale de la manière dont l'humanité devrait utiliser ses nouvelles connaissances des « lois de la nature » dans l'élaboration de ses valeurs morales. *« Il nous faut comprendre, une fois pour toutes* », disait-il, « *que le progrès éthique d'une société dépend non pas de sa capacité à imiter les lois cosmiques, encore moins à les fuir, mais de sa capacité à les combattre* » (cité dans 45). Pourtant, il ne s'agit probablement pas tant de combattre que d'essayer de comprendre. D'utiliser nos connaissances nouvelles comme sources d'interrogation et de réflexion, et non comme prétexte pour dessécher notre humanité. Et de tenter de retisser sans cesse le lien toujours fragile et changeant entre la démarche scientifique – notre interrogation sur ce que nous sommes – et la démarche éthique – notre interrogation sur ce que nous voulons devenir, pour nous permettre d'inventer et de bâtir au mieux notre avenir dans le respect de l'altérité, de la dignité et de la liberté de chaque être humain.

Aujourd'hui, plus que dans d'autres domaines de la génétique, c'est probablement la génétique des maladies qui affectent les comportements, les interactions sociales, et les capacités mentales, et la génétique des traits de personnalité, qui posent non seulement des problèmes éthiques majeurs, mais aussi des problèmes majeurs d'interprétation scientifiques (21).

3. Un bref aperçu des avatars scientifiques de la notion de déterminisme génétique : de la *Synthèse moderne* au *gène égoïste*…

Vers le milieu du 20ème siècle, la *Synthèse moderne* réalisa l'intégration de la génétique à la théorie darwinienne de l'évolution (27,46). Pour la première fois émergeait une conception unifiée de la biologie, dont la puissance explicative et les implications étaient d'une très grande richesse. Ces implications furent néanmoins restreintes par certains des artisans de la *Synthèse moderne*, et certains de leurs héritiers, tels Williams, Hamilton et Dawkins, profondément influencés par les idées de Fischer et Haldane, qui considéraient que l'évolution résultait essentiellement de changements adaptatifs dans la fréquence des gènes au niveau des populations, et attribuaient un rôle quasi-exclusif aux processus de sélection naturelle opérant au niveau des gènes. Schématiquement, toute variation génétique aurait obligatoirement une conséquence soit bénéfique, soit néfaste à la propagation des gènes, et l'environnement ne serait qu'un filtre, favorisant ou restreignant la propagation des organismes héritant de ces variations génétiques particulières.

Pourtant, ces notions avaient été remises en question avant même l'émergence de la *Synthèse moderne*, par les théories de Wright sur l'importance de la « dérive génétique » indépendante de la sélection naturelle (47), puis plus tard, par la « théorie neutraliste » de l'évolution proposée par Kimura (48), et par les notions de « niveaux multiples de sélection » et de contraintes multiples développées par Gould (27). Mais comme toute représentation nouvelle, cette vision réductionniste de la biologie et de l'évolution « du point de vue du gène » – où l'unité de sélection n'est plus tant l'organisme, comme pour Darwin et ses premiers héritiers, mais les gènes que possède l'organisme – a permis de résoudre de nombreux problèmes complexes, contre-intuitifs, et parfois difficiles à appréhender dans le contexte classique de la théorie darwinienne présentée dans *De l'Origine des espèces* (encore que la notion de « sélection sexuelle », abondamment développée par Darwin dans son ouvrage ultérieur, *The Descent of men, and selection in relation to sex,* présente le point de vue qui permet d' aborder ces problèmes) : par exemple la propagation, apparemment paradoxale de gènes dont la présence a des effets néfastes sur la longévité des individus (49), voire sur la survie de l'espèce (comme c'est le cas des phénomènes de distorsion méïotique qui peuvent fortement biaiser le ratio entre les sexes, au point de provoquer la disparition de tous les individus de l'un des deux sexes) (46,50). C'est Dawkins qui popularisa avec un grand talent et un très grand succès l'une des visions les plus extrêmes de l'importance accordée aux gènes en proposant, il y a 30 ans, la métaphore de « gène égoïste », écrivant dans le livre du même nom : « *… [les gènes] sont à l'abri à l'intérieur de gigantesques robots… manipulant le monde en le contrôlant à distance. Ils [les gènes] sont en vous et moi ; ils nous ont créés, corps et esprit ; et leur préservation est l'ultime raison de notre existence…* » (50)

Dans un livre ultérieur, qui est probablement son ouvrage le plus original, *The Extended Phenotype* (51), Dawkins montre que cette vision « du point de vue du gène » permet de reconsidérer, de manière nouvelle, certaines des interactions les plus complexes entre des organismes différents, en particulier les interactions entre les parasites et les hôtes qu'ils colonisent. Mais les métaphores spectaculaires autour du « gène égoïste » ont favorisé, malgré certaines précautions de Dawkins, une large diffusion de l'idée simpliste que les gènes auraient non seulement un rôle d'acteur, mais aussi une forme d'intentionnalité. Cette idée renvoie ainsi confusément la société à des notions anthropomorphiques pré-darwiniennes de projet et de finalité, ou selon les mots de Lamarcq, d'un « besoin », à l'œuvre dans l'évolution du vivant, et à des notions très anciennes de vitalisme. Pourtant, non seulement les gènes n'ont pas d'intentions, mais ils ne sont pas non plus des acteurs : ils sont, ou ne sont pas, utilisés par les cellules qui les possèdent, et chaque cellule peut généralement, à partir d'un même gène, fabriquer, selon les circonstances, plusieurs protéines différentes – par la mise en jeu de mécanismes qui continuent à se révéler toujours plus complexes qu'on ne le pensait (52). Ce sont les protéines qui sont des acteurs dans les cellules, et leurs effets dépendent en particulier de leurs formes tridimensionnelles, qui ne sont pas directement déterminées par la séquence des gènes à partir desquels elles sont fabriquées, mais dépendent de la nature et des activités des autres protéines présentes dans les cellules, avec lesquelles elles interagissent (et en particulier de la présence et de l'activité de nombreuses familles de protéines « chaperons ») Et ce sont des protéines (que la cellule a fabriquées à partir de certains de ses gènes), qui sont à l'œuvre dans la fabrication d'autres protéines à partir d'autres gènes… Il n'y a donc pas de chaîne de causalité simple et unidirectionnelle qui mène d'un gène à une protéine, d'un gène à une « fonction », ni à plus forte raison d'un gène à l'individu… Et la notion réductrice mais populaire de « programme génétique » est une notion profondément ambiguë : « *il s'agit d'un programme* » écrivait il y a 30 ans Henri Atlan « *qui a besoin du produit de sa lecture et de son exécution pour être lu et exécuté…* » (53). Littéralement, « programme » signifie « pré-écrit ». Mais ce qui est « pré-écrit », dans nos gènes, si tant est qu'on puisse employer ce mot, ce n'est pas notre identité ni notre avenir, c'est un ensemble de possibilités et de contraintes dont l'actualisation dépend en permanence de notre histoire et de notre environnement.

Peut-on réduire la complexité du vivant à la métaphore de Dawkins, où les gènes « manipulent le monde… » et « nous ont créés corps et esprit » ? L'extérieur compte au moins autant, et souvent plus que l'intérieur : l'environnement compte au moins autant que les gènes, l'acquis au moins autant que l'inné, et dans l'espèce humaine, et de nombreuse espèces animales, la culture au moins autant que la nature. Même si l'on tient absolument, ce que rien ne justifie *a priori*, à choisir un point de vue centré sur les gènes – plutôt que, par exemple, sur les cellules, ou sur les individus – on doit considérer les gènes dans leur(s) environnement(s). Et la notion d'environnement(s) est une notion beaucoup plus complexe qu'on ne la perçoit habituellement.

L'environnement, c'est « ce qui est autour ». Et pour chacun de nos gènes, il y a de multiples niveaux, différents et intriqués, d'environnements.

Pour chacun de nos gènes qui résident dans le noyau de nos cellules, un premier niveau d'environnement, ce sont nos 20000 à 30000 autres gènes, en double exemplaire, nos 40000 à 60000 autres allèles, qui l'entourent, et que nous avons hérités pour moitié de notre mère et pour moitié de notre père. Mais l'ensemble de nos 40000 à 60000 gènes ne constituent que 5% à 10% de notre ADN. Les 90% à 95% d'ADN restants représentent un autre niveau d'environnement pour nos gènes. Ces 90% à 95% de l'ADN, qui ont longtemps été, à tort, considérés comme « inutiles », d'où leur nom ADN « poubelle », sont pour partie utilisés par les cellules, influençant la manière dont elles utilisent leurs gènes. Pour l'ensemble de notre ADN, l'environnement est constitué par les protéines de nos chromosomes, qui l'entourent. L'environnement de chacun de nos 46 chromosomes, c'est l'ensemble du contenu du noyau de chacune de nos cellules. Pour chaque noyau, l'environnement est constitué par le cytoplasme de la cellule dans laquelle il réside. Dans le cytoplasme de chacune de ces cellules sont présentes et se reproduisent les mitochondries, de toutes petites cellules à l'intérieur de nos cellules, qui produisent l'énergie à partir de l'oxygène : chacune de ces mitochondries, que nous héritons principalement de notre mère (ce sont les mitochondries présentes dans l'ovule) contient un petit nombre de gènes, différents de nos gènes chromosomiques. Chacune de nos cellules, génétiquement identiques, appartient à l'une des 200 familles de cellules de notre corps, qui diffèrent chacune par leur composition, leur structure, leurs caractéristiques et leurs propriétés. Et pour chacune de ces cellules, l'environnement est constitué par les dizaines de milliers de milliards des autres cellules qui nous composent. Et pour chacun d'entre nous, l'environnement, ce sont les autres personnes qui nous entourent – et la diversité des modes de vie, des cultures, qui modifient cet environnement et créent de nouveaux environnements ; ce sont les animaux et les végétaux ; et ce sont les microbes – les virus, les bactéries, et les parasites, qui nous entourent ou nous habitent, et qui se transforment en permanence. Et pour l'ensemble des êtres vivants, un autre niveau, encore, d'environnement est constitué par l'environnement non vivant – le relief, les mers, les rivières, la composition du sol et de l'atmosphère, le climat, la température… – que les êtres vivants eux-mêmes, et en particulier les êtres humains, transforment en permanence…

Bien sûr, toute une série de caractéristiques élémentaires – nos groupes sanguins, nos groupes tissulaires, par exemple – sont directement liés à la séquence de certains de nos gènes. Mais cela ne signifie pas que nos gènes déterminent notre destin, ni à plus forte raison, qu'ils « manipulent le monde ». Il y a les gènes et toute une série d'environnements, dont les niveaux s'interpénètrent et s'influencent réciproquement. Selon les mots du généticien Richard Lewontin : « *l'intérieur et l'extérieur d'un être vivant s'interpénètrent* » (24), et l'individu peut être considéré à la fois comme le lieu, l'objet, le produit et l'acteur de ces interactions. Le développement et les modalités de fonctionnement des êtres vivants impliquent des relations de causalité multidirectionnelles, avec des effets de rétroaction, d'amplification ou d'inhibition à différents niveaux d'organisation – réseaux de protéines, cellules, réseaux de cellules, organes, réseaux d'organes, individu, réseaux d'individus, réseaux d'espèces, réseaux d'interactions écologiques… Et à ces différents niveaux, où émergent différentes formes d'interactions et d'organisation, la plupart des éléments se révèlent, selon les mots de Pascal, « *choses à la fois causantes et causées* ». Et ce d'autant plus que les caractéristiques

que l'on analyse résultent de l'intégration d'un grand nombre de niveaux différents d'interactions, comme c'est le cas, par exemple, des comportements.

D'une manière générale, la tentation récurrente de découvrir une grille de lecture unidimensionnelle – l'analyse de la forme du crâne, par exemple, pour l'anthropologie du début du 20ème siècle, ou de la séquence des gènes, pour la génétique moderne – qui suffirait enfin, à elle seule, à rendre compte des différents niveaux de complexité du vivant et de l'humain, conduit le plus souvent à ce que l'évolutionniste Stephen Jay Gould a appelé, dans un livre du même nom, « *la mal-mesure de l'homme* » (40). *Mal-mesure* sur un plan scientifique. Et *Mal-mesure* sur un plan éthique.

Il y a là, mélangées de manière implicite confuse, trois questions distinctes, qu'on peut formuler de la manière suivante. La première est : l'identité et le devenir d'une personne sont-il déjà écrits, quelque part, dès sa conception ? C'est une interrogation de nature métaphysique. La deuxième est : l'identité et le devenir d'une personne sont-ils, pour partie, lisible quelque part, et si oui, où, comment, et jusqu'à quel point ? C'est une interrogation de nature scientifique. La troisième est : que signifient réellement les résultats que nous apportent la science, et comment pouvons-nous et voulons-nous les réconcilier avec les valeurs mêmes qui fondent la recherche, la médecine, et plus largement, notre société ? C'est une interrogation de nature éthique.

Pour en revenir à la notion de déterminisme génétique, la notion de « tout génétique » – la notion que la personne humaine pourrait être réduite à son seul génome – a commencé à s'estomper dans le monde de la recherche biomédicale. Mais elle continue néanmoins à être répandue dans la société, et même chez de nombreux chercheurs et médecins, comme en ont témoigné les débats sur le « clonage reproductif », et en particulier les termes et les notions de « double » et de « copie », pour des personnes qui, comme des jumeaux vrais, partageraient le même génome. La prise de conscience, en 2003, que le séquençage du génome humain ne permettait pas, contrairement à ce qu'avaient annoncé certains de ses promoteurs, de « révéler la nature humaine » ou de comprendre et de traiter toutes nos maladies, a joué un rôle dans la réévaluation de ces notions de déterminisme génétique absolu. La découverte que nous n'avons pas plus de gènes que la souris, pas beaucoup plus que la mouche du vinaigre, et beaucoup moins que le riz, suggérait que la relation entre notre identité et nos gènes ne se limitaient pas à une simple relation de causalité linéaire entre « un gène » et « une fonction ». Indépendamment de cette question de nombre, ces travaux révélaient aussi que nos gènes partageaient un grand nombre de séquences semblables avec les gènes de la souris, et de la mouche du vinaigre… Le séquençage, en 2005, du génome du chimpanzé, qui confirmait que nous partagions plus de 98% de la séquence de nos gènes, ne permettait pas non plus de révéler, à sa lecture, la nature des gènes ou des séquences génétiques qui faisaient la spécificité de notre « nature humaine », par comparaison avec la « nature » de notre plus proche parent non humain (54). En d'autres termes, nous savons qu'il existe un lien entre les gènes et le développement, la survie, les caractéristiques et les comportements des êtres vivants : le problème concerne la nature de ce lien, qui est, dans la plupart des cas, loin d'être aussi simple, unidirectionnel, et rigide qu'on a habituellement tendance à l'imaginer.

A cette question des relations entre le génome et les caractéristiques d'une espèce vivante se surimpose à une autre, celle de la variabilité à l'intérieur même d'une espèce vivante. Existe-t-il un génome humain « normal » ? Et si oui, qu'est-ce qui le caractérise ? Et que peut bien signifier le terme de « normal » dans le contexte de l'évolution du vivant, et du mélange permanent des variations individuelles que produit la reproduction sexuée ?

4. La notion de gène « normal » et de gène « anormal » ou « muté ».

« Rien n'a de sens en biologie, excepté à la lumière de l'évolution. »
Theodosius Dobzhanski. *American Biology Teacher*, 1973, 35 ; 125-129.

Le plus souvent, la notion de caractéristique « normale » ou « anormale » pour un individu, apparaît au premier abord évidente. Pourtant, il s'agit d'une notion floue. Il s'agit en effet avant tout d'une notion statistique, un écart de variation de ces caractéristiques par rapport à celles d'un individu fictif, qui ne correspond à aucun individu particulier, mais à une moyenne d'individus appartenant à la même espèce. Et cette notion statistique semble préjuger *a priori* d'un bénéfice, d'un « avantage adaptatif » : il est « normal », et donc « bénéfique » pour un oiseau d'avoir des ailes et de pouvoir voler ; il est « normal », et donc bénéfique, pour un mammifère de ne pas avoir d'ailes, et donc de ne pas pouvoir voler… Mais il peut être aussi « normal » et « bénéfique » pour un mammifère d'avoir des ailes et de pouvoir voler, comme c'est le cas de la chauve-souris, et pour un oiseau d'avoir des ailes et de ne pouvoir voler, comme c'est le cas de l'autruche… Dans ce contexte, la notion de gène « normal » ou « anormal », bien que répandue, est elle aussi profondément ambiguë.

Lorsque nous essayons de partir à la recherche des origines du génome humain « normal », ce voyage nous fait remonter à travers 4 à 6 millions d'années, jusqu'à nos derniers ancêtres primates non humains que nous partageons avec les chimpanzés. Et des études génétiques récentes suggèrent qu'une période d'interfécondité plus tardive entre nos premiers ancêtres humains et les premiers ancêtres des chimpanzés a peut-être eu lieu, modifiant les premiers génomes humains en train de se différencier (55). La paléontologie nous apprend aussi que nous ne sommes que l'une des espèces humaines auxquelles ces lointains ancêtres ont donné naissance, la seule à ne pas avoir disparu. L'essence même de la « nature humaine », de la « norme humaine », se perd dans notre généalogie : les premiers êtres humains « normaux » étaient, de manière apparemment paradoxale, des primates non humains « anormaux ».

Les gènes subissent, dans les cellules germinales qui donnent naissance aux ovules et aux spermatozoïdes, des modifications diverses – mutations, insertions, délétions, duplications… – qui peuvent se transmettre ensuite de générations en générations, et dont la reproduction sexuée brasse en permanence les mélanges et la diversité. Et ces variations génétiques qui s'accumulent et se propagent au cours du temps font qu'il existe, à un moment donné, pour chaque gène, plusieurs formes différentes – des allèles – dont la répartition dans l'espèce humaine a différé, et diffère aujourd'hui, en fonction de l'histoire et du lieu (de l'espace et du temps).

Considérons, à titre d'exemple, la couleur de la peau, une caractéristique dont les bases génétiques commencent à peine à être explorées (56). Nous ne connaissons pas la, ou les, couleurs(s) de peau originelle(s) « normales » des premiers êtres humains, et cette fréquence dépend aujourd'hui de l'histoire et du lieu. Une teinte de peau rare aujourd'hui, à un endroit, peut être aujourd'hui fréquente un autre endroit, ou avoir été fréquente ailleurs à une autre époque. La couleur de la peau est non seulement une source de diversité, mais peut être aussi source de pathologie en fonction de l'environnement : une peau pâle aux tropiques favorise le développement de cancers de la peau ; une peau foncée dans l'hémisphère Nord favorise le développement du rachitisme, et nécessite chez l'enfant une prévention alimentaire par la vitamine D. Mais la couleur de la peau peut aussi être source de pathologies en raison de boucles de causalité beaucoup plus complexe : non pas seulement en fonction de l'environnement climatique, mais aussi de l'environnement humain. Le comportement des autres, par la discrimination, par les conditions de vie qu'il peut entraîner, ou par la restriction de l'accès aux soins, peut être source de maladies, dont la transmission généalogique peut donner l'illusion d'une cause héréditaire, d'une cause génétique (57).

La notion de « normalité » est souvent associée à la notion de santé. Pourtant, l'OMS définit la santé non pas en référence à une « norme » quelconque, mais à « *un état de bien être physique, mental et social* ». La question des relations entre gènes et santé ne devrait donc pas se poser *a priori* en termes d'allèle « normal » ou non, fréquent ou rare, mais en termes d'allèles favorisant ou non la probabilité de survenue d'une souffrance, en prenant en compte la complexité des liens de causalité qui peuvent entrer en ligne de compte dans ce domaine, et en particulier de ceux qui sont liés à l'environnement. Et notre vision des allèles qui favoriseraient la probabilité de survenue d'une souffrance – la probabilité d'apparition de maladies – est en général assez sommaire. Nous voulons savoir quels sont les allèles qui seraient désirables pour être en bonne santé et quels sont les allèles qui seraient indésirables en termes de santé. Mais comme nous le verrons plus loin, cette question, posée en ces termes, n'a souvent pas de sens, en dehors de cas précis.

5. Un allèle/une maladie : le cas des maladies héréditaires monogéniques à transmission mendélienne et à pénétrance forte.

La notion d'un déterminisme génétique fort est notamment liée à la découverte de maladies héréditaires qui sont dues à la transmission d'une forme particulière d'un seul allèle (en simple ou en double exemplaire, selon les cas) et pour lesquelles, en cas de présence de cet allèle (ou des deux allèles) dans le génome, la probabilité de survenue de la maladie (ce qu'on appelle la pénétrance) est forte. Ces maladies monogéniques sont très nombreuses – mais le plus souvent de fréquence rare – très invalidantes et souvent mortelles en l'absence de traitement ou de prévention efficace : la maladie de Huntington, les myopathies, la sclérose latérale amyotrophique, la phénylcétonurie, l'hémophilie, la mucoviscidose, l'hémochromatose... (5)

Dans ces maladies monogéniques, l'allèle (ou les deux allèles) en cause est (ou sont) hérité(s) selon les lois de la génétique décrites il y a plus d'un siècle par Mendel. De quoi s'agit-il ? Nous possédons environ 20000 à 30000 gènes, chacun en double exemplaire – dans la plupart des cas, deux allèles différents pour un même gène – répartis sur nos 22 paires de chromosomes non sexuels ; et en double ou en simple exemplaire sur nos deux chromosomes sexuels, selon qu'ils sont symétriques (XX, chez la femme) ou asymétriques (XY, chez l'homme). Les maladies monogéniques à transmission mendélienne sont dites dominantes lorsqu'il suffit de la présence d'un seul allèle particulier pour que la maladie se développe : la probabilité, lorsque l'un des deux parents possède l'allèle, qu'il transmette cet allèle à l'un de ses enfants est alors de 50%. Les maladies monogéniques à transmission mendélienne sont dites récessives lorsqu'il faut que deux allèles particuliers d'un même gène soient présents pour que la maladie se développe : en présence d'un seul de ces allèles, il n'y a en général pas de maladie, en tout cas pas de forme grave de maladie, l'autre allèle, « ordinaire », étant alors suffisant pour empêcher la survenue de la maladie. En cas de maladie récessive, la probabilité, lorsque chacun des deux parents possède un allèle, d'avoir un enfant qui possède les deux allèles et risque de développer la maladie est alors de 25%. Enfin certaines maladies héréditaires monogéniques sont dues à des variations dans les gènes des mitochondries : elles sont alors transmises par la mère, avec des probabilités qui ne correspondent pas aux lois de Mendel (qui étudiait la transmission de caractéristiques liés aux gènes chromosomiques).

(Note : Lorsque un allèle récessif est présent sur le chromosome sexuel X, la maladie survient le plus fréquemment chez l'homme, puisqu'un homme ne possède pas de deuxième chromosome X qui puisse contenir l'allèle correspondant « ordinaire ». Une femme, qui possède deux chromosomes X (un seul X étant utilisable dans chaque cellule, mais pas le même selon les cellules), ne risque, lorsqu'une maladie est récessive, de développer cette maladie que si elle possède les deux allèles liés à la maladie.)

Les maladies héréditaires dominantes, mortelles ou très invalidantes en l'absence de traitement médical efficace, et dont la probabilité de survenue est très importante (pénétrance forte) se manifestent en règle générale après l'âge de la reproduction : en effet, si une maladie entraînait la

mort ou une invalidité importante avant la puberté, l'allèle responsable n'aurait pu être transmis de générations en générations. Un exemple dramatique en est la maladie de Huntington, maladie neurodégénérative mortelle, dont l'âge de début est variable, mais en général après 40 ans (5).

En revanche, des maladies héréditaires récessives peuvent être mortelles ou très invalidantes dès la petite enfance, sans que cela ait empêché la transmission de ces allèles à travers le temps, dans la mesure où la transmission d'un seul exemplaire de l'allèle ne s'accompagne soit d'aucune maladie, soit d'une forme très modérée de maladie compatible avec la survie et la reproduction en l'absence de tout traitement. La mucoviscidose est un exemple de ce type de maladie héréditaire monogénique mendélienne récessive : la fréquence, dans la population générale, des personnes héritant d'un seul des plus de mille allèles différents (dont la présence en double exemplaire favorise le développement de la mucoviscidose), et qui ne développent aucune maladie, est en France de l'ordre de 1/30.

(Note : La fréquence dans la population générale, des enfants qui risquent de développer la maladie, et qui sont nés de deux parents possédant chacun un de ces allèles est de 1/30 x1/30 x1/4, c'est-à-dire 1/3600.)

L'identification et l'étude depuis plus de 25 ans des milliers d'allèles impliqués dans les maladies monogéniques à pénétrance forte a révolutionné la compréhension des mécanismes en cause dans ces maladies, a permis de développer des tests de diagnostic ou de dépistage, de mettre au point dans certains cas des traitements préventifs ou curatifs, et de mieux comprendre le fonctionnement du corps et, par là, d'autres maladies, différentes (5,58). Dans le même temps, le fait que dans de nombreux cas de maladies à transmission mendélienne et à pénétrance forte, la présence d'un ou de deux allèles particuliers s'accompagne fréquemment – ou très fréquemment – du développement de la maladie a contribué fortement à la notion de déterminisme génétique absolu.

Mais que nous apprennent réellement ces maladies héréditaires mendéliennes en ce qui concerne, d'une manière générale, le déterminisme génétique des maladies ?

6. Lire l'avenir dans les gènes ? Une métaphore sur les risques de surinterprétation.

Dans les maladies héréditaires mendéliennes à pénétrance forte, la seule présence d'un allèle particulier (maladies dominantes) ou 2 deux allèles particuliers (maladies récessives) d'un même gène, sur les 20000 à 30000 allèles que nous possédons en double exemplaire (nos 40000 à 60000 allèles, disons, approximativement, 50000) suffit à prédire avec une forte probabilité la survenue d'une maladie. En d'autres termes, si la séquence particulière de seulement 0,002% (un allèle sur 50000, pour une maladie dominante) à 0,004% (deux allèles sur 50000, pour une maladie récessive) de l'ensemble de nos gènes suffit à prédire avec une forte probabilité la survenue d'une maladie, cela signifie-t-il que le pouvoir prédictif de nos gènes est énorme ? Cela signifie-t-il que si nous pouvions lire et comprendre ce qu'indiquent les séquences des 99,998% ou 99,996% autres gènes que nous possédons, nous saurions (presque) tout de notre identité et de notre avenir ? Les généticiens seraient-ils capables un jour de lire notre destin dans nos gènes, mieux que les augures qui croyaient lire l'avenir dans le vol et le chant des oiseaux ?

Le problème est que prédire la survenue probable d'une maladie invalidante ou mortelle à partir de la séquence particulière des allèles d'un gène donné n'implique pas nécessairement que l'on puisse, d'une manière générale, lire l'avenir dans les gènes.

Dans la mesure où la croyance en un déterminisme génétique absolu tire une partie de la fascination qu'elle exerce d'une forme de vision qui tend à déshumaniser, mécaniser, et réifier la personne humaine, il peut être utile, pour explorer les risques de surinterprétation d'une telle approche, de recourir un instant à une métaphore mécanique. Il ne s'agit pas bien évidemment de comparer un être humain à une machine, mais au contraire d'essayer d'appréhender comment une démarche qui

vise à prédire l'avenir du vivant et de l'humain en l'assimilant pour partie à une machine – à une mécanique génétique – peut, dans le contexte même où elle se place, conduire à des illusions quant à ses capacités de prédiction.

Considérons donc un exemple – schématique, caricatural, et métaphorique – de prédiction concernant une machine. Lorsque la navette spatiale Columbia explosa après son décollage en 1986, entraînant la mort de tout l'équipage, et d'une institutrice qu'elle emportait à son bord, une commission d'enquête du Congrès des Etats-unis essaya de comprendre comment une telle catastrophe avait pu se produire. Le physicien Richard Feynman, connu à la fois pour l'importance de ses travaux, qui avaient été récompensés par un prix Nobel, et pour sa grande originalité, faisait partie de cette commission d'enquête : il provoqua une très grande surprise en démontrant que la cause de l'explosion était liée à un défaut de déformabilité de certains joints de la navette en réponse à de brusques changement de température. Il le démontra en trempant, devant les caméras de télévision, l'un de ces joints dans un verre d'eau froide. Ainsi, un joint qui avait un défaut de déformabilité permettait de prédire avec une très forte probabilité (une certitude ?) que la navette spatiale, faite de dizaines de milliers de composants différents, exploserait en réponse aux changements importants de température qui suivraient de peu son décollage.

Cela signifiait-t-il que l'étude des joints, ou des autres composants, d'une navette spatiale permet, d'une manière générale, de prédire la durée, la direction, la destination, la durée du voyage… d'une navette spatiale ? Non, bien sûr. Mais l'étude d'un composant particulier, si elle permet de révéler l'existence d'une contrainte importante, permettra de faire une prédiction très sûre, car il s'agit d'une contrainte qui va mettre en péril l'intégrité de l'ensemble. L'étude des composants d'une navette spatiale ne permet pas en soi de prédire son avenir – sauf dans les cas où un composant particulier a une très forte probabilité de provoquer une catastrophe.

En d'autres termes, et pour quitter l'univers mécanique en revenant au vivant et à l'humain, une notion simple, mais pourtant rarement perçue, est la suivante : le fait que des séquences particulières, dite « anormales » d'un certain nombre d'allèles permettent de prédire, dans de nombreux cas, la survenue très probable d'une maladie très invalidante ou mortelle ne signifie pas que la séquence de n'importe quel allèle, d'une manière générale, permette de prédire l'avenir en termes de santé et de maladie. La séquence de certains gènes particuliers peut avoir un pouvoir prédictif plus ou mois important, en termes probabilistes, quant au développement d'une maladie. Mais, en dehors de ces cas particuliers, l'analyse de la séquence des gènes, ne permet pas – en tout cas ne permet pas aujourd'hui, dans l'état actuel des connaissances – de prédire l'avenir d'une personne.

7. Des « anomalies » génétiques « silencieuses » ou « parlantes » en fonction de l'environnement extérieur…

Même dans les cas où une séquence particulière, dite « anormale », d'un allèle, héritable selon les lois mendéliennes, est associée à une très forte probabilité à la survenue d'une conséquence particulière en matière de santé, il faut garder à l'esprit deux notions importantes.

Premièrement, lorsque la maladie ne se déclare pas chez toute personne possédant l'allèle (ou les deux allèles) en cause – lorsque la pénétrance est forte mais pas totale, ce qui est le plus souvent le cas – le test génétique ne prédit pas l'avenir de la personne : il ne prédit qu'une probabilité, importante, de survenue de la maladie. En d'autres termes, si sur 100 personnes porteuses de l'allèle, 50%, 80%, ou, 95%, selon les cas, développeront la maladie, cela signifie que 50%, 20%, ou 5% ne la développeront pas. Quels sont les facteurs qui modulent la pénétrance ? Il peut s'agir de la nature même de l'allèle, ou d'effets de l'environnement : effets de l'environnement interne, génétique, lié

à la présence d'autres allèles, correspondant à d'autres gènes ; ou effets de l'environnement extérieur.

La deuxième notion importante est que, dans certains cas, cette probabilité de survenue peut entièrement dépendre de la nature de l'environnement extérieur avec lequel l'enfant, ou la personne, sera en contact : dans un environnement donné, la probabilité sera très forte ; dans un autre environnement, elle peut devenir nulle.

a. « Anomalie » génétique, environnement extérieur et transmission mendélienne d'une probabilité de développement d'une maladie : l'exemple de la phénylcétonurie.

Dans de très nombreuses maladies héréditaires monogéniques à transmission mendélienne et à pénétrance forte – la maladie d'Huntington, la Sclérose latérale amyotrophique, les myopathies… – la présence d'un ou de deux allèle(s) particulier(s) d'un même gène sera corrélé à une forte probabilité de développement de la maladie, quel que soit, en l'état actuel des connaissances, l'environnement dans lequel vivra la personne après sa naissance. Mais dans certaines de ces maladies monogénétiques mendéliennes à pénétrance forte, la présence de l'allèle en cause ne permet pas de prédire obligatoirement l'avenir quel que soit l'environnement. Un exemple est celui d'une maladie récessive, la phénylcétonurie. La présence de deux allèles particuliers d'un même gène provoque l'incapacité d'une enzyme de transformer correctement l'un des acides aminés présent dans la nourriture, la phénylalanine, en tyrosine, entraînant l'accumulation de composés toxiques pour le cerveau, et un retard mental important dès l'enfance (5,58). Un dépistage systématique à la naissance (non pas par un test génétique, mais par un test qui met en évidence le fonctionnement de l'enzyme correspondante) a permis depuis 30 ans de sauver tous les enfants ayant hérité de ces allèles par la mise en place dès la naissance d'un simple régime alimentaire pauvre en phénylalanine et enrichi en tyrosine.

En d'autres termes, même quand la probabilité de survenue d'une maladie monogénique à transmission mendélienne est extrêmement forte dans un environnement habituel, « normal », un changement de cet environnement peut rendre cette probabilité nulle. Lorsque qu'il n'existe pas de changement de l'environnement connu qui permette d'empêcher la maladie de se développer, le destin apparaît entièrement dicté de l'intérieur, par certains gènes (mais même dans ces cas, il peut y avoir des interrogations quant à ce caractère apparemment inéluctable, voir plus loin, paragraphe 12).

b. « Anomalie » génétique, environnement extérieur et transmission mendélienne d'une probabilité de protection contre une maladie : l'exemple de la délétion CCR5-Δ32 et du sida.

Il existe certaines variations alléliques rares – certaines « anomalies génétiques » – à transmission mendélienne et à pénétrance très forte dont l'effet n'est pas de favoriser le développement d'une maladie, mais au contraire de protéger contre une maladie. Un des exemples les plus spectaculaires est une variation consistant en une délétion partielle – la délétion *CCR5-Δ32* – de 32 paires de bases du promoteur (une région régulatrice) du gène permettant aux cellules de fabriquer le récepteur CCR5. CCR5 est un récepteur pour des chimiokines, des molécules secrétées par d'autres cellules qui permettent aux cellules exprimant ce récepteur de se déplacer, en direction de la source de sécrétion de ces chimiokines, c'est-à-dire, en général, vers le lieu d'une inflammation. La délétion *CCR5-Δ32* a pour conséquence une incapacité des cellules d'exprimer le récepteur à leur surface (5,59). Environ 1% des personnes originaires de l'hémisphère nord héritent de deux exemplaires de cet allèle « anormal » ou « défectueux ». Ces personnes ne présentent aucun trouble de santé détectable, mais ont un avantage important : elles sont protégées, dans la quasi-totalité des cas, contre l'infection par les VIH (5,59). En effet, les VIH, les virus du Sida, utilisent le récepteur CCR5 pour pénétrer dans les cellules et les infecter. En d'autres termes, l'absence d'une telle « anomalie » génétique (caractérisée par la présence de deux allèles « anormaux » d'un même gène) a comme conséquence, chez 99% des personnes de l'hémisphère Nord, et la quasi-totalité des personnes des

autres régions du globe (où l'« anomalie » est pratiquement absente), d'exposer à l'infection par les virus du sida.

Environ 10% des personnes originaires de l'hémisphère nord possèdent un seul exemplaire de cet allèle « anormal », l'autre étant une forme fréquente, « ordinaire ». Ces personnes ne sont pas, ou peu, protégées contre l'infection par les VIH – l'allèle « ordinaire » permet la fabrication d'une quantité suffisante de récepteurs CCR5 pour que les VIH puissent les infecter. Mais la progression de l'infection vers la maladie est ralentie (5,59). En d'autres termes, l'absence d'une telle « anomalie » génétique a comme conséquence, chez 90% des personnes de l'hémisphère Nord, et la quasi-totalité des personnes des autres régions du globe, d'exposer les personnes infectées par un VIH à un développement plus rapide du sida.

Cette « anomalie » monogénique « protectrice » se transmet de manière mendélienne, de manière récessive, avec une pénétrance forte. C'est une image en miroir des maladies monogéniques récessives à transmission mendélienne et à pénétrance forte que nous avons évoquées plus haut. Mais là encore, ne nous y trompons pas : cette forme de déterminisme génétique, étroitement liée à la nature de l'environnement extérieur, reste de l'ordre d'une contrainte particulière, permettant la prédiction, non pas d'une catastrophe comme dans les maladies monogéniques mendéliennes à pénétrance forte, mais au contraire d'une résistance à une catastrophe particulière.

Dans les conditions d'environnement actuel, habituel, de l'hémisphère nord, cette « anomalie » génétique semble être neutre, n'avoir aucun effet, tant qu'une personne n'est pas en présence du VIH, mais elle confère un bénéfice majeur lorsqu'une personne se trouve confrontée à la présence d'un VIH. Si tout le monde possédait cette anomalie, si cette « anomalie » devenait fréquente, c'est-à-dire « normale », les VIH, dans leur forme actuelle, tout du moins, perdraient leur capacité à se propager dans les populations humaines. C'est un exemple intéressant, parce qu'extrême, de la corrélation entre une « anomalie », la disparition, par hasard, d'une toute partie de l'ADN, et un bénéfice important dans un environnement particulier.

Etre « anormal » ne signifie pas obligatoirement être exposé à une maladie. Etre « anormal » peut aussi signifier être plus résistant, que la plupart des autres personnes à une maladie.

8. L'intérieur et l'extérieur : variation des séquences génétiques, variations des environnements extérieurs, et conséquences variables en matière de développement de maladies ou de protection contre des maladies.

Les corrélations entre la présence de certaines « anomalies » génétiques à transmission mendélienne et la probabilité, dans un environnement particulier, de développer une maladie ou au contraire d'être protégé contre une maladie, ne sont pas toujours aussi unidirectionnelles que ne le suggèrent les exemples qui viennent d'être évoqués

a . La complexité des relations entre variation génétique et santé. Quand un même allèle est en cause dans le développement d'une maladie et dans la protection contre une autre maladie : l'exemple de la drépanocytose et du paludisme.

En 1949, Haldane propose que la fréquence importante, dans une population donnée, d'un allèle particulier augmentant la probabilité de développement d'une maladie, pourrait être liée à un autre effet, protecteur, de ce même allèle dans certains environnements.

Il existe des allèles particuliers qui favorisent le développement de maladies récessives graves quand ils sont présents en double exemplaire, et qui, lorsqu'ils sont présents en simple exemplaire, favorisent le développement d'une forme modérée de la même maladie, mais aussi la protection contre d'autres maladies, mortelles, liés à l'environnement. Un exemple est la drépanocytose (5).

L'allèle « anormal » en cause conduit à la fabrication par les cellules d'une forme « anormale » d'hémoglobine dont la structure provoque des déformations des globules rouges, provoquant une obstruction des vaisseaux sanguins. Lorsque cet allèle est présent en double exemplaire, les troubles d'obstruction des vaisseaux, et les troubles de coagulation sanguine qui s'ensuivent peuvent être considérables, mais l'importance de la maladie est variable dans différentes populations. Lorsque cet allèle est présent en simple exemplaire, les troubles sont modérés. Les personnes possédant un seul exemplaire de l'allèle « anormal » sont très nombreuses dans les populations des régions d'Afrique de l'Ouest où sévit le paludisme : elles sont en général protégées contre les formes graves, mortelles, de paludisme, qui tuent chaque année plus d'un million d'enfants. Favorisant, malgré les problèmes de santé qu'il peut provoquer, la survie des personnes qui en héritent, la fréquence de cet allèle dans ces populations est très probablement liée à cet effet protecteur (5).

Dans un environnement où il n'y a pas de paludisme, comme aux Etats-Unis d'Amérique, la présence fréquente d'un allèle « anormal » chez les descendants afro-américains des habitants de ces régions d'Afrique de l'Ouest qui avaient été déportés aux Etats-Unis par la traite des esclaves, conduit à des troubles de santé : l'« anomalie » génétique est « pathologique ». Pour les populations qui continuent à habiter ces régions d'Afrique infestées par le paludisme, cette « anomalie » protège contre une maladie mortelle fréquente. La présence de cet allèle est soit bénéfique pour la survie, soit purement pathologique, en fonction de l'environnement extérieur. L'allèle, en tant que tel, n'est ni « bon » ni « mauvais ». Cela dépend de l'environnement, et des moyens modernes que l'on a de se protéger contre le paludisme. Que l'environnement extérieur (la présence ou non de moustiques infectés par le parasite) ou socioéconomique et culturel (la présence ou non de moyens de lutte contre le parasite) change, et l'appréciation sur la « valeur » de l'allèle « anormal » en matière de santé changera.

Il est possible que certaines « anomalies » génétiques dont nous ne voyons aujourd'hui, dans l'environnement actuel, que les conséquences pathologiques en termes de maladies héréditaires monogéniques à transmission mendéliennes, aient pu conférer par le passé des avantages en termes de survie ou même de santé. Un exemple pourrait être les allèles dont la présence favorise le développement de l'hémochromatose, une maladie caractérisée par une accumulation excessive dans l'organisme du fer présent dans l'alimentation. Il est en effet probable que dans un environnement où l'alimentation était pauvre en fer, cette capacité d'accumulation importante ait pu constituer un bénéfice en termes de survie et de santé (60).

b. La complexité des relations entre variation génétique et santé. Quand un même allèle favorise la protection contre une maladie infectieuse mortelle et la susceptibilité à une autre maladie infectieuse mortelle ? Un retour à l'exemple de la délétion CCR5-Δ32.

La rareté, dans une population donnée, d'un allèle particulier augmentant la probabilité d'une protection contre une maladie mortelle dans un environnement donné pourrait-elle être liée à la probabilité de développer une autre maladie mortelle dans le même environnement ? La délétion CCR5-Δ32, qui protège contre le sida, et qui semble n'entraîner aucun problème de santé dans l'hémisphère Nord, où elle est relativement fréquente, exposerait-elle à d'autres maladies dans d'autres environnements, comme ceux des régions de l'hémisphère Sud, où cette délétion est quasiment absente ? Des travaux qui viennent d'être publiés le suggèrent : les personnes qui possèdent deux exemplaires de l'allèle *CCR5-Δ32*, et sont donc protégées contre l'infection par les VIH, pourraient être plus exposés au développement d'une encéphalite mortelle en cas d'infection par un flavivirus transmis par des moustiques, le West Nile virus (61). La rareté de l'allèle *CCR5-Δ32* dans les populations de l'hémisphère Sud pourrait être due au fait que les infections provoquées par les flavivirus y sont anciennes et répandues, alors que la propagation des infections par les VIH est récente. Ainsi, la rareté de l'allèle *CCR5-Δ32*, aujourd'hui, dans les populations de l'hémisphère Sud, ne signifie pas qu'il exposerait à un « inconvénient » ou un « désavantage » dans

l'environnement actuel (où la pandémie du sida devient une des premières causes de souffrance et de mortalité), mais projette peut-être aujourd'hui, avec retard, le reflet d'un « désavantage » qu'il procurait à ceux qui en héritaient dans l'environnement d'hier ou d'avant-hier, où l'infection par les flavivirus étaient un risque important, et l'infection par les VIH un risque faible, ou inexistant. Cette « anomalie » monogénique qui se transmet de manière mendélienne, de manière récessive, avec une pénétrance forte, ne semble pas, contrairement, par exemple à la drépanocytose, provoquer un problème de santé par elle-même. Mais en fonction de l'environnement microbien, elle expose à une probabilité de catastrophe, ou au contraire à une probabilité de protection contre une catastrophe. Encore une fois, l'allèle, en tant que tel, n'est ni « bon » ni « mauvais ». Cela dépend de la nature particulière de l'environnement.

Ces notions ont des implications thérapeutiques potentiellement importantes. En effet, certaines des stratégies thérapeutiques actuellement explorées pour prévenir l'infection par les VIH, ou pour freiner le développement du sida, sont fondées sur l'utilisation de médicaments visant à mimer les conséquences de la délétion *CCR5-Δ32*, en bloquant le récepteur CCR5 (62). S'il se confirme que de telles interventions favorisent le risque de développement de maladies mortelles en cas d'infection par des flavivirus, la question de l'environnement dans lequel vit la personne deviendra un élément essentiel dans la balance bénéfice/risque de tels traitements à visée préventive ou curatrice (61,62). En d'autres termes, il peut s'avérer illusoire de décider *a priori* si un médicament, de même qu'un allèle, est « bon » ou « mauvais » si l'on ne prend pas en compte l'environnement, ou si l'on ne connaît pas ses effets.

c. La complexité des relations entre variation génétique et santé. Quand c'est la rareté d'un allèle, indépendamment de sa séquence, qui favorise la protection contre une maladie dans un environnement particulier : l'exemple du polymorphisme HLA.

Il y a un exemple où c'est la fréquence même dans une population humaine d'un allèle, indépendamment de sa séquence particulière, qui pourrait constituer un avantage ou un inconvénient, en termes de santé, pour la personne qui en hérite. Dans cet exemple, c'est la rareté, le caractère « anormal », de l'allèle qui confèrerait un bénéfice, et son caractère répandu, son caractère « normal », qui présenterait un inconvénient. Cet exemple concerne les allèles que les cellules utilisent pour fabriquer les molécules HLA, qui constituent le complexe majeur d'histocompatibilité. Ces molécules jouent un rôle important dans les modalités de réponse du système immunitaire aux microbes, et donc dans nos défenses contre les microbes. Il existe un très grand polymorphisme HLA – de très nombreux allèles différents – dans l'espèce humaine, chaque individu non apparenté ayant une combinaison d'allèles, et de molécules HLA, qui lui est propre, expliquant les rejets de greffe quasi constants, en l'absence de traitement immunosuppresseur, entre personnes non apparentées (5,63).

On pense que l'émergence et le maintien de cette très grande diversité a été favorisée pour la raison suivante : dans une population donnée, exposée aux mêmes microbes, plus les personnes répondent différemment (en utilisant des molécules HLA différentes) à un même microbe, et plus est grande la probabilité qu'une proportion de personnes possèderont, par hasard, les mécanismes de défense qui leur permettent de survivre à des infections particulièrement graves (5,63). L'avantage lié au polymorphisme peut se traduire non pas obligatoirement au niveau de l'individu, mais au niveau de la population dans son ensemble : c'est l'hypothèse d'une sélection « par bascule » (balancing selection), où le polymorphisme est maintenu parce qu'un allèle qui confère un « avantage » à la personne en termes de survie vis-à-vis d'un microbe, expose la même personne à un risque grave vis-à-vis d'un autre microbe présent dans le même environnement. Le polymorphisme peut aussi conférer un avantage à la personne même qui l'exprime : c'est l'hypothèse selon laquelle le fait, pour une personne, d'avoir différents allèles du même gène confère une meilleure protection contre la plupart des microbes, sans exposer à un risque particulier (64). Mais les microbes évoluent et se transforment en permanence, de génération en génération, sur des échelles de temps très courtes :

alors que le temps qui sépare deux générations est d'environ 25 ans dans une population humaine, il peut être de 30 minutes dans des populations de bactéries. Pour se faire une idée de cette discordance en termes de vitesse d'évolution, et donc d'accumulation des changements au cours du temps, une période de 15 ans, pour une population bactérienne, peut être l'équivalent, en termes de nombre de générations, d'une période de plus de 6 millions d'années pour la population humaine – la distance qui nous sépare des derniers ancêtres communs que nous partageons avec les chimpanzés. Les microbes qui parviennent, par hasard, à s'adapter aux systèmes de défense (et donc aux molécules HLA) majoritaires dans un population humaine vont pouvoir se reproduire rapidement dans une majorité des personnes de cette population, et donc devenir les microbes prépondérants.

Dans cette série de variations aléatoires permanentes, faites d'attaques, de défenses et de contre-attaques, il est évident que certaines molécules HLA peuvent conférer un avantage intrinsèque plus grand que d'autres, et se propager, puis se stabiliser, un temps, pour cette raison dans la population : c'est ce qui semble s'être produit, par exemple, dans des populations Afrique de l'Ouest, pour certains allèles HLA qui sont associés à une meilleure protection contre le paludisme. Mais des études suggèrent que des personnes possédant, à un moment donné, des formes rares de HLA sont souvent mieux protégées, non pas parce que ces formes rares permettent une défense plus efficace, mais tout simplement parce que la plupart des microbes qui se reproduisent dans la majorité de la population n'y sont pas adaptés (64). Si ces personnes possédant des allèles HLA rares, mais pas particulièrement efficaces, ont un avantage important en termes de survie, la fréquence de ces allèles dans la population va progressivement augmenter. Passé un certain seuil de fréquence dans la population, ces allèles vont soudain perdre leur valeur protectrice : n'étant plus rares, et n'étant pas particulièrement efficaces, les microbes s'y sont adaptés. D'autres allèles, devenus rares, vont à leur tour conférer une protection contre les infections…

Indépendamment des séquences particulières de ces allèles, et de la structure particulière des molécules HLA qu'ils permettent aux cellules de fabriquer, l'effet bénéfique pour la survie et la santé de ces allèles dépend donc simplement de leur fréquence dans la population. Leur fréquence dans la population humaine influe sur les modalités d'évolution et d'adaptation des microbes, et donc sur le caractère protecteur ou non de l'allèle. En d'autres termes, c'est la nature particulière, à un moment donné, de l'environnement humain d'une personne, dans une population exposée à un même environnement microbien, qui détermine le caractère rare ou non, et donc protecteur ou non, de certains des allèles HLA que possède cette personne. L'existence d'un certain niveau de diversification initiale permet l'émergence de variations de fréquence dans la population, et lorsque la rareté en tant que telle a un effet bénéfique, cette diversité se maintient et se propage.

C'est un exemple intéressant où la rareté même, « l'anomalie », pourrait à elle seule avoir un effet bénéfique pour la survie et la santé. C'est aussi un exemple intéressant des risques qu'il peut y avoir à interpréter de manière trop restrictive et trop rapide la signification d'une telle corrélation entre les séquences particulières d'un gène et la survenue de maladies. En effet, si l'on analyse cette corrélation à un moment donné, dans une population donnée, entre des allèles HLA et la susceptibilité ou la résistance à des maladies infectieuses, on pourrait être tenté d'attribuer *a priori* une valeur intrinsèquement « pathologique » ou au contraire « protectrice » à la séquence de certains allèles, alors que le développement de la maladie ou la protection ne dépend que de sa fréquence dans cette population. Qu'une personne qui possède certains de ces allèles, « protecteurs » parce que rares, émigre dans une région où ces allèles sont fréquents, et elle perdra soudain la protection contre les maladies infectieuses qu'ils lui confèrent.

Les notions de corrélation et de causalité sont faciles à confondre en génétique, comme dans les autres domaines de la biologie.

9. Au delà des variations de la séquence des gènes : structure du génome, interactions épistatiques, et ADN « poubelle »…

a. De la variabilité de la séquence d'un gène à la variabilité du nombre des copies d'un gène.

La source majeure de diversité génétique – de polymorphisme génétique – dans l'espèce humaine est la survenue et la propagation, dans les cellules germinales (les cellules qui produisent les ovules et les spermatozoïdes) de mutations héritables dont les plus fréquentes sont des mutations ponctuelles, d'une seule paire de bases de l'ADN, les SNP (ou Single Nucleotide Polymorphism) (65,66). D'autres sources de diversité sont des insertions de séquences additionnelles dans un gène, des délétions d'une portion de gène, ou encore des changements non pas dans la séquence d'un gène, mais dans la structure du génome (52,67,68) : par exemple un polymorphisme concernant des délétions de régions contenant ou non des gènes (67) ou au contraire des duplications de régions contenant un ou plusieurs gène(s) (68), pouvant aboutir à 1, 2, 3… exemplaires du même gène.
Un exemple de ce type de polymorphisme par duplication d'un segment de chromosome, et de ses conséquence en matière de santé et de maladies, a été récemment fourni par l'étude du gène *CCL3L1* qui est utilisé par les cellules pour fabriquer une chimiokine, MIP-1, qui se lie au récepteur CCR5 (69). Cette étude indique que les personnes qui possèdent plusieurs copies du gène *CCL3L1* sont d'une part moins susceptibles à l'infection par le VIH, dans une même population, que les personnes possédant un faible nombre de copies ; et d'autre part, que parmi les adultes infectés par le VIH, dans une même population, les personnes qui possèdent plusieurs copies du gène *CCL3L1* évoluent moins vite vers le sida (69). Un plus grand nombre de copies du gène permet aux cellules de fabriquer une quantité plus importante de la chimiokine MIP-1, qui entre très vraisemblablement en compétition avec les VIH pour la fixation au récepteur CCR5, dont nous avons vu qu'il était nécessaire aux VIH pour qu'ils puissent infecter les cellules.

b. Les interactions épistatiques : effets des variations de la séquence d'un gène en fonction des variations de la séquence d'autres gènes.

Un même allèle peut soit n'avoir aucune conséquence en matière de santé, soit favoriser le développement d'une maladie, ou au contraire favoriser une résistance à une maladie, en fonction de son environnement interne, c'est-à-dire de la nature des allèles d'autres gènes dont a hérité la personne. Un exemple a été rapporté, qui concerne, là encore, la rapidité de développement d'un sida après une infection par un VIH (70). Parmi les nombreux polymorphismes qui exercent une influence sur les modalités de fonctionnement du système immunitaire, il y a le très grand polymorphisme des allèles codant pour les molécules HLA (voir plus haut, chapitre 8.c) et un polymorphisme plus restreint des allèles codant pour un des récepteurs (KIR) qui permettent à certaines cellules tueuses du système immunitaire – les cellules « natural killer » – d'éliminer les cellules cancéreuses et les cellules infectées par des virus. Des études ont été conduites chez des personnes infectées par des VIH pour explorer la possibilité que certains allèles *HLA* et/ou certains allèles *KIR* puissent être corrélés à la rapidité de développement d'un sida. La présence, chez une personne infectée par un VIH, d'un allèle *HLA* particulier – *HLA-B BW4-80I* – n'a, en soi, aucune conséquence en ce qui concerne la rapidité de développement d'un sida, lorsque l'on compare cette personne à l'ensemble des personnes infectées par des VIH dans une population donnée. La présence d'un allèle *KIR* particulier – *KIR-3DS1* – est, en revanche, corrélée à une évolution plus rapide vers le sida. Mais chez les personnes possédant à la fois l'allèle *HLA-B BW4-80I* et l'allèle *KIR-3DS1*, la progression vers le sida est significativement ralentie (70).

Ainsi, l'association d'un allèle dont la présence isolée a une valeur prédictive nulle et d'un allèle dont la présence isolée prédit une probabilité d'évolution péjorative a comme résultat de permettre de prédire une probabilité d'évolution favorable. En d'autres termes, dans ce cas, comme probablement dans beaucoup d'autres, le pouvoir prédictif que peut avoir la séquence particulière d'un allèle donné ne dépend pas seulement de la nature de l'environnement extérieur dans lequel est

plongé la personne : il dépend aussi de la nature de l'environnement interne de ces allèles – la séquence des autres gènes, et, d'une manière plus large, de l'ADN qui les entoure.

c. L'ADN par-delà des gènes : l'ADN « poubelle », les micro-ARN...

Nos gènes ne constituent environ que 5% à 10% des 3 milliards de paires de bases de notre ADN : 90% à 95% de notre ADN ne contient pas de gènes, au sens strict du terme, c'est-à-dire ne contient pas de séquences utilisables par les cellules pour la fabrication de protéines. Parmi ces régions de l'ADN, certaines ont été identifiées depuis longtemps comme étant des régions régulatrices – schématiquement, des formes d'interrupteurs, qu'on appelle des promoteurs (52). La fixation de certaines protéines – les facteurs de transcription – sur ces promoteurs, et sur des régions régulatrices additionnelles, module l'accessibilité de certains gènes aux enzymes qui vont initier la fabrication, à partir de ces gènes, d'ARN messagers qui vont quitter le noyau de la cellule et permettre, dans le cytoplasme, la fabrication des protéines correspondant à la séquence de ces gènes. Mais le reste de l'ADN, c'est-à-dire l'immense majorité de l'ADN a longtemps été considéré comme « inutile », et, pour cette raison, nommé ADN « poubelle ». Or depuis environ 5 ans il s'est avéré que certaines régions de cet ADN « poubelle » sont utilisées par les cellules. Il semble qu'environ 10% de cet ADN (probablement une partie plus importante de l'ADN que celle qui constitue les gènes) permet aux cellules de fabriquer des micro-ARN, dont des ARN anti-sens, qui ne conduiront pas à la fabrication de protéines mais peuvent entraîner la destruction, ou moduler la stabilité de certains ARN messagers, et donc empêcher ou modifier, la fabrication de protéines à partir de certains gène (71-73). Et il semblerait qu'il y a environ 10 fois plus de ces séquences d'ADN qui sont utilisées par les cellules à la fabrication de ces ARN régulateurs qu'il n'y a de gènes (72).

Ainsi, connaître la séquence particulière d'un gène, ou de plusieurs gènes, ne suffit pas à prédire si – et quand, et à quel taux – il sera utilisé par telle ou telle cellule, ni a fortiori par l'organisme entier, si l'on ne connaît pas les séquences régulatrices de l'ADN « poubelle » susceptibles d'en moduler l'expression, et dont l'exploration vient à peine de commencer.

10. De la génétique à l'épigénétique : les effets de l'environnement sur l'expression des gènes.

« l'intérieur et l'extérieur s'interpénètrent, et un être vivant est à la fois le lieu et le produit de cette interaction »
Richard Lewontin. *Genes, Environment, and Organisms.*

Les maladies graves les plus fréquentes dans les pays riches de l'hémisphère nord, et qui constituent dans ces pays la cause principale de mortalité et d'invalidité sont les maladies cardiaques, les cancers, des maladies métaboliques comme le diabète, les maladies neurodégénératives… : il ne s'agit pas, dans la quasi totalité des cas, de maladies héréditaires à transmission mendéliennes et à pénétrance forte. Et il en est de même dans la plupart des cas des facteurs de susceptibilité ou de résistance aux maladies infectieuses, qui représentent une des causes majeures de mortalité dans les pays de l'hémisphère sud.

En ce qui concerne l'ensemble de ces maladies, la lecture des gènes, pour le moment du moins, ne permet pas de prédire l'avenir d'une personne, et ce pour au moins deux raisons. La première est que, dans les cas où des facteurs de risque génétiques ont été identifiés, les probabilités sont le plus souvent très faibles. Même lorsque la probabilité est, par exemple, 100 fois plus importante que dans la population générale ne possédant pas ces allèles particuliers, la probabilité pour une personne les possédant de développer la maladie sera, en général, de quelques pour cent seulement : par exemple, 2% ou 5% des cas. En d'autres termes, 95% ou 98% des personnes possédant ces allèles ne développeront jamais de maladie. Si des actions préventives efficaces peuvent être entreprise dans ces cas, elles ne seront bénéfiques qu'aux seuls 2% ou 5% de personnes qui auraient développé la maladie : elle sera inutile aux 95% ou 98% de personnes qui ne l'auraient de toute

façon pas développé, et pour cette raison, de telles actions préventives, si on peut les entreprendre, doivent être dépourvues d'effet secondaires importants.

La deuxième notion importante est que pour la plupart d'entre elles, ces maladies dont la présence de certains allèles favorise le développement avec une probabilité très faible à un niveau individuel, sont fortement influencées par l'environnement extérieur et le mode de vie. L'extérieur compte souvent plus que l'intérieur : l'environnement et le mode de vie plus que les gènes, l'acquis plus que l'inné. L'environnement n'est pas simplement un filtre : il exerce des effets sur l'organisme, qui modifient la manière dont cet organisme utilise les gènes dont il a hérité.

L'accessibilité d'un gène par une cellule – le fait qu'une cellule soit capable ou non de l'utiliser pour fabriquer des protéines – dépend notamment de l'existence ou non de modifications chimiques des séquences régulatrices de ce gène et de modifications chimiques des protéines des chromosomes – les histones – qui entourent l'ADN. Des réactions enzymatiques qui provoquent une méthylation des séquences régulatrices de l'ADN, et des réactions enzymatiques qui provoquent, par exemple, une dé-acétylation des histones empêchent la cellule d'utiliser le gène correspondant (28,29,32). Ces réactions enzymatiques dépendent de l'histoire particulière de la cellule et sont influencées par son environnement : c'est leur régulation différentielle qui fait qu'une cellule du foie ne fabrique pas les mêmes protéines qu'une cellule du cœur, alors qu'elles sont génétiquement identiques. Et c'est une forme de persistance, de mémoire, d'empreinte, de ces modalités particulières d'utilisation de ses gènes, qu'une cellule a initiée en réponse à son environnement, qui fait que, le plus souvent, une cellule de foie demeurera une cellule de foie, et donnera naissance à une cellule de foie. C'est aussi ce phénomène de modification enzymatique de l'ADN ou de la chromatine qui explique comment les premières cellules initialement semblables qui naissent de la cellule œuf fécondée – les cellules souches embryonnaires – se transforment progressivement dans les plus de 200 familles différentes de cellules qui composent notre corps (28,29,32). C'est ce phénomène qui explique ce qu'on nomme l'empreinte parentale, le fait que certains allèles ne seront pas utilisés de la même manière par les cellules selon qu'ils ont été transmis par le père ou par la mère (28,29,31,32). C'est ce phénomène qui explique que chez la femme, l'un des deux chromosomes X est, au hasard, inactivé dans chacune de ses cellules (28,29,31,32). C'est ce phénomène encore qui explique comment le transfert d'un noyau (c'est-à-dire de l'ensemble des chromosomes, de l'ADN, et des gènes qu'il contient) d'une cellule de la peau dans un ovule dont on a retiré le noyau – ce qu'on appelle le « clonage » – permet le développement d'un embryon, alors que dans l'environnement de la cellule de la peau, ce même noyau ne participera qu'à la production de cellules de la peau : un ovule n'utilise pas ses gènes de la même manière qu'une cellule de la peau. Mais ces réactions enzymatiques qui contrôlent l'accessibilité des gènes peuvent aussi être modulées par l'environnement extérieur, qui peut modifier les activités des cellules du corps (28,29,31-38). Et des travaux récents indiquent que deux personnes génétiquement identiques (des jumeaux vrais) acquièrent progressivement, au cours de leur vie, des modifications épigénétiques qui entraînent des modalités différentes d'utilisation des mêmes gènes, participant ainsi à la construction de leur singularité, et pouvant être impliquées dans les discordances de risque de développement de certaines maladies qui toucheront un jumeau et pas l'autre (74).

C'est l'exploration de l'ensemble des effets des environnements intérieurs et extérieurs sur les modalités d'utilisation des gènes par les cellules, et l'héritabilité de ces changements, en l'absence de tout changement dans la séquence de l'ADN, à travers les générations cellulaires, et dans certains cas, à travers les générations d'individus, qui constitue le domaine d'étude de l'épigénétique (28-38). Les cellules sont particulièrement sensibles à ces modifications de l'environnement pendant la période de développement de l'embryon, et la période qui suit la naissance. Mais ces effets liés à l'environnement peuvent se produire durant toute l'existence. L'environnement extérieur influe sur l'environnement intérieur du corps, qui peut influer à son tour sur l'accessibilité ou non de certains gènes. Savoir qu'un allèle est présent, et connaître sa séquence,

ne permet pas de préjuger de son utilisation ou non par les cellules, et donc des conséquences de sa présence.

Ces changements épigénétiques, dont les mécanismes sont très nombreux, sont en cause dans de nombreuses maladies (28,29,31,34,37) dont, par exemple, les cancers (75,76). Mais dans le contexte des effets épigénétiques de l'environnement extérieur, les résultats les plus surprenants ne concernent peut-être pas tant le développement de maladies, que l'émergence de certaines caractéristiques physiologiques fondamentales des organismes, comme les modalités de développement embryonnaire, la longévité maximale et le vieillissement, et ce que l'on peut appeler des traits de comportement, comme le degré mesurable d'anxiété et les capacités mesurables de mémorisation. Ces travaux ont été réalisés dans des modèles animaux, et on ne sait pas, à l'heure actuelle, dans quelle mesure ni jusqu'à quel point leurs résultats ont des implications en ce qui concerne l'être humain.

a. Epigénétique et plasticité du développement embryonnaire.

L'exemple le mieux connu, le plus extrême, et longtemps considéré comme une exception, concerne le développement embryonnaire dans des espèces très éloignées de la nôtre, comme les abeilles. Deux cellules œuf génétiquement identiques d'abeille peuvent, en fonction de leur environnement extérieur (nature des phérormones émises par les reines, ou nature de la nourriture fournie par les ouvrières) se développer selon deux modalités différentes qui donneront naissance soit à de petites ouvrières, stériles, qui vivront deux mois, soit à des reines de taille importante, fécondes, qui vivront plus de dix ans. Ces différences spectaculaires, notamment de longévité « naturelle », de l'ordre d'un facteur 60, résultent de modalités différentes de construction du corps, elles mêmes liées à une utilisation différentielle de gènes identiques au cours de cette construction.

b. Génétique, épigénétique, et extension de la longévité « naturelle » maximale.

Depuis une dizaine d'années, une série de travaux ont révélé, dans d'autres espèces animales, que les frontières de la longévité « naturelle » maximale n'étaient pas aussi rigides qu'on le croyait. Dans des espèces animales très différentes, dont les derniers ancêtres communs remontent à une période d'il y a environ 700 millions d'années – le petit ver transparent *Caenorhabditis elegans*, la drosophile ou mouche du vinaigre, la souris – la longévité « naturelle » maximale des individus peut être augmentée d'au moins 30%, et la survenue du vieillissement et des maladies du vieillissement retardés d'autant, par au moins deux grands types d'approches différentes (77-80). La première approche consiste à produire artificiellement des mutations dans un gène donné – à produire de nouveaux allèles « anormaux » – ou à supprimer un allèle « normal », ou au contraire augmenter « anormalement » le nombre d'exemplaires d'un allèle « normal ». La deuxième approche consiste à modifier l'environnement extérieur – par exemple, une restriction de la richesse calorique de l'alimentation. La mise en œuvre simultanée de ces deux approches n'apporte, le plus souvent, aucun gain additionnel en matière de longévité, ce qui indique qu'elles exercent leurs effets sur les mêmes processus. Ainsi, un gène différent (« anormal ») dans un environnement habituel (« normal »), ou un génome habituel (« normal ») dans un environnement différent (« anormal ») peuvent avoir un même effet : retarder le vieillissement (et les maladies qui accompagnent le vieillissement), augmentant ainsi la longévité d'un animal qui reste jeune plus longtemps. Modifier l'intérieur ou l'extérieur peut avoir les mêmes effets.

11. Quand la notion d'hérédité génétique peut correspondre à une illusion : la transmission de modifications épigénétiques à travers des générations.

a. Environnement interne et hérédité épigénétique : quand le produit d'un allèle est transmis (et exerce un effet) de génération en génération, en l'absence de toute transmission de l'allèle.

Il y a plusieurs mécanismes, de nature très différente, qui peuvent conduire à une « hérédité » – à une transmission stable, ne suivant pas les lois de Mendel, à travers des générations de descendants – de certaines caractéristiques des individus, d'origine épigénétique, indépendamment de toute modification de la séquence des gènes. L'un de ces mécanismes est directement lié à la transmission des gènes : il s'agit de la transmission entre les générations de certaines modalités de modifications épigénétiques de l'ADN et/ou de la chromatine qui accompagne la transmission des gènes par l'intermédiaire des cellules germinales, les spermatozoïdes ou les ovules, et qui peuvent par exemple concerner des variations dans les modalités d'empreintes parentales (29,31,81). Un autre mécanisme, connu depuis longtemps comme fréquent chez les plantes, vient d'être identifié pour la première fois en 2006 chez un mammifère, la souris. Ce mécanisme partage avec l'hérédité génétique le fait que la transmission entre les générations se fait par l'intermédiaire des cellules germinales, spermatozoïdes ou ovules (30). Sa particularité est que des molécules (des micro-ARN) que les cellules ont fabriquées chez un parent à partir d'un allèle peuvent être transmises à l'embryon par l'intermédiaire des cellules germinales, en l'absence de l'allèle. Et des mécanismes d'amplification peuvent entraîner la refabrication de ces ARN, et leur transmission à la descendance, en l'absence de l'allèle (30) : il s'agit d'une empreinte, d'une mémoire de la présence, dans le passé, chez un ancêtre, d'un allèle qui n'a pas été transmis. Pour l'instant l'importance et la fréquence de tels mécanismes chez les mammifères, et en particulier chez l'être humain, sont inconnus, mais ont fait récemment l'objet d'hypothèses (82).

b. Environnement externe et hérédité épigénétique : quand la notion d'hérédité génétique de traits de comportement « ordinaires » correspond à une illusion.

Un troisième mécanisme, étudié depuis moins d'une dizaine d'années chez les mammifères, est totalement indépendant de toute transmission par les cellules germinales (29,33,36-38,82-84). Dans ces cas, la propagation des changements résulte non pas d'une transmission, mais d'une réinitiation par l'environnement, chez les descendants, de génération en génération, d'une modification épigénétique déjà initiée par un environnement semblable chez les ancêtres. Il peut s'agir, par exemple, d'un effet de certains aliments (29,37) : l'empreinte, la mémoire, peut alors être liée à un lieu particulier ou à un mode de vie. Mais lorsque l'environnement qui initie ces modifications est un comportement particulier des animaux, c'est la collectivité elle même qui peut réinitier, à chaque génération, l'empreinte, la mémoire qu'elle a reçu de ses ancêtres et qu'elle transmet à ses descendants (33,36,38,83-85).

On obtient en laboratoire, par croisement consanguins, de nombreuses lignées de souris et de rats constitués d'animaux génétiquement identiques, dont les descendants sont génétiquement identiques à leurs parents. Deux lignées différentes de souris ou de rats génétiquement identiques peuvent se distinguer par des différences de comportement héritables, transmis de génération en génération : par exemple, à l'âge adulte, un niveau d'anxiété mesurable plus ou moins important – des différences dans la manière dont l'animal ressent son environnement et y répond – et des capacités de mémorisation différentes – des différences dans la manière dont l'animal imprime en lui certaines composantes de son environnement, et mobilise en lui cette empreinte – corrélées à des niveaux d'expression différents de récepteurs pour certaines hormones ou neuromédiateurs dans certaines régions du cerveau.

Le fait que ces caractéristiques particulières soient partagées et héritées par des animaux génétiquement identiques a renforcé l'idée d'un déterminisme génétique des comportements, et la plupart des travaux, dans ces modèles animaux, comme dans beaucoup d'autres, ont été focalisés sur la recherche des allèles dont la séquence déterminerait ces différences de comportement. Pourtant, une série de recherches initiées depuis moins de 10 ans sur certaines de ces lignées de rats puis de souris ont conduit à une profonde remise en cause de ces notions (33,36,38,83-85). Les travaux sur des lignées de rats ont révélé que le fait de confier un nouveau-né d'une lignée génétique pure à comportement anxieux à une mère de substitution appartenant à une lignée génétique pure à

comportement calme, aboutissait à ce que le nouveau-né manifeste, à l'âge adulte, un comportement (et des niveaux d'expression, dans son cerveau, de récepteurs pour certaines hormones) identiques à ceux de sa mère d'adoption, et non pas de ses parents génétiques (83). De manière plus étonnante, si l'animal nouveau-né confié à une mère de substitution est une femelle, elle donnera elle-même naissance à des descendants qui, à l'âge adulte, auront les comportements et caractéristiques cérébrales de leur grand-mère d'adoption, et non pas de leurs grands-parents génétiques (84).

Ainsi, il y a dans ce cas transmission héréditaire de « caractères acquis ». L'explication schématique de ces résultats apparemment surprenants est la suivante : dans les lignées d'animaux génétiquement identiques à comportement anxieux, la manière dont la mère interagit, pendant les quelques jours qui suivent la naissance, avec un nouveau-né, entraîne la méthylation (c'est-à-dire l'inaccessibilité) dans les cellules de certaines régions du cerveau, du promoteur d'un gène que les cellules utilisent pour fabriquer un récepteur pour les hormones glucocorticoïdes (85). La manière dont les mères des lignées génétiques à comportement calme interagissent avec un nouveau-né entraîne une absence de méthylation du promoteur de ce gène, qui reste donc utilisable par les cellules. Indépendamment des différences de séquence génétiques qui existent entre ces deux lignées, le type de comportement hérité et transmis aux descendants dépend simplement de l'environnement extérieur dans lequel le nouveau-né a été plongé dans les jours qui suivent sa naissance. Des travaux plus récents indiquent que si l'on soumet ces animaux, une fois adultes, à des traitements expérimentaux qui modifient le degré de méthylation de leurs gènes, ces traitements annulent les effets épigénétiques précoces, modifiant les comportements (33,85), et suggérant ainsi la possibilité que des modifications épigénétiques pourraient influer sur les comportements à différentes périodes de l'existence.

D'autres travaux, réalisés dans différentes lignées de souris génétiquement identiques caractérisées par différents comportements à l'âge adulte ont révélé que ce comportement à l'âge adulte pouvait être modifié par des effets épigénétiques de l'environnement avant même la naissance (36). Brièvement, dans ce modèle, les souris manifesteront, à l'âge adulte, le comportement de leur lignée d'adoption, et non pas de leur lignée génétique, à condition non seulement que les nouveaux-nés aient été élevés quelques jours par leurs mères de substitution, mais qu'ils aient été auparavant implantés, sous forme d'embryons, dans l'utérus de ces mères de substitution, qui jouent dans ce cas à la fois le rôle de mères porteuses, et de mères d'adoption après la naissance (36).

Ainsi, l'idée répandue qu'une mère porteuse est un simple véhicule pour l'embryon, et n'exerce aucune influence sur son développement, et en particulier sur le développement de certains traits de comportement – que seuls comptent les gènes dont a hérité l'embryon et l'environnement qui sera le sien après la naissance – correspond, au moins chez l'animal, à une illusion. Les contraintes épigénétiques, comme les contraintes liés à la nature particulière des gènes, débutent dès la conception.

Il est important à ce stade de faire deux remarques. La première est qu'il ne s'agit pas ici de mécanismes impliqués dans le développement de maladies, mais dans des variations concernant des traits de comportements « ordinaires » : niveaux d'anxiété, capacités de mémorisation… Le caractère plus anxieux ou plus calme de ces animaux, leurs capacités de mémorisation différentes, sont des variations sur un thème, dont aucune n'est plus « normale » ou plus « anormale » que l'autre : elles traduisent, simplement, la diversité des manières d'appréhender l'environnement et d'y répondre. La seconde remarque, évidente, est qu'il ne s'agit pas ici de traits de comportements humains mais de traits de comportement animaux. Et toute tentation d'extrapoler d'emblée de tels résultats chez l'être humain a toujours une dimension réductrice, qu'il ne faut jamais oublier de prendre en compte.

Mais il est intéressant de garder à l'esprit que de telles études suggèrent, d'une manière très générale, que de nombreuses approches actuellement menées avec la quasi-certitude *a priori* qu'elle permettront d'identifier des variants génétiques, des allèles, qui détermineraient des variations dans les comportements « ordinaires » pourraient se révéler illusoire. Et il en est probablement de même des études visant à identifier, chez des apparentés de personnes présentant une maladie ou un handicap complexe affectant les comportements et les capacités d'interaction sociales, des déterminants génétiques de certains « endophénotypes », qui seraient des formes isolées, mineures, latentes, de la maladie, sous forme d'une accentuation de traits de comportements « ordinaires ». Il y a dans cette approche deux risques : le premier est de renforcer l'idée que toute caractéristique humaine est inscrite et lisible dans la séquence des gènes ; la deuxième est de médicaliser progressivement toutes les composantes de la singularité de la personnalité humaine (86,87).

12. Epigénétique et modèles animaux de maladies monogéniques mortelles à transmission mendélienne et à pénétrance forte : quand la notion d'un destin inéluctablement inscrit dans les gènes pourrait correspondre à une illusion

« La seule chose qui puisse être fatale à l'humanité, c'est de croire à la fatalité »
Martin Buber. *Je et Tu.*

Dans le cas de certaines maladies monogénétiques à transmission mendélienne et à pénétrance quasi-absolue, comme la maladie de Huntington, il semble que le destin est inscrit dans les gènes (dans un allèle) et que ni le mode de vie ni l'environnement extérieur ne peut rien changer au développement de la maladie. Pourtant, des recherches récentes, réalisées chez la souris, suggèrent que cette notion pourrait être trompeuse. On peut induire chez la souris une maladie de Huntington, conduisant à la maladie et à la mort, en insérant dans son génome les allèles qui causent la maladie chez l'homme. Lorsqu'on maintient ces souris dans des conditions « normales » d'animalerie, la maladie et la mort se déclenchent de manière reproductible à la même période chez toutes les souris génétiquement identiques. Lorsqu'on « enrichit » les cages, en mettant des objets qui permettent une exploration, une activité physique et une stimulation mentale, le déclenchement de la maladie, et la mort, sont significativement retardés (88). La même expérience a été réalisée en 2005 avec des souris chez lesquelles on a introduit des gènes qui provoquent des lésions cérébrales qui sont associés, chez l'homme, à la maladie d'Alzheimer (89). Ces souris transgéniques accumulent dans leur cerveau les dépôts béta-amyloïdes caractéristiques de la maladie humaine. On est moins sûr que dans le cas de la maladie de Huntington que ces modifications correspondent réellement à celles qui conduisent à la maladie humaine. Toujours est-il que lorsqu'on change, en les « enrichissant » les conditions d'environnement, et donc le mode de vie de ces souris, il y a une réduction significative de la formation de dépôts béta-amyloïdes dans le cerveau de ces souris.

On ne sait pas si ces résultats sont transposables aux êtres humains. Mais l'identification des cas où le destin serait inscrit de manière inéluctable dans les gènes, quels que soient l'environnement et les modes de vie, est peut-être moins évidente que l'on a l'habitude de le croire. Autrement dit, il n'est pas impossible que le fatalisme avec lequel nous traitons les personnes qui développent certaines maladies ne constitue pas dans certains cas une prophétie autoréalisatrice : croyant que rien dans l'environnement ne peut changer leur destin, nous ne nous préoccupons peut-être pas assez de leur environnement, le premier environnement, pour l'être humain, étant la présence des autres, et les modalités de relation avec les autres.

Ainsi, si la nature particulière des gènes et de l'ADN d'un organisme influe sur la manière dont cet organisme se comporte dans son environnement et le modifie, cet environnement influe aussi sur la manière dont l'organisme utilise ses gènes. Inné et acquis, et dans les sociétés humaines, nature et culture, interagissent dans des relations de causalité complexes, rétroactives, qu'on appelle aujourd'hui en biologie des « relations de causalité en spirale ». Les expériences, en particulier dans les modèles animaux, qui visent à comprendre le rôle d'une variable en essayant de maintenir toutes

les autres variables constantes, permettent de mettre en évidence, dans les conditions où l'environnement est maintenu constant, les conséquences de la diversité génétique. Mais, comme nous l'avons vu, les expériences qui consistent à faire varier l'environnement révèlent, à génome identique, les conséquences de ces changements d'environnement. La démarche réductionniste est essentielle pour essayer de comprendre certaines relations de causalité. Elle peut en revanche se révéler illusoire et trompeuse si elle conduit à considérer que les relations de causalité révélées dans certaines conditions particulières résument à elles seules l'ensemble des relations de causalité qui peuvent être mises en jeu chez des individus complexes et singuliers, plongés dans un environnement changeant.

13. Corrélations et causalité.

« Ce qui n'est pas entouré d'incertitude ne peut pas être la vérité. »
Richard Feynman.

La robustesse statistique d'une association entre deux caractéristiques ne permet pas à elle seule de préjuger que l'une des caractéristiques est cause ou conséquence de l'autre. L'association peut être d'une autre nature : les deux caractéristiques peuvent être, par exemple, toutes deux conséquences d'une autre cause…

La simple corrélation statistique entre la présence de certains gènes et une caractéristique particulière d'une personne peut se révéler extrêmement trompeuse en matière d'interprétation. Un exemple parmi d'autres : aux États-unis, la proportion de personnes d'origine afro-américaine, à peau noire qui sont en prison est beaucoup plus importante que la proportion de personnes d'origine européenne à peau blanche (57). Cela signifierait-t-il que des allèles particulièrement fréquents dans cette population seraient des « gènes de la délinquance » favorisant un comportement « anti-social » et violent ? Ou cela signifie-t-il que les personnes apportant à cette minorité sont plus souvent socialement discriminées, et font plus souvent l'objet d'emprisonnement, en raison simplement de leur couleur de peau ? Nous sommes conscients aujourd'hui que des facteurs culturels de discrimination hérités à travers les générations, liés à une discrimination fondée sur la couleur de peau, ou sur d'autres facteurs, peuvent être responsables de cette situation. Mais si, faisant abstraction de tout facteur culturel, de tout facteur lié à l'environnement, des études étaient faites sur l'ADN des prisonniers d'un pays ou d'une région, avec pour seul critère la recherche d'allèles qui diffèreraient, en fréquence, des allèles présents dans la population générale, des allèles pourraient être identifiés, dont la présence serait plus fréquente chez les personnes appartenant à des minorités socialement discriminées et défavorisées (57). Par exemple, dans les prisons des Etats-Unis, les allèles qui codent pour la forme d'hémoglobine impliquée dans la drépanocytose… L'absence de relation de causalité nous apparaîtrait dans ce cas évidente. Mais si les allèles identifiés avaient un lien avec une protéine participant à un mécanisme neurobiologique ? Dans un tel cas, corrélation et causalité pourraient être plus facilement confondues. Or la question serait toujours la même : quelle est la relation entre cette fréquence plus élevée de certains allèles chez les personnes emprisonnées et la raison pour laquelle ces personnes sont en prison ?

L'existence d'une corrélation entre deux variables est toujours intéressante à prendre en compte. Mais ce qu'elle signifie est souvent beaucoup plus complexe que ce qu'une vision simpliste peut suggérer. Le problème, pour qui croit a priori que tout est déterminé dans les gènes, c'est que lorsqu'apparaît une corrélation robuste entre gènes et comportement, il peut être tentant de considérer que la découverte de cette corrélation, au lieu d'être source d'un nouveau questionnement, tient lieu de réponse. Les recherches en génétique et en épigénétique sont riches de promesses en matière d'exploration et de compréhension du monde vivant et de certaines caractéristiques humaines, à condition de faire preuve de vigilance, en veillant à ce qu'une vision réductrice et « réificatrice » du déterminisme génétique ne conduise pas à des explications simplificatrices et erronées, entraînant des conséquences potentiellement néfastes non seulement en

termes d'interprétation scientifique, mais aussi, sur le plan éthique, en termes de stigmatisation, de déshumanisation et d'exclusion.

14. Tests génétiques et maladies complexes : Mise sur le marché des applications de la recherche d'aujourd'hui ou mise sur le marché des applications de la recherche d'hier ?

En dehors des maladies monogénétiques à transmission mendélienne et à pénétrance forte, lire la séquence d'un ou de quelques gènes ne permet pas, en tout cas aujourd'hui, de prédire avec une probabilité significative la survenue d'une maladie donnée, ni à plus forte raison d'un comportement particulier. Si on ne lit pas (et qu'on n'est pas capable d'interpréter) les autres gènes, une partie des 90% à 95% de l'ADN dit « poubelle », les réactions chimiques qui modifient l'ADN et les histones des chromosomes, l'histoire particulière de la personne, les environnements dans lesquels elle a été, est et sera plongée, et les effets complexes du réseau d'interactions culturelles et sociales dans lequel elle est insérée… C'est-à-dire qu'il est probablement naïf et illusoire de penser que, en dehors peut-être de cas très rares, l'on pourra prédire le développement des maladies complexes, et à plus forte raison l'émergence d'un comportement particulier, à partir de la seule lecture de la séquence d'un ou de quelques gènes.

Les tests génétiques dont il est aujourd'hui question, et qui commencent à être mis sur le marché, constituent des applications d'une recherche en génétique dont les concepts remontent à plusieurs dizaines d'années. Depuis moins de dix ans, une révolution est en cours, comme nous l'avons mentionné dans le domaine de l'étude de l'ADN et des micro-ARN, de la structure du génome, des interactions entre les protéines, de l'épigénétique … Un projet visant à explorer « l'epigénome humain » est en train d'être élaboré (28,90,91), dont la complexité de réalisation et les difficultés d'interprétation apparaissent sans commune mesure avec ceux auxquels s'est confronté le projet de séquençage du génome humain. Les applications possibles de ces recherches sont aujourd'hui encore impossibles à prévoir, mais il est important de garder à l'esprit que les tests génétiques mis actuellement sur le marché ne correspondent pas, pour le moment, aux pistes explorées par les avancées récentes de la recherche.

15. Diagnostic génétique et définition des maladies.

Lorsqu'une maladie est hétérogène, que ses frontières sont floues, que sa ou ses cause(s) sont inconnue(s), que le diagnostic est uniquement clinique, qu'il n'y a pas de signes biologiques spécifiques, et que les facteurs de risque génétiques sont multiples, l'idée que la mise en évidence d'une particularité génétique puisse à elle seule permettre de poser ou de confirmer le diagnostic est vraisemblablement illusoire (13). Il paraît très peu probable qu'un test donnant une réponse binaire – positive ou négative – permettra à lui seul de rendre évident l'existence ou l'absence d'une maladie ou d'un handicap dont les frontières sont floues. En effet, si tant est que des facteurs de risque génétique précis puissent être mis en évidence, il est probable que, d'une part, les malades ne représenteront qu'un sous-groupe des personnes porteuses de ces facteurs de risque, et d'autre part que ces facteurs de risque ne seront présents que dans un sous-groupe de malades. C'est donc en termes de probabilité, et de sous-groupes, que de tels types de tests pourront éventuellement être envisagé. Pour ces raisons, une publicité donnée à la notion de mise prochaine sur le marché d'un « test génétique diagnostic de l'autisme » ne peut être considéré *a priori*, et en l'absence de données publiées, reproductibles et validées, que comme un appel à la naïveté des investisseurs financiers, à l'inquiétude des parents, et à la détresse des familles d'enfant atteints de syndrome autistique.

II. Syndromes autistiques et troubles envahissants du développement.

1. Des caractéristiques communes mais une très grande hétérogénéité.

L'autisme, décrit en 1943 par Kanner**,** se caractérise par un déficit sévère et prolongé des interactions sociales, de la communication verbale et non verbale, et des capacités d'adaptation cognitive et comportementale, se manifestant par des modalités de comportement et des centres d'intérêt restreints et/ou stéréotypés. En 1944, Asperger décrit de manière indépendante une autre forme plus rare d'autisme – le syndrome d'Asperger – dont les manifestations, très différentes se caractérisent, typiquement, par une absence d'altération des capacités intellectuelles, voire par le développement de capacités inhabituelles, sans atteinte majeure, le plus souvent, des capacités d'autonomie à l'âge adulte. Ainsi, dès sa description initiale, il y a plus de soixante ans, « l'autisme » apparaît comme très hétérogène. Pour ces raisons, le pluriel (autismes) ou l'utilisation des termes syndromes autistiques, spectre des désordres autistiques ou troubles envahissants du développement apparaissent, pour le moment plus appropriés que le terme autisme (3-8). Actuellement, le diagnostic est fait sur l'observation du comportement, en rapport dans la plupart des pays avec la classification internationale des maladies, le DSM-IV (manuel statistique et diagnostique de l'association américaine de psychiatrie, 1994) et l'ICD (classification internationale des maladies de l'OMS, 1994). Il n'existe actuellement aucun test diagnostique spécifique, et en particulier aucune anomalie biologique spécifique détectable (3,5,6).

L'évolution est très hétérogène, reflétant à la fois la très grande hétérogénéité des syndromes autistiques, mais aussi probablement, pour partie, la disparité des modalités, et de la précocité des prises en charge éducatives et thérapeutiques (3-8,14). Malgré l'existence de caractéristiques communes, la très grande hétérogénéité des syndromes autistiques se manifeste à de nombreux niveaux. Schématiquement, elle se traduit par :

i) l'existence, à un extrême, de formes très graves de handicap, avec retard mental profond et absence de toute communication verbale, et à un autre extrême, de syndromes d'Asperger associant des capacités intellectuelles parfois spectaculaires et une autonomie fréquente à l'âge adulte ;

ii) le fait qu'une petite minorité de syndromes autistiques sont associés à des maladies génétiques à transmission mendélienne et à pénétrance forte, alors que l'immense majorité n'est pas associée à ce type de maladie ;

iii) le fait qu'un tiers des syndromes autistiques s'accompagne de la survenue crises d'épilepsie, difficiles à traiter, à partir de l'adolescence, ce qui n'est pas le cas pour les deux tiers d'entre eux ;

iv) le fait que les garçons sont 3 à 4 fois plus fréquemment atteints que les filles, mais qu'une forme rare de syndrome autistique, le syndrome de Rett, ne se développe quasiment que chez des filles ;

v) le fait que dans la plupart des cas, le handicap commence à se manifester précocement. Mais dans un quart environ des cas (*desintegrative disorder*), les enfants semblent se développer sans aucun problème jusqu'à l'âge de un an et demi, deux ans, voire trois ans, puis les premiers signes de syndrome autistique se manifestent, s'aggravant progressivement.

D'une manière globale, les syndromes autistiques s'accompagnent dans environ 70% des cas d'un « retard mental » (mais voir chapitre 7), et dans environ 50% des cas, il existe un déficit profond du langage et/ou de la communication non verbale. La plupart des personnes atteintes ne peuvent vivre de manière autonome à l'âge adulte, mais 15% à 20% vivent de manière plus ou moins autonome, à condition de disposer d'un soutien adéquat.

Des études réalisées dans de nombreux pays indiquent qu'une prise en charge adaptée et précoce permet le plus souvent, quelles que soient la forme particulière et la sévérité initiale du handicap, et à condition de bénéficier d'un accompagnement approprié, une amélioration des capacités relationnelles, le développement de l'autonomie, et une meilleure insertion sociale de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte atteints de troubles envahissants du développement (3,6,14).

Quels sont, brièvement et schématiquement, les connaissances, les interrogations et les débats actuels concernant les mécanismes en cause dans les troubles envahissants du développement, et en particulier les syndromes autistiques ?

2. Les données neurobiologiques.

L'hypothèse de l'existence de modalités particulières d'expression de certains neuromédiateurs, comme la sérotonine, présentée par Mary Coleman à la fin des années 1970, puis l'hypothèse de l'existence de modalités particulières de connexions entre différentes régions cérébrales, proposée par Utta Frith durant les années 1980, ont fortement contribué à la notion que les syndromes autistiques étaient dus à des troubles du développement, et en particulier du développement cérébral. En 1980, la classification internationale des syndromes autistiques comme faisant partie des troubles envahissants du développement (7,8) a traduit l'abandon de la théorie psychodynamique de l'autisme dans la quasi-totalité des pays, à l'exception de la France et de certains pays d'Amérique latine, où la culture psychanalytique exerçait une influence importante dans la pratique psychiatrique.

Les recherches dans le domaine des neurosciences ont connu un développement important durant les 10 dernières années, et ont conduit à de nombreux résultats, sans que pour l'instant, une théorie physiopathologique ou un mécanisme causal donné ait pu être confirmé et accepté (3,92).

Brièvement, parmi les nombreuses caractéristiques neurobiologiques qui ont été rapportées comme étant corrélées à des syndromes autistiques, on peut noter :

i) une augmentation, après la naissance, de la croissance en volume du cerveau (93), impliquant principalement la substance blanche (94), et corrélée à une augmentation du périmètre crânien, alors que ces volumes et périmètres sont normaux à la naissance. Cette croissance ralentit progressivement, et les volumes cérébraux et les périmètres crâniens sont, à l'adolescence et à l'âge adulte, comparables à ceux de la population générale (93). Mais ces particularités ne sont pas spécifiques : elles ne sont pas retrouvées chez tous les enfants atteints de syndromes autistiques, et plus de 5% des enfants qui présentent ces particularités sont et demeurent indemnes de tout handicap ;

ii) cet excès de substance blanche (correspondant aux fibres nerveuses myélinisées concentrées à la surface du cerveau, et impliquées dans les connexions entre certaines régions du cerveau) a été interprété par certains comme une explication possible des modalités particulières de connectivité entre différentes régions du cerveau, postulées il y a plus de 20 ans, et qui ont commencé à être décrites durant les 6 dernières années, au cours d'études par imagerie cérébrale PET (tomographie à émission de positron) puis fMRI (imagerie fonctionnelle par résonance magnétique). Plutôt que l'existence de particularités touchant telle ou telle région du cerveau, cette théorie et ces données suggèrent plutôt l'existence de modalités particulières de synchronisation des interactions entre différentes aires et régions cérébrales (92,95,96) ;

iii) d'autres études en imagerie cérébrale, identifiant des profils d'activité dans une région cérébrale donnée, proposent des explications plus classiques, faisant référence à un problème de fonctionnement d'une aire particulière du cerveau (97-100). Mais les différentes études d'imagerie qui,

chacune, identifient l'atteinte d'une région cérébrale précise ne sont pas très reproductibles, rapportant, pour la plupart, des résultats qui concernent des régions différentes ;

iv) il y a 20 ans, des théoriciens neurocognitivistes et des philosophes ont proposé la « théorie de l'esprit » : l'idée que la compréhension des comportements et des intentions des autres impliquent une capacité de les vivre à l'intérieur de nous-mêmes, de les traduire dans le langage de nos émotions et de notre raison. D'où l'idée que les interactions sociales pourraient dépendre de notre capacité à simuler en nous les états émotionnels des autres, et que des difficultés d'interaction sociales, dont celles qui caractérisent les personnes atteintes de syndromes autistiques pourraient être liées à une modification des mécanismes qui sous-tendent la « théorie de l'esprit ». Au début des années 1990, Giacomo Rizzolatti suggérait une corrélation neuronale à la « théorie de l'esprit » en montrant, chez des primates non-humains, l'existence de systèmes neuronaux « miroirs », activés aussi bien lors de la réalisation d'un mouvement que lors de l'observation d'un autre individu en train de réaliser le même mouvement (101). Ces systèmes « miroirs » ont ensuite été décrits chez l'homme, et semblent être impliqués dans l'observation de nombreux comportements autres que de simples mouvements (101,102). En 2001, l'hypothèse d'une atteinte de certains systèmes miroirs était proposée comme explication possible des troubles de communication des syndromes autistiques. Durant les 3 dernières années, des publications scientifiques fondées sur des études électrophysiologiques, et en 2006, une publication basée sur des études en imagerie, cérébrale, ont rapporté des résultats qui concordent avec cette hypothèse (100). Mais en ce qui concerne toutes les études citées ici, aussi bien qu'en ii), iii), le petit nombre d'enfants et d'adolescents explorés, le caractère relativement âgé des enfants et adolescents, et l'hétérogénéité des syndromes autistiques étudiés ne permet actuellement ni de considérer que les anomalies rapportées sont spécifiques, ni qu'elles sont de nature causale.

3. Les « anomalies » neurobiologiques décrites : causes ou conséquences des troubles envahissants du développement ?

Si l'ensemble de ces résultats suggère très fortement l'existence de particularités neurobiologiques chez les enfants et adolescents atteints de syndromes autistiques, il n'est pas possible, à l'heure actuelle, de décider si ces anomalies sont des causes du handicap, ou des conséquences indirectes d'un trouble envahissant du développement plus précoce dont la cause serait d'une autre nature. Ainsi, par exemple, l'augmentation du volume du cerveau et de la matière blanche dans les mois qui suivent la naissance (qui semble fréquente, mais non spécifique) pourrait être la conséquence d'une absence ou d'une diminution des processus d'élimination des synapses (et de mort neuronale) qui participent au développement normal du cerveau pendant la petite enfance. Mais une autre possibilité est que cette augmentation post-natale de volume du cerveau ne soit qu'un mécanisme compensateur, qui suivrait des problèmes de nature différentes et plus précoces encore de développement, survenant durant la période prénatale, ou au moment de l'accouchement.

De même, les niveaux et modalités particuliers d'activation de certaines régions cérébrales, de connectivité entre différentes régions, ou de certains systèmes « miroirs » pourraient n'être que des conséquences fonctionnelles de difficultés d'interactions sociales et de communication dont l'origine biologique, au cours du développement, serait plus précoce et de nature différente.

En d'autres termes, qu'il y ait des corrélats neurobiologiques à des variations profondes du comportement et des capacités sociales n'a rien de surprenant pour qui n'adopte pas la notion extrême que ces capacités seraient radicalement dissociées de tout substrat neurobiologique. En revanche, il paraît naïf de considérer que l'existence de ces corrélats neurobiologiques est *a priori* facile à interpréter en termes de causalité. La puissance évocatrice de l'imagerie cérébrale – la « valeur de preuve » de l'image – favorise l'idée que l'imagerie cérébrale révèle nécessairement la cause d'un problème de comportement (103). Pourtant, ce serait méconnaître l'importance de la

plasticité cérébrale en réponse aux interactions avec l'environnement, en particulier durant la petite enfance, que de ne pas envisager que les modifications profondes et précoces des interactions qui caractérisent les syndromes autistiques ne puissent pas en eux-mêmes, inscrire des empreintes détectables au niveau de l'activité cérébrale, indépendamment des mécanismes biologiques initialement en cause dans l'émergence de ces modifications des comportements et des interactions sociales.

A condition d'éviter les risques de conclusion hâtives et réductrices, le développement des recherches neurobiologiques, et notamment chez des enfants plus jeunes, représente probablement le meilleur moyen de parvenir un jour à une meilleure compréhension des causes, et des conséquences, des troubles envahissants du développement, et d'aboutir à des applications éventuelles à visée d'aide au diagnostic et à visée thérapeutiques.

4. L'augmentation de la prévalence : amélioration du diagnostic, changement des critères du diagnostic, ou augmentation de l'incidence ?

La prévalence des syndromes autistiques a considérablement augmenté durant les 25 dernières années (3-6). Il y a, à cette augmentation de la prévalence, plusieurs explications possibles, et une inconnue : y a-t-il ou non augmentation de l'incidence ? En d'autres termes, si la proportion de personnes atteintes de syndromes autistiques semble avoir doublé durant les dix dernières années, et augmenté d'un facteur 10 durant les 25 dernières années, cela est-il dû à une augmentation du nombre de cas, au changement des critères diagnostiques et/ou à une amélioration du diagnostic due à une meilleure formation des médecins et une plus grande attention des parents à ce problème ?

Les chiffres de prévalence sont très différents selon les études, la période et les pays où ces études ont été réalisées, variant entre 1/10000 et 6/1000 – une variation de l'ordre d'un facteur 60 (3-6). Pour l'ensemble des troubles envahissants du développement, le rapport de l'expertise collective de l'Inserm de 2002 (*Troubles mentaux : dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent*) (6) estime la prévalence à 2,7/1000. A elles seules, les modifications des critères cliniques de diagnostic de « l'autisme » comme troubles envahissants du développement, entérinées par le DSM-IV et par l'ICD en 1994 sont considérées comme ayant pu aboutir à une augmentation significative du nombre de personnes diagnostiquées. Mais l'augmentation de la prévalence n'est peut-être pas simplement due au changement de classification : ainsi, récemment, entre 1999 et 2002, la prévalence a doublé dans l'état de la Californie. Cette augmentation de la prévalence est considérée, par certains, comme due à l'amélioration du diagnostic, et par d'autres à une augmentation de l'incidence, et attribuée à des facteurs de risque liés à l'environnement.

5. La question des facteurs de risque liés à l'environnement.

Parmi les nombreux facteurs de risque liés a l'environnement qui ont été proposés, certains, qui ont eu un grand retentissement, se sont révélés, à ce jour, dénués de validité scientifique.

Il en est ainsi de l'implication du vaccin rougeole/rubéole/oreillons, qui constitue un exemple caractéristique de campagnes de communications publiques instrumentalisant l'inquiétude et la détresse des familles. En 1998, un article scientifique publié dans le *Lancet* rapporte une corrélation, chez des enfants, entre le développement de syndromes autistiques et la présence d'une infection virale persistante due au virus atténué de la rougeole présent dans le vaccin rougeole/rubéole/oreillons (104). La couverture vaccinale en Grande Bretagne, qui était en 1995 de 92% tombe alors à 82% en 2002-3, provoquant plusieurs épidémies limitées de rougeole (105). L'effet de ces campagnes a donc été important. Pourtant, plusieurs articles scientifiques ont infirmé l'existence de cette corrélation, l'article initial a été rétracté par plusieurs de ses auteurs, et aucun article scientifique n'a confirmé cette corrélation (106). Cet exemple souligne la nécessité d'instances

indépendantes (voir le chapitre Proposition) capables de diffuser une information la plus objective possible, non biaisée par des conflits d'intérêt, et permettant de faire le point sur des craintes ou des espoirs infondés sur le plan scientifique.

Parmi les autres facteurs incriminés et liés à la vaccination des enfants, il y a eu le thimerosal, un conservateur dérivé du mercure, utilisé dans les vaccins jusqu'en 2001, dont l'implication, qui n'a pour l'instant pas été validée par les études scientifiques, a conduit certains à proposer et à diffuser des traitements chélateurs par EDTA pour les enfants atteints de syndrome autistique, traitements qui présentent des risques potentiels importants pour la santé.

L'incrimination d'une intolérance au gluten et à la caséine présents dans l'alimentation, hypothèse actuellement explorée dans certains essais cliniques, pour laquelle il n'existe pour l'instant ni validation (ni invalidation) claire d'un point de vue scientifique, a conduit à des régimes alimentaires parfois très restrictifs qui peuvent causer des problèmes de santé. Les organophosphorés (pesticides) ont aussi été incriminés, mais il n'existe pas pour l'instant de travaux validant ou invalidant de manière claire une implication éventuelle de ce facteur d'environnement.

En revanche, des données suggérant l'existence de facteurs de risque liés à l'environnement du fœtus ont été rapportées, telles que la corrélation entre des formes particulièrement graves de syndromes autistiques et l'existence d'une complication pendant la grossesse, conduisant soit à une grande prématurité soit à des problèmes lors de l'accouchement. Les troubles envahissants du développement pourraient donc, en partie du moins, être favorisés – ou aggravés – par des problèmes de souffrance fœtale ou de souffrance néonatale à l'accouchement.

6. Les arguments suggérant l'existence de facteurs de risque génétiques.

Il y a trois catégories d'arguments en faveur d'un facteur de risque héréditaire, et donc éventuellement génétiques. Le premier est la concordance entre jumeaux vrais, génétiquement identiques, qui a été rapportée comme étant supérieure à 60%, voire à 80%, alors que la concordance entre jumeaux non génétiquement identiques serait plus faible (3,9,10,107), et ceci indépendamment du fait que les jumeaux soient ensuite élevés par leurs parents, ou par des parents adoptifs. Le développement embryonnaire étant dans les deux cas simultané, et donc soumis aux mêmes facteurs de risque liés à l'environnement maternel pendant la grossesse, cette différence suggère l'existence de facteurs génétiques dans le risque de développement de la maladie.

Néanmoins, il faut ici introduire une précision, qui est rarement mentionnée : le fait que deux enfants génétiquement identiques ont une probabilité plus grande de développer une maladie que deux enfants non génétiquement identiques ne signifie pas obligatoirement qu'il existe des gènes « de » la maladie – des « gènes de l'autisme » – en tant que tels. En effet, il est probable que certains des allèles des gènes qui sont utilisés à différentes étapes critiques du développement du cerveau, rendent ces étapes plus ou moins sensibles à des modifications de l'environnement pendant la grossesse : si les deux jumeaux sont génétiquement identiques, une même modification de leur environnement – une hypoxie (un manque d'oxygène), un effet hormonal, … – aura une plus grande probabilité d'entraîner une même modification du développement du cerveau qui pourrait favoriser le développement d'un syndrome autistique.

En d'autres termes, la seule observation d'une concordance du risque chez des jumeaux vrais ne permet pas de distinguer a priori entre au moins trois possibilités. La première est l'existence d'allèles qui seraient présents chez la totalité ou la majorité des personnes atteintes de syndromes autistiques, et qui constitueraient des facteurs de risque de développement de ce handicap. La seconde est que différents allèles de différents gènes, chez différents groupes de jumeaux vrais, constituent des facteurs de risque de modifications de différentes étapes du développement cérébral

en réponse à certaines modifications de l'environnement maternel, pendant la grossesse ou lors de l'accouchement, pouvant – ou non – favoriser le développement d'un syndrome autistique. La troisième possibilité est tout simplement que chez deux jumeaux vrais, génétiquement identiques, une même modification de leur environnement externe aura une plus grande probabilité d'entraîner la même conséquence – ils répondront plus souvent d'une manière semblable – sans qu'aucun de leurs gènes ne soit impliqué de manière spécifique dans cette réponse autrement peut-être qu'en termes de similarité de seuil de déclenchement. Dans un tel cas, si des allèles particuliers sont impliqués dans ces modifications, il pourrait, de manière apparemment paradoxale, s'agir d'allèles de la mère (qui influenceraient le déroulement de la grossesse), et non pas d'allèles hérités par les jumeaux (et qui influenceraient leur développement)…

Un deuxième argument suggérant l'existence d'un facteur de risque héréditaire (mais n'indiquant pas à elle seule la nature génétique de ce facteur de risque) est la probabilité de la naissance d'un enfant qui développera un syndrome autistique si les parents ont déjà un enfant atteint du handicap : cette probabilité étant entre 50 et 100 fois plus grande que dans la population générale. Mais le risque réel, pour un enfant qui naît, dans un tel cas, n'est que de 2 à 8% (en moyenne de l'ordre de 5%) (3,9,10,107). S'il s'agit d'un garçon, cette fréquence sera de 4 à 16% (en moyenne de l'ordre de 10%). En d'autres termes, environ 90% des garçons qui naîtront d'un couple qui a déjà un enfant atteint ne développeront jamais ce handicap. Si héritabilité il y a, elle est importante par rapport à la population générale, mais néanmoins relativement modeste dans les familles dont un enfant est atteint. Elle peut être liée à des combinaisons particulières, rares, d'allèles fréquents, ou à des combinaisons particulières d'allèles rares, mais elle peut aussi être liée à des facteurs épigénétiques, à des effets de l'environnement, en particulier durant la période de développement embryonnaire, ou à une sensibilité particulière à certains facteurs de l'environnement.

Un troisième argument suggérant l'existence de facteurs de risque héréditaires, et en l'occurrence de nature génétique, est l'existence de syndromes autistiques associés à des maladies génétiques à transmission mendélienne et à pénétrance forte, telles que le syndrome du X fragile (allèle *FMR1*), la sclérose tubéreuse de Bourneville (allèle *TSC1/TSC2*), le syndrome de Rett (allèle *MECP2*) (3,9,10,107), le syndrome de Timothy (allèle *CACNA1C*) (108), ou certaines maladies causées par des délétions ou duplications de certaines régions chromosomiques (15q11-13,…)… Mais seule une petite proportion de ces enfants atteints de l'une de ces maladies génétiques développe un syndrome autistique. Et seule une petite proportion de personnes atteintes d'un syndrome autistique est aussi atteinte de l'une de ces maladies génétiques Le fait que certaines maladies génétiques puissent s'accompagner de syndrome autistique ne signifie en rien que tous les syndromes autistiques soient de même origine, ni d'origine génétique. La maladie d'Alzheimer fournit un bon exemple : chez une toute petite minorité de malades, où la survenue de la maladie est très précoce, la maladie est liée à des allèles particuliers, à transmission mendélienne et à pénétrance forte (109). Mais chez la quasi-totalité des personnes atteintes de maladie d'Alzheimer, ces allèles sont absents.

En d'autres termes, si ces trois séries de données (corrélation élevée chez les jumeaux vrais, incidence accrue dans des familles où un enfant est atteint, association rare à des maladies génétiques mendéliennes connues) suggèrent chacune, à différents niveaux, la possibilité de l'existence de facteurs de risque héréditaires, et de facteurs de risque génétiques, elles n'apportent pas, à elles seules, la preuve qu'il existe des allèles favorisant de manière significative le développement des syndromes autistiques, ni *a fortiori* que ces allèles seraient en cause dans la totalité ou la majorité des syndromes autistiques.

Depuis une dizaine d'années, des études de familles ont conduit à la publication d'une association entre l'existence de syndromes autistiques et différentes régions chromosomiques, notamment les régions, 2p, 4p, 7q, 19p, 15q, 22q… Depuis quelques années, des allèles particuliers concernant près d'une vingtaine de gènes différents, ainsi que des associations entre des allèles de plusieurs

gènes, ont été retrouvés corrélés à l'existence de syndromes autistiques, chaque équipe de chercheurs rapportant l'implication d'un gène particulier. Beaucoup de ces gènes sont utilisés par les cellules nerveuses pour fabriquer des protéines intervenant, à différents niveaux, dans le fonctionnement cérébral (3,9,10,107). Par exemple, les neuroligines, qui jouent un rôle dans les contacts entre les cellules nerveuses (gènes *NLGN-3 et -4*), ou des protéines transportant la sérotonine (gène *SLC6A4*)…

Cependant, à quelques rares exceptions près, ces travaux n'ont pour le moment pas été confirmés dans des études impliquant d'autres familles que celles qui avaient été explorées dans chacune des études initiales.

Des projets tels que celui de la *National Alliance for Autism Research* réalisent des études génétiques à grande échelle sur l'ADN de 6000 personnes, appartenant à 1500 familles dans lesquelles au moins deux enfants sont atteints de syndromes autistiques, l'ensemble du génome étant exploré à l'aide de micropuces ADN. Le *Paris Autisme Research International Sibpair Study* explore près de 500 familles. D'autres projets multidisciplinaires, tels que *AGIR* (*Autism Genetic Imaging research)* associent les études génétiques avec les explorations par imagerie cérébrale

A ce stade, il est raisonnable de penser que – plus que de contribuer à une démarche prédictive ou diagnostique, dont rien, encore une fois, n'indique aujourd'hui qu'elle puisse être significativement améliorée par un test génétique – l'apport le plus important de ces recherches pourrait être de contribuer à la compréhension de certains mécanismes impliqués dans les troubles envahissants du développement.

7. Accompagnement éducatif et psychologique, prise en charge thérapeutique, et insertion sociale.

« La personne humaine apparaît au moment où elle entre en relation avec d'autres personnes. »
Martin Buber. *Je et Tu.*

La prise en charge actuellement recommandée au niveau international (3,5,6,14) est, schématiquement, la suivante :

i) un diagnostic clinique précoce ;

ii) un accompagnement éducatif, comportemental, et psychologique individualisé, précoce et adapté, avec soutien orthophonique, à l'école quand c'est possible, impliquant le plus possible la famille, et centrée sur l'apprentissage de capacités relationnelles et de communication, de l'autonomie, et d'une appropriation de l'environnement ;

iii) la méthode d'apprentissage la plus ancienne, la plus répandue, et la plus évaluée, est le programme TEACCH (Treatment and Education of Autistic and related Communication Handicapped Children). Parmi les autres méthodes répandues et ayant fait l'objet d'évaluations, on peut citer les méthodes ABA (Applied Behavior Analysis) et PECS (Picture Exchange Communication System). Certains programmes d'apprentissage faisant appel à plus de 40h de travail intensif par semaine pour le petit enfant, pourraient, en revanche, être mal supportés ;

iv) dans environ 20% des cas, des traitements médicamenteux psychotropes, visant, quand c'est nécessaire, à atténuer des comportements agressifs ou d'automutilation (110) ;

v) un soutien psychologique et social apporté aux familles.

(Note : A un niveau international, ne sont pas recommandées les prises en charge purement psychanalytiques, ou faisant appel de manière prépondérante à d'autres méthodes qui n'ont pas fait l'objet d'évaluation, comme la « holding therapy », la « communication facilitée »… D'autres méthodes n'ayant fait l'objet d'aucune évaluation, ou dont l'évaluation n'a pas montré l'utilité, peuvent parfois être dangereuses, comme la méthode DAN (Defeat Autism Now) qui promeut la prise de secrétine et des régimes stricts sans gluten et sans caséine. Des méthodes dangereuses et non validées préconisent la prise de chélateurs, comme l'EDTA… Certaines de ces méthodes font l'objet de campagnes de diffusion sur Internet à des fins lucratives, exploitant la souffrance et les espoirs des familles d'enfants handicapées.)

L'existence de sources d'informations indépendantes, aussi accessibles, ouvertes et objectives que possible, est donc essentielle pour les familles.

Enfin, que la précocité de la prise en charge adaptée puisse exercer une influence favorable sur l'évolution du handicap est a priori facile à comprendre :

i) d'une manière générale, dans toute maladie, l'efficacité d'une prise en charge est d'autant plus grande qu'elle est précoce ;

ii) la plasticité cérébrale, relationnelle, cognitive, et comportementale est d'autant plus importante que l'enfant est plus jeune ;

iii) l'absence ou le défaut de stimulation relationnelle adaptée, de communication, et d'apprentissage est dans tous les cas, chez tout enfant, néfaste à son développement.

Des récits publiés par certaines personnes atteintes de syndromes autistiques, capables de se raconter, comme, parmi d'autres, Temple Grandin (111), professeur de zoologie à la Colorado State University, permettent d'essayer d'imaginer et de partager leur vie intérieure, et d'éviter une vision déshumanisante de l'enfant et de la personne qui consiste à nier l'existence d'une vie intérieure, ou à considérer *a priori* cette vie intérieure comme forcément extrêmement pauvre. D'une manière qui rappelle par certains aspects la façon dont on appréhendait auparavant les personnes atteintes de « Locked-in Syndrome » (considérées comme dépourvues de vie intérieure parce que totalement incapable de s'exprimer), ces récits permettent de découvrir que les difficultés extrêmes de communication et les comportements répétitifs, agressifs, ou d'automutilation des enfants et des adultes souffrant de syndromes autistiques ne traduisent pas obligatoirement un « retard mental » et une vie intérieure chaotique et pauvre, mais une manière particulière, probablement douloureuse, de se vivre et de vivre sa relation à l'autre. Il est peut-être important de considérer que l'accompagnement éducatif, psychologique et thérapeutique ne permet pas seulement à la personnalité et à la vie intérieure de l'enfant ou de la personne autiste de naître, mais aussi, et avant tout, de se révéler, en acquérant la possibilité d'entrer en contact avec l'autre, d'une manière qui soit compréhensible à l'autre – en l'occurrence à nous.

L'absence de diagnostic précoce et de prise en charge précoce adaptée conduit donc, dans cette maladie au pronostic global extrêmement sévère, à une perte de chance pour l'enfant qui constitue une « maltraitance » par défaut.

On peut remarquer qu'à l'opposition ancienne et marquée, dans notre pays, entre des conceptions et des approches de nature essentiellement psychanalytiques des syndromes autistiques, par une grande proportion de psychiatres, et la demande pressante, de la part des associations de familles, d'un accès aux approches éducatives et thérapeutiques développées au niveau international dans le cadre d'une conception des syndromes autistiques comme troubles envahissants du développement, commencent à se substituer, de manière encore minoritaire, des formes intéressantes de participation de psychanalystes à des modalités d'accompagnements et de prises en charge multidisciplinaires fondées sur les approches validées au niveau international – un changement dont on ne peut que souhaiter le développement .

Il faut aussi noter que parmi les modalités de prises en charge déconseillées, voire interdites par la loi dans certains pays, comme la Suède, figure l'institutionnalisation des enfants, adolescents, et adultes, *a fortiori* dans des hôpitaux ou institutions psychiatriques. Les adolescents et les adultes, y compris porteurs de handicap mental profond et de troubles importants du comportement et des capacités d'interaction sociale, vivent, à 3 ou 4, dans des résidences individuelles, insérées dans la ville ou le village, où ils bénéficient d'un accompagnement adapté. Dans ces pays, l'absence d'insertion sociale est considérée comme une « maltraitance », et une atteinte aux droits civiques. Au lieu de considérer, comme trop souvent dans notre pays, que parce que ces enfants et ces personnes ont des problèmes d'interaction sociale, il faut d'abord les exclure de notre société et les isoler dans des institutions avant de pouvoir les accompagner, l'idée, dans ces pays, est qu'il faut leur donner ce dont ils éprouvent le manque, et auquel chacun a droit : la capacité de vivre, aussi pleinement que possible, avec les autres, parmi les autres.

Malgré des efforts importants réalisés depuis une dizaine d'années, la situation en France dans ce domaine est toujours dramatique, si on la compare à celle d'autres pays d'Europe, en particulier la Scandinavie, mais aussi aux efforts récents accomplis par d'autres pays comme la Grande Bretagne. Dans notre pays, les délais pour parvenir à un diagnostic peuvent dépasser un an. Il y a toujours un manque d'insertion à l'école, un manque de structures adaptées, un manque de médecins, d'éducateurs et d'accompagnateurs formés, un défaut de choix, pour les parents, concernant les modalités d'accompagnement et de prise en charge les plus adaptées à leur enfant, un défaut d'accompagnement et de prise en charge des personnes adultes et âgées atteintes de syndromes autistiques, et un manque de soutien aux familles.

III. C'est dans ce contexte que s'inscrit l'annonce publique, par la société *IntegraGen*, de la mise prochaine sur le marché d'un test génétique permettant le diagnostic précoce de l'autisme.

1. Une publication scientifique des chercheurs d'*IntegraGen* : des résultats suggérant qu'un gène « pourrait être impliqué dans l'étiologie de l'autisme ».

Le 19 juillet 2005, des chercheurs d'*IntegraGen* publient dans la revue scientifique *Molecular Psychiatry* (112) des résultats suggérant que des variations dans une région du bras court du chromosome 16 – centrée sur le gène *PRKCB1* (qui permet la fabrication d'une enzyme, une kinase) – serait corrélé, dans certaines familles, à une fréquence de personnes autistes plus élevée que dans la population générale. Aucune corrélation entre ces variations génétiques et une conséquence détectable concernant le fonctionnement de l'enzyme n'est mise en évidence – ni mutation génétique susceptible de conduire à un changement dans la séquence en acide aminé de l'enzyme, ni modification susceptible d'influer sur des modifications des ARN, et pouvant conduire à la fabrication de plusieurs formes différentes de l'enzyme… Si l'implication de cette région chromosomique et/ou de ce gène dans un risque de développement de l'autisme était un jour confirmée, quel pourrait être le mécanisme en cause ? Pourrait-il s'agir de variations dans une région régulatrice, qui influence les modalités d'utilisation par les cellules du gène *PRKCB1* ou d'un ou de plusieurs autres gènes, non encore identifiés ? Pourrait-il s'agir de variations qui favoriseraient certaines modifications épigénétiques ? Pour l'instant, on n'en sait rien.

Il faut noter qu'il ne s'agit que d'un gène de plus, parmi les nombreux gènes dont la variation a été rapportée comme corrélée à l'existence de syndromes autistiques (voir partie II, chapitre 3) : à titre d'exemple, si l'on s'en tient au seul journal *Molecular Psychiatry*, différentes équipes ont publié durant la même année d'autres résultats suggérant une corrélation entre d'autres allèles et

l'existence de syndromes autistiques (113), y compris dans un article publié à la même date du 19 Juillet 2005 (114) …

Le résultat est néanmoins intéressant et intriguant. Et la conclusion de l'article scientifique de l'équipe d'Integragen propose, de manière raisonnable, que : « le gène *PRKCB1* pourrait être impliqué dans l'étiologie de l'autisme » (112).

En revanche, l'article de l'équipe d'*IntegraGen* ne fait aucune mention dans cet article d'une quelconque utilisation possible de ces résultats dans un but diagnostic.

2. De la publication scientifique au communiqué de presse…

Mentionnant la publication scientifique dans *Molecular Psychiatry* qui paraît le même jour, la société *IntegraGen* annonce que des variations dans 4 gènes (le gène *PRKCB1* et 3 autres gènes n'ayant fait l'objet d'aucune publication scientifique) ont permis à ses chercheurs de mettre au point un test génétique qui sera commercialisé en 2006 aux USA, et devrait permettre un diagnostic précoce de l'autisme (1,2).

On ne dispose donc d'aucune donnée scientifique publiée permettant d'examiner de manière critique les résultats.

Que dit le communiqué de presse ?

3. Analyse des implications des résultats présentés dans le communiqué de presse, en l'absence de toute donnée publiée dans un journal scientifique

Le communiqué indique que la détection, chez un enfant, de ces variations dans 4 gènes, traduit un risque relatif de 15 de développer un syndrome autistique. Un risque relatif de 15 signifie un risque 15 fois plus élevé de développement d'un syndrome autistique que pour un enfant n'ayant pas ces variations dans ces 4 gènes.

Pour comprendre la signification et les implications d'un risque relatif de 15 :

i) il faut rappeler que la naissance, dans une famille, d'un enfant qui a développé un syndrome autistique, expose, selon les études, à un risque relatif de 50 à 100 (à une probabilité 50 à 100 fois plus grande) qu'un deuxième enfant des mêmes parents développe un syndrome autistique, si on compare au risque relatif (à la probabilité) pour des parents dont aucun enfant n'a développé ce handicap. Mais quel est le risque réel – la probabilité en valeur absolue – qui correspond à ce risque relatif considérable de 50 à 100 ? Elle est, selon les études, d'environ 5%. En d'autres termes, alors que le risque relatif est de 50 à 100 (disons par approximation 75), dans environ 95% des cas, des parents qui ont donné naissance à un enfant qui a développé ce handicap donneront naissance à un autre enfant qui ne le développera pas. C'est dans ce contexte qu'il faut remettre en perspective le risque relatif de 15 (5 fois plus faible) indiqué par le communiqué de presse d'*IntegraGen* : si le chiffre indiqué correspondait à la réalité, sa valeur prédictive, en ce qui concerne la probabilité pour un enfant de développer le handicap, serait 5 fois moins importante que la valeur prédictive due au fait que cet enfant ait, dans sa fratrie, un enfant atteint du handicap… ;

ii) il faut rappeler qu'un risque relatif n'a de réelle signification, en terme de probabilité de développer le handicap, que par rapport à la prévalence (la fréquence) du handicap dans la population générale : le risque réel – la probabilité réelle – de développer le handicap correspond au produit de la multiplication du nombre indiquant le risque relatif (en l'occurrence 15) par le nombre indiquant la prévalence du handicap dans la population générale. Quelle est la prévalence des

syndromes autistiques dans la population générale? A titre d'exemple, l'OMS estime la prévalence à 1.5/1 000 (c'est-à-dire que 3 personnes sur 2 000 seraient atteintes du handicap), et le rapport de l'expertise collective de l'Inserm de 2002 sur les troubles mentaux l'estime à 2.7/1 000. En revanche, Integragen indique une prévalence de 1/150, c'est-à-dire de 6,6/1 000 : c'est l'une des estimations les plus élevées parmi toutes celles qui ont été récemment publiées.

Si l'on retient le chiffre très élevé de prévalence (6,6/1 000) proposé par *IntegraGen*, un risque relatif de 15 correspondrait (pour un enfant chez lequel le test génétique serait positif pour les 4 gènes) à une probabilité de développer le handicap de 6,6/1 000 x 15 = 10%. En d'autres termes, le test donnerait 90% de résultats faussement positifs, c'est-à-dire que 90% des enfants qui auraient un test positif ne développeraient jamais le handicap (2).

iii) A titre d'exemple, pour mieux comprendre, et bien que l'utilisation d'un tel test dans le cadre d'un dépistage systématique n'ait bien entendu pas été envisagé, imaginons que le test soit utilisé par tous les parents pour tester tous leurs enfants à la naissance. Il y a en France, environ 800 000 naissances par an. En supposant que les chiffres de prévalence d'*IntegraGen* correspondent à la réalité, il y aurait environ 5 000 nouveaux-nés, chaque année, qui développeront le handicap. En supposant que le test d'Integragen soit utilisé comme test de dépistage à la naissance, et que les résultats annoncés par Integragen correspondent à la réalité, le test serait positif chez 50 000 nouveaux-nés (plus de 6% des nouveaux-nés chaque année), dont 45000 ne développeraient jamais le handicap…

iv) Il faut noter que si l'on retient le chiffre de prévalence indiqué par l'expertise collective de l'Inserm (2,7/1 000), le même risque relatif de 15 correspond à une probabilité de 4% : 96% des enfants qui auraient un test positif ne développeraient jamais le handicap. En reprenant la même extrapolation que plus haut, cela correspondrait à environ 2 000 nouveaux-nés par an qui développeront le handicap, et le test, s'il était utilisé dans le cadre d'un dépistage systématique à la naissance, serait positif chez 50 000 nouveaux-nés, dont environ 48 000 ne développeraient jamais le handicap… Si l'on retient le chiffre de prévalence de l'OMS (1,5/1 000), le test donnerait près de 98% de résultats faussement positifs…

v) Il faut noter que tous ces problèmes se poseraient dans l'hypothèse où le test génétique donnerait uniquement des résultats faussement positifs, mais pas de résultats faussement négatifs. Cette dernière hypothèse est très peu probable, étant donné la grande hétérogénéité des syndromes autistiques. En d'autres termes, non seulement un enfant dont le test serait positif aurait une très faible probabilité de développer le handicap (un test positif serait, dans l'immense majorité des cas, faussement inquiétant), mais on ne pourrait pas exclure qu'un enfant dont le test serait négatif puisse développer un handicap (un test négatif serait faussement rassurant)…

Il apparaît évident qu'un « test diagnostic précoce » qui donnerait entre 90% et 98% de résultats faussement positifs, et dont le pourcentage de résultats faussement négatif n'aurait pas été évalué, n'aurait pas d'intérêt.

En revanche, est-il possible qu'un tel test puisse avoir une certaine utilité dans des contextes d'utilisation mieux définis et plus restreints ?
On pourrait imaginer, par exemple, que le risque relatif en cas de test génétique positif s'avère plus important lorsque l'enfant testé est un garçon : rien n'indique *a priori* que ce soit le cas, mais encore faudrait-il que cela soit évalué.
On pourrait imaginer, par exemple, que le risque relatif en cas de test génétique positif s'avère plus important lorsque l'enfant testé présente déjà certains symptômes : rien n'indique *a priori* que ce soit le cas, mais encore faudrait-il que cela soit évalué.

On pourrait imaginer que le risque relatif en cas de test génétique positif s'avère plus important lorsque l'enfant testé a déjà un frère qui a développé le handicap : rien n'indique *a priori* que ce soit le cas, mais encore faudrait-il que cela soit évalué.

D'une manière très générale, on peut imaginer que le « marché » commercial potentiel d'un tel test – par exemple un test qui aurait une certaine valeur d'orientation diagnostique, pour un médecin, chez un garçon, présentant déjà des symptômes, et dont un frère aurait développé le handicap – serait beaucoup plus restreint que le « marché » commercial potentiel d'un test diagnostic dont les résultats serait interprétables, à la moindre inquiétude des parents, et quel que soit le contexte.

Il est important de noter que toutes ces réserves sont faites à partir des résultats tels que communiqués par Integragen : aucune preuve n'a été pour l'instant apportée que ces résultats soient reproductibles.

Enfin le communiqué de presse d' *IntegraGen* ne fait aucune référence à des résultats publiés par d'autres laboratoires, indiquant que des tests génétiques dont la positivité implique des résultats obtenus à partir de l'analyse de plusieurs gènes différents (quatre, dans le cas présent) donnent en règle générale des résultats beaucoup moins fiables et reproductibles, quand à leur corrélation à une maladie, que des tests qui reposent sur l'analyse d'un seul gène. De tels tests posent aussi d'autres types de problèmes d'interprétation : comment serait interprétée la signification des résultats d'un test positif pour 3 des 4 gènes, ou pour 2 des 4, ou pour seulement 1 des 4 ?

D'une manière globale – qu'il s'agisse, par exemple, du chiffre élevé retenu par *IntegraGen* pour la prévalence des syndromes autistiques dans la population générale, de la description de la fiabilité et de l'utilité du test génétique, des indications imprécises proposées pour le test, des modalités éventuelles de mise sur le marché (*home-test*) qui permet, et favorise une utilisation hors de tout conseil, de toute indication et de toute interprétation des résultats par un médecin – cette politique d'annonce précipitée donne le sentiment d'une démarche d'information qui favorise d'éventuelles retombées commerciales et financières plutôt qu'une information scientifique rigoureuse et une information médicale soucieuse de l'intérêt des malades et de la souffrance des familles (2).

Ce problème est d'autant plus évident qu'il n'a pas été jugé utile, par *IntegraGen*, d'attendre, avant de communiquer ces informations, qu'elles aient fait l'objet d'une publication scientifique qui permettrait de les évaluer, et à fortiori, d'une confirmation par d'autres laboratoires, à partir de l'exploration d'autres familles qui permettrait d'apprécier leur reproductibilité.

IV. Eléments additionnels de questionnement éthique.

1. Facteurs de risque, dépistage, diagnostic… : problèmes scientifiques et éthiques liés aux glissements de langage.

Actuellement, le diagnostic de trouble envahissant du développement repose exclusivement sur un examen clinique pratiqué par un médecin compétent et bien formé. Dans un tel contexte, il est probable qu'un test génétique dont le pourcentage de résultats faussement positifs serait, dans le meilleur des cas, de l'ordre de 90% (et dont le pourcentage de résultats faussement négatif serait inconnu) ne présente pas un grand intérêt d'un point de vue diagnostic, qu'il s'agisse d'orientation vers le diagnostic, ou de confirmation diagnostique.

En effet, il est probable, sous réserve de vérification, que des signes cliniques (concernant le comportement de l'enfant) qui inquièteraient les parents et le médecin, sans permettre à eux seuls au médecin de poser le diagnostic, conduisent à un pourcentage de faux positifs qui n'est pas supérieur à celui que présenterait, dans les meilleurs des cas, le test génétique exposé par Integragen. Il est

même possible, sous réserve de vérification, que ce pourcentage est moins élevé (que les 90% à 98% de faux positifs du test génétique) pour des enfants présentant des signes cliniques suggérant la possibilité d'un syndrome autistique.

La seule différence – mais là est justement le risque – en cas de résultat positif du test génétique serait qu'il soit considéré, à tort, comme ayant plus de valeur prédictive qu'un symptôme clinique, étant donné le caractère binaire du résultat d'un test génétique : positif ou négatif. Ce caractère binaire, cette réponse qualitative en termes de tout ou rien – « normal » ou « anormal » – tend à donner *a priori* beaucoup plus de valeur à un test génétique qu'à une symptomatologie clinique ou à des résultats de tests biologiques qui expriment des données sous une forme quantitative. Or, en l'absence de confirmation, en l'occurrence clinique, une suspicion – un facteur de risque, une probabilité – demeure en tout état de cause, une suspicion. En d'autres termes, si la décision était prise de débuter un traitement précoce, en l'absence de diagnostic clinique, que ce traitement soit débuté à partir d'une suspicion clinique ou à partir d'une suspicion génétique ne changera rien au fait qu'il s'agira d'un « traitement préventif » débuté à l'aveugle, dans une visée préventive des complications, mais en l'absence de certitude quant l'existence du handicap. De fait, quitte à débuter un « traitement préventif » à l'aveugle, il vaudrait probablement mieux s'appuyer sur l'existence de symptômes cliniques – même si l'enfant n'aurait jamais développé handicap, il a en tout état de cause, des problèmes de comportement qui pourront peut-être bénéficier d'un accompagnement éducatif et relationnel – que sur la simple présence de données génétiques qui ne se traduiraient, dans l'immense majorité des cas, par *aucun* problème de comportement. Dans le premier cas, on rend – peut-être dans tous les cas – service, d'un point de vue thérapeutique, à l'enfant ; dans le deuxième cas, on ne lui rend – dans l'immense majorité des cas – aucun service.

La conjonction de symptômes cliniques ne permettant pas d'établir le diagnostic et d'un test génétique positif pourrait-elle avoir une plus grande valeur prédictive que la seule présence de ces symptômes cliniques ? On n'en sait rien pour l'instant.

Si l'on considère que la mise en route d'un accompagnement éducatif et relationnel doit se faire indépendamment d'un diagnostic, ce n'est plus de « diagnostic précoce » qu'il s'agit, mais de « dépistage » ou de « prévention », fondés sur la mise en évidence de « facteurs de risque », et visant à instituer un traitement préventif en l'absence de certitude quant à l'existence future d'une maladie. C'est-à-dire qu'il s'agit alors de mettre en place un « traitement préventif » pour une immense majorité d'enfants qui n'auraient, en tout état de cause, jamais développé la maladie. C'est le cas, par exemple, lorsqu'on met en place un traitement à visée préventive en présence d'un facteur de risque lié à l'environnement : un traitement préventif contre le paludisme, ou un vaccin contre la fièvre jaune, pour des voyageurs qui partent en zone d'endémie, ou un supplément en vitamine D pour des enfants vivant dans les zones urbaines de l'hémisphère Nord… pour éviter à certains de développer une maladie. C'est aussi le cas lorsqu'on met en place un traitement préventif en présence d'un facteur de risque biologique : un traitement qui vise à faire baisser le cholestérol lorsqu'il est trop élevé, pour éviter à certains de développer des complications cardiaques…

On voit bien qu'il s'agit, dans les cas cités plus haut, non pas d'un « diagnostic précoce », mais d'une démarche préventive qui a pour but, en réalisant une intervention à visée préventive chez toutes les personnes chez qui on détecte un facteur de risque, de protéger la proportion de personnes qui, en l'absence de traitement, développerait la maladie. La notion importante est que ceux qui bénéficient d'une telle mesure préventive ne sont, par définition, pas considérés comme « malades » : ils sont tout simplement considérés comme étant « à risque ».

2. De la mise en évidence de « facteurs de risque » à la mise en route d'un « traitement préventif précoce » : comment apprécier la balance bénéfice/risque, et les dangers de perte de chance, de stigmatisation, et d'exclusion ?

Dans le cas d'un handicap sévère, complexe et hétérogène, comme les syndromes autistiques, où la part éventuelle des facteurs de risque génétiques est pour l'instant inconnue, il est essentiel qu'il n'y ait pas de confusion et de glissement entre ces deux notions : le diagnostic, conduisant à la mise en route d'un traitement, d'une part, et, d'autre part, la mise en évidence facteurs de risque, conduisant à la mise en route d'une intervention à visée préventive. S'il y a diagnostic de syndrome autistique, l'enfant chez qui on débutera un traitement est, par définition, un enfant qui développera le handicap, ou l'aurait développé en l'absence de traitement. S'il y a initiation d'une intervention à visée préventive à partir de la seule mise en évidence d'un facteur de risque, une proportion importante des enfants chez qui on débutera une telle prévention n'aurait jamais développé le handicap : parmi tous les enfants chez qui on débutera un « traitement préventif précoce », seuls certains seront des enfants qui développeront – ou auraient développé en l'absence d'intervention à visée préventive – un syndrome autistique.

L'avantage, pour les enfants qui développeront ou auraient développé le handicap, sera que le « traitement préventif précoce » aura été entrepris le plus tôt possible, avant toute certitude diagnostique : l'inconvénient éventuel pour les enfants qui ne développeront jamais de syndrome autistique est que ce « traitement préventif » ne leur sera d'aucune utilité. Qu'un tel traitement soit inutile est une chose. Mais risque-t-il aussi d'avoir des effets secondaires indésirables ? Quand et sur quel critère décidera-t-on définitivement que ces enfants ne sont pas malades, et interrompra-t-on le traitement ? De tels enfants, considérés (pendant combien de temps ?) comme des enfants « à risque », différents des autres enfants, et traités comme des enfants malades ou handicapés, ou comme de futurs malades ou handicapés, ne risquent-ils pas d'être sources et sujets d'anxiété majeure, de ne jamais pouvoir être considérés comme « normaux », et de se retrouver – dans une société qui a souvent des réticences profondes à insérer dans la société les personnes porteuses d'un handicap, en particulier mental – en situation de perte de chance, en milieu scolaire, par exemple, et en prise avec des réactions de stigmatisation et d'exclusion ?

3. La question de la réversibilité et de la terminologie : un facteur de risque pour un handicap n'est pas le handicap.

En l'absence de diagnostic, la mise en évidence d'un facteur de risque éventuel indiquerait une simple probabilité. Les probabilités sont une notion statistique. Mais quelle que soit la valeur chiffrée d'une probabilité, pour un enfant donné, la réalité est binaire : il développera ou ne développera pas de syndrome autistique. Si la probabilité liée au facteur de risque est de 10%, l'enfant ne sera pas atteint d'un syndrome autistique à 10% : il sera ou ne sera pas atteint d'un syndrome autistique. Simplement, sur 10 enfants qui présenteront ce facteur de risque, un – et l'on ne peut savoir à l'avance lequel – développera le handicap. Pour ces raisons, un des moyens pour ne pas enfermer des enfants chez qui on mettrait en évidence un éventuel facteur de risque de développement d'un syndrome autistique dans un destin figé, une fois pour toute, où, quoi qu'il arrive, ils seraient considérés et se vivraient comme porteurs du handicap, est probablement de veiller à la terminologie utilisée.

Dans de nombreux domaines de la médecine, il y a dissociation entre le nom d'un test, qui correspond simplement à ce que le test met en évidence, et le nom de la maladie pour laquelle ce test met en évidence un facteur de risque. A titre d'exemple, le dosage de cholestérol – qui identifie un facteur de risque de développer dans l'avenir une maladie coronarienne et un infarctus du myocarde, pouvant entraîner la mort – ne s'intitule pas test prédictif (et à plus forte raison, ne s'intitule pas test diagnostic) de l'infarctus du myocarde, mais test de dosage du cholestérol : un

taux de cholestérol élevé est un taux de cholestérol élevé, qui peut, en tant que tel, nécessiter un traitement… De même, la mesure banale et régulière de la tension artérielle – qui identifie un facteur de risque de survenue d'une hémorragie cérébrale, pouvant provoquer une invalidité ou la mort brutale – ne s'intitule pas test prédictif (et à plus forte raison ne s'intitule pas test diagnostique) d'hémorragie cérébrale, mais mesure de la pression artérielle : une hypertension artérielle est une hypertension artérielle, qui peut, en tant que telle, nécessiter un traitement…

Un test clinique, ou biologique, y compris génétique, qui mettrait en évidence un facteur de risque de développer un syndrome autistique ne devrait-il pas être désigné d'un nom correspondant au paramètre qui a réellement été mis en évidence ? Par exemple, pour un signe clinique : particularité de modalité de communication… Pour un signe de neuroimagerie : variation dans l'activation de la zone temporale… Pour un test génétique mettant en évidence une variation particulière dans un gène codant pour une kinase : variation dans un gène utilisé pour fabriquer une kinase… Si un traitement précoce était alors institué, ce traitement ne devrait pas être appelé traitement préventif de l'autisme, mais traitement correspondant à la caractéristique clinique ou biologique réellement détectée.

En d'autres termes, indépendamment du choix d'une conduite d'intervention à visée préventive qui pourrait être fait, l'absence de glissement vers une terminologie ambiguë permettrait d'éviter un déplacement dangereux qui confondrait, en l'absence de tout diagnostic du handicap, la caractéristique clinique ou biologique détectée avec le handicap.

4. Médecine prédictive et médecine préventive : comment soigner ceux qui en ont besoin sans transformer en malades ceux qui ne le seront pas ?

Il faut rendre possible, dans notre pays, un accès, le plus précoce possible, au diagnostic fiable de syndrome autistique. Il faut rendre possible, dans notre pays, un accès ouvert et le plus précoce possible, à une prise en charge adaptée et à un accompagnement des enfants atteints et de leurs familles. Il faut rendre possible, dans notre pays, une insertion scolaire, éducative, familiale et sociale de ces enfants, et lutter contre l'exclusion, la stigmatisation encore fréquente des enfants et de leur famille. Et il faut développer des recherches permettant de comprendre les mécanismes en cause, et d'essayer de soigner et d'accompagner au mieux, encore plus tôt possible, avant même le diagnostic clinique, les enfants qui développeront, ou développeraient, en l'absence de traitement, un syndrome autistique.

Mais il faut dans le même temps que les espoirs mis dans des tests permettant non pas de faire un diagnostic précoce, mais d'identifier éventuellement un ou plusieurs facteurs de risque, ne conduisent pas à considérer que des enfants sont porteurs d'un handicap du simple fait qu'ils font partie d'un groupe d'enfants dont certains développeront, peut-être, ce handicap. Une médecine préventive qui permettrait de prendre en charge, de manière précoce et adaptée, des enfants à risque ne doit pas être une médecine prédictive qui emprisonnerait, paradoxalement, ces enfants dans un destin que l'on souhaite leur éviter, et qui, pour la plupart d'entre eux, n'aurait pas été le leur si on ne les avait pas testés. Ce danger d'émettre une prophétie autoréalisatrice – le danger de faire advenir, du seul fait qu'on l'annonce, ce que l'on a prévu – est d'autant plus grand que le facteur de risque biologique que l'on détecte est uniquement de nature génétique. Il ne s'agit alors pas de la mise en évidence d'une modalité particulière de fonctionnement du corps ou du cerveau, mais d'une particularité dont rien ne permet de prévoir qu'elle a eu ou aura un jour une traduction quelconque en termes d'activité biologique, et à plus forte raison clinique.

La recherche en génétique peut apporter une aide considérable à la médecine. Elle ne peut, à elle seule, s'y substituer. Et quand il s'agit de facteurs de risque, réduire la démarche médicale à l'analyse des gènes ne peut conduire qu'à transformer des probabilités en certitude, un avenir

inconnu en présent déjà advenu, et à réifier la personne dès sa naissance, voire avant même sa naissance, dès sa conception, en la réduisant à la séquence de certains de ses gènes.

5. La notion de « gène(s) de l'autisme » : un enjeu implicite particulier dans notre pays en termes de prise en charge thérapeutique des enfants et d'absence de stigmatisation des parents ?

Nous avons déjà évoqué la fascination exercée, partout dans le monde, par l'idée que la plupart, si ce n'est la totalité des maladies, et des particularités individuelles, notamment les traits de comportement, seraient liées à des séquences particulières d'un ou de quelques gènes : gène(s) de l'autisme, du diabète, de la schizophrénie, des troubles de l'hyperactivité avec déficit de l'attention, de la dépression, du « trouble des conduites »…Et gène(s) de la dépendance aux drogues, de la fidélité ou de l'infidélité amoureuse, de l'homosexualité, de la violence…

Mais, comme nous l'avons aussi évoqué, il paraît probable que la notion de variants génétiques spécifiques des syndromes autistiques ait, par delà ces vision réductionnistes, une dimension particulière dans notre pays, en raison du conflit extrêmement prolongé qui a eu lieu entre certaines conceptions anciennes de la cause de l'autisme, d'inspirations psychanalytiques – qui se sont accompagnées d'une stigmatisation des parents, d'une recherche de causes de nature purement symboliques du handicap, et de modalités de prises en charge thérapeutiques abandonnées depuis longtemps dans la plupart des autres pays, et dont l'efficacité n'a pas été évaluée de manière comparative aux autres méthodes évaluées au niveau international – et une vision organique de la cause de l'autisme, comme étant un trouble envahissant du développement, qui a conduit au développement de méthodes d'apprentissage et d'éducation, d'insertion sociale, et à la recherche de causes biologiques.

Dans un tel contexte – où l'enjeu n'a pas seulement été une révolte contre la culpabilisation et l'exclusion dont les parents faisaient l'objet, mais aussi et surtout, une révolte contre les énormes difficultés à obtenir un diagnostic clair et précoce, et contre les oppositions, les réticences, et les restrictions exprimées par un certain nombre de praticiens à un accès, pour les enfants atteints, à des méthodes de prise en charge éducatives et d'accompagnement évaluées dans d'autres pays – toute découverte suggérant l'existence d'une cause organique, biologique précoce du handicap constituait, pour les familles et les associations de familles, un argument important pour essayer de modifier une situation dramatique. Or, une particularité génétique, qui serait présente, par définition, chez l'enfant depuis sa conception, si elle est en cause dans le développement d'un syndrome autistique, ne représente-t-elle pas la cause organique la plus précoce qu'on puisse jamais imaginer identifier ?

On peut noter que dans les maladies monogéniques à transmission mendélienne et à pénétrance forte, la transmission à un enfant du variant génétique en cause est souvent vécue, bien évidemment à tort, de manière culpabilisante par les parents. C'est sans doute un témoignage de plus du caractère dramatique de culpabilisation et de stigmatisation des parents qui a entouré l'autisme, que l'hypothèse d'une transmission de gènes qui seraient en cause puisse être parfois ressentie, dans ce cas, à l'heure actuelle, et probablement de manière très provisoire, par les parents, comme une source de déculpabilisation.

Dans le contexte de détresse et de souffrance extrême des parents, cette dimension d'enjeu, pour une prise en charge digne et adaptée de leur enfant, qu'a prise la notion de cause génétique ne devrait probablement pas être négligée si l'on veut permettre aux parents d'appréhender l'importance d'une recherche visant à découvrir, sans aucun *a priori*, la ou les cause(s) organique(s) des troubles envahissant du développement.

En d'autres termes, il est important de ne pas préjuger, dans le cadre de la recherche, qu'une cause biologique particulière serait *a priori* plus probable qu'une autre, en raison de sa seule « dimension éthique ». C'est notre capacité à inscrire les résultats d'une recherche respectueuse d'une interprétation scientifique rigoureuse dans une approche médicale respectueuse de la dignité humaine, et qui vise à soulager la souffrance au lieu de la provoquer, qui devrait être le garant contre les risques de dérives d'ordre scientifiques ou éthiques dont témoigne la douloureuse histoire de l'autisme.

6. Les problèmes posés par un accès direct aux tests génétiques sans prescription médicale quand il s'agit de maladies complexes graves présentant un risque de stigmatisation et d'exclusion : autonomie, accompagnement médical, et protection du secret médical.

La mise en libre accès, payant, de kits de tests génétiques, comme c'est le cas par exemple actuellement pour les tests de grossesse vendus en pharmacie, est le principe qui guide le développement des *home-tests*. Une autre forme de libre accès, payant, actuellement plus répandue est celle qui consiste pour une firme à réaliser le test à partir d'un prélèvement envoyé directement au laboratoire par la personne désirant effectuer l'analyse, puis à rendre directement les résultats, par téléphone, par courrier, ou par e-mail, en faisant appel ou non, à un médecin lié à la firme pour rendre, à distance, ces résultats. Ce type de développements, actuellement croissant, et disponible au niveau international, par l'intermédiaire de sites Internet, favorise l'autonomie et le libre choix de la personne. Mais il pose de nombreux problèmes éthiques.

Le premier problème éthique concerne la protection de la personne, et est lié à l'absence d'accompagnement médical – à l'absence de consultation médicale de « conseil génétique » – surtout quand le test concerne une maladie complexe grave, et ne donne de résultats qu'en termes de probabilités. La personne est ainsi exposée aux risques psychologiques liés à une absence d'information et de réflexion – de « consentement informé » – concernant les conséquences des résultats ; et aux risques de mauvaise interprétation de ces résultats, liés en particulier au fait qu'ils ne traduiront probablement, dans la quasi totalité des cas, qu'une probabilité, et pas une réponse concernant directement la personne. Enfin l'absence de conseil médical expose aussi à recourir à des tests non validés du simple point de vue de leur fiabilité technique, en l'absence actuelle de procédure de validation technique obligatoire avant la mise sur le marché.

Le deuxième problème éthique concerne la protection du secret médical. La prescription médicale est en effet non seulement un contrôle exercé par la médecine sur le caractère bénéfique et non inutilement dangereux d'un examen ou d'un traitement, mais elle garantit aussi que la personne qui fait le test, et à qui les résultats seront communiqués par le médecin est bien la personne concernée, à qui le test a été prescrit. A partir du moment où l'accès au test est libre, ce type de contrôle disparaît. Or le matériel biologique nécessaire à la réalisation de tests génétiques – l'ADN – est un matériel biologique d'accès très facile : il suffit d'un peu de salive, de cellules de la muqueuse buccale présentes sur une brosse à dent, de cheveux… Il suffit de consulter les sites Internet qui proposent de réaliser un test de paternité à partir de l'ADN d'un enfant, et qui indiquent comment prélever – à son insu – le matériel biologique nécessaire… Lorsqu'il s'agit de maladies ou de handicaps complexes graves, et en particulier affectant le comportement, les capacités d'interaction sociales, ou certaines capacités mentales, le risque de réalisation de tests à l'insu de l'enfant ou de la personne adulte n'est pas négligeable. Dans de tels cas, le risque de stigmatisation, de discrimination, ou de perte de chance en matière d'éducation, d'assurance ou d'emploi est considérable. Indépendamment de la réalisation de tels tests à l'insu de la personne, la pression pour se soumettre à un tel test lorsqu'il ne nécessite pas de prescription, et donc d'implication d'un médecin, peut aussi devenir plus importante. La loi interdit de réaliser un test génétique sans le consentement de la personne, ou des parents s'il s'agit d'un enfant mineur, et protège bien entendu la confidentialité des résultats. Mais la facilité, qui risque de devenir de plus en plus grande, de

réaliser une analyse génétique d'un enfant ou d'un adulte à son insu devrait probablement conduire à engager une réflexion nouvelle sur les modalités de protection des personnes qui permettraient au mieux de protéger la confidentialité de ces données ; et d'autre part sur l'intérêt d'un maintien d'une obligation de conseil génétique et d'une prescription médicale (c'est-à-dire d'interdire le libre accès) pour la pratique de tests génétiques concernant les maladies graves et les maladies complexes.

V. Propositions.

L'annonce, par une entreprise privée de biotechnologie, collaborant avec des institutions de recherche et des fondations d'intérêt public, de la mise prochaine sur le marché d'un test génétique de diagnostic de l'autisme pose une série de problèmes éthiques importants.

Dans l'espoir que soient mieux pris en compte les problèmes éthiques liés d'une part aux conflits d'intérêt, d'autre part au développement croissant et aux risques d'utilisations inappropriées des tests génétiques, en particulier en ce qui concerne les maladies et handicaps graves et complexes, et enfin les problèmes éthiques posés par l'accompagnement et la prise en charge des enfants et des adultes atteints de syndromes autistiques, le Comité d'éthique de l'Inserm formule les propositions suivantes.

1. Pour une éthique de la communication des résultats de la recherche biomédicale.

a. Pour une élaboration de Chartes éthiques de communication dans le cadre des collaborations entre institutions de recherche d'intérêt public et entreprises privées à but lucratif.

Il apparaît essentiel de compléter la sensibilisation et la formation à la réflexion éthique sur la notion de *conflits d'intérêt* par une élaboration des modalités de communication scientifique les plus objectives possibles et les plus respectueuses possibles de l'intérêt des malades, des personnes handicapées, et de leurs familles.

Le Comité d'éthique de l'Inserm propose que des *chartes éthiques de communication* soient établies dans le cadre de toutes les collaborations entre institutions publiques de recherche ou fondations d'intérêt public et entreprises privées à but lucratif, en particulier quand ces collaborations concernent des recherches sur des maladies graves.

De telles *chartes* pourraient permettre dans l'avenir de garantir à l'ensemble de la société un accès à une information indépendante et validée. Ces *chartes* n'auraient pas pour objectif obligatoire d'interdire aux partenaires toute communication publique à visée commerciale ou financière, mais d'instaurer un accès public à une source de communication alternative, fiable et soucieuse de l'intérêt général.

De telles *chartes éthiques de communication* pourraient, en particulier, mais il ne s'agit là que d'exemples non restrictifs, être intégrées aux accords négociés lors de la formation de centres de ressources biologiques qui centralisent les prélèvements pour les études génétiques, ou lors de la constitution de plateformes communes de recherche sur les maladies graves.

Parce que la possibilité de conflits d'intérêt dépasse très largement le cadre des entreprises privées à but lucratif (voir plus bas), le Comité d'éthique de l'Inserm considère que ces *chartes éthiques de communication* pourraient aussi se révéler utiles dans le cadre de recherches impliquant uniquement des laboratoires de recherche publics.

Le Comité d'éthique de l'Inserm pense qu'il serait souhaitable que les instances d'éthique des institutions publiques de recherche (Inserm, CNRS, IRD, AP-HP…), et le CCNE, puissent réfléchir ensemble à cette question, et faire des propositions communes pour l'élaboration de ces *chartes éthiques de communication*. Il serait important de partager cette réflexion avec les associations de malades, de personnes handicapées et de leurs familles, et avec le GRAM (Groupe de Réflexions avec les Associations de Malades) et la Mission Inserm Associations, qui coordonne les relations entre l'institution et les associations de malades et de personnes handicapées.

b. Pour un développement de la réflexion sur la notion de conflit d'intérêt.

Les collaborations et partenariats public/privé entre d'une part des institutions publiques de recherche et des fondations d'intérêt public, et d'autre part des entreprises privées à but lucratif, se multiplient actuellement dans des domaines de la recherche biomédicale aussi variés que la génétique, la protéomique, l'épigénétique, les neurosciences, les nanobiotechnologies… et sont encouragés à la fois au niveau national et dans le cadre de très nombreux programmes européens. Ces collaborations ont pour objectif de favoriser l'innovation, mais augmentent aussi le risque de dérives éthiques dans le domaine de la communication des résultats de la recherche, en raison de *conflits d'intérêts* d'ordre commercial et financier.

Mais les *conflits d'intérêt* qui risquent de biaiser la communication des résultats de la recherche ne concernent pas uniquement les entreprises privées de nature commerciale. Les institutions de recherche publiques sont de plus en plus engagées dans des politiques de valorisation de leurs travaux par l'intermédiaire de dépôts de brevets ou de création de filiales industrielles. Et les conflits d'intérêt peuvent aussi avoir pour origine, en dehors de toute perspective commerciale, une compétition entre des équipes de recherche ou des institutions pour l'obtention des crédits de recherche. Ainsi, les différences classiquement tranchées entre les *conflits d'intérêt* propres aux entreprises privées à but lucratif et aux institutions publiques de recherche sont de moins en moins évidentes.

Pour ces raisons, le Comité d'éthique de l'Inserm considère qu'il est essentiel de favoriser, à l'Inserm, et dans les autres institutions publiques de recherche, le développement d'une réflexion ouverte sur la notion de *conflit d'intérêt*.

Le Comité d'éthique de l'Inserm pense qu'il serait souhaitable que les instances d'éthique des institutions publiques de recherche (Inserm, IRD, CNRS, AP-HP…), actuellement réunies dans le cadre d'un réseau informel, puissent réfléchir ensemble, et éventuellement avec le CCNE, à cette question, et élaborer des propositions communes pour un développement des actions de sensibilisation et de formation à la réflexion éthique sur la notion de *conflit d'intérêt*, et pour la mise en place de réunions et d'espaces de discussion et de réflexion permettant aux chercheurs et à tous les membres des institutions de recherche, de s'exprimer librement, et en temps réel, sur les problèmes auxquels ils sont confrontés dans ce domaine.

c. Pour des instances indépendantes d'informations fiables soucieuses de l'intérêt public.

L'énorme diversité actuelle des sources d'informations actuellement disponibles sur le *Net*, et la difficulté d'en vérifier la validité et les motivations, en particulier d'ordre commercial ou auto-promotionnel, rend de plus en plus indispensable une réflexion sur la mise en place de sources d'informations fiables et indépendantes, prenant en compte les inconnues, et favorisant la réflexion concernant les résultats de la recherche sur les maladies et handicaps graves.

L'importance accordée aujourd'hui, sur un plan éthique, à la notion de *consentement libre et informé* donne à l'information biomédicale une importance cruciale dans le domaine médical. Il

apparaît essentiel dans un tel contexte que les organismes de recherche publics puissent favoriser le développement d'instances indépendantes capables de communication réactive dans des domaines importants concernant des maladies graves, lorsque des informations non validées, dénuées de tout fondement scientifique ou médical, ou à visée purement commerciales sont rendues publiques – en particulier dans les domaines où les espoirs d'application médicale de la recherche font l'objet d'attentes considérables et sont fortement médiatisés.

L'Inserm a mis en place, il y a dix ans, une instance et une procédure qui répondent, en partie, à ce besoin : l'Expertise collective. Le Comité d'éthique de l'Inserm s'est engagé, il y a plus d'un an, dans une réflexion de fond sur l'éthique de la communication scientifique dont les implications incluent en particulier les modalités d'élaboration et de communication des expertises réalisées dans le cadre des organismes de recherche, pour lesquelles le Comité a fait un ensemble de propositions.

Mais ces propositions ne concernent pas la possibilité d'assurer un accès à une information réactive, rapide et indépendante, à la fois sur le plan scientifique et éthique, en cas d'annonces non validées, comme celle qui a fait l'objet de cette saisine. Pour répondre à ce besoin, le Comité d'éthique de l'Inserm propose d'engager une réflexion sur la mise en place d'un réseau indépendant informel, associant, par exemple, les Conseils scientifiques de l'Inserm et d'autres organismes publics de recherche, le Comité d'éthique de l'Inserm et des instances éthiques des autres organismes public de recherche, le GRAM et la Mission Inserm Association, en relation étroite avec les associations de malades et de personnes handicapées. Un tel réseau informel pourrait représenter le premier pas vers le développement de véritables instances indépendantes permettant une communication, et un dialogue avec la société, sur la signification et les implications des résultats importants de la recherche biomédicale.

2. Pour un développement de la réflexion sur les ambiguïtés de la notion de déterminisme génétique et sur les avancées des recherches dans le domaine de l'épigénétique.

Le Comité d'éthique de l'Inserm considère qu'il est important de favoriser la réflexion, la discussion et la communication sur les avancées de la recherche en génétique en replaçant les notions de déterminisme génétique dans le contexte des connaissances actuelles, en particulier en matière d'épigénétique. Cette réflexion ouverte devrait être développée à l'Inserm, et dans les autres organismes de recherche biomédicale, en impliquant les chercheurs et les médecins. Elle devrait aussi être développée avec les associations de patients, en particulier dans le cadre des formations organisées par le GRAM et la Mission Inserm Association, et d'une manière plus générale, dans la communication et les débats avec les différentes composantes de la société.

Le Comité d'éthique de l'Inserm considère qu'il s'agit d'un préalable indispensable si l'on veut espérer une approche réaliste et adéquate, par les chercheurs, les médecins, les patients et l'ensemble de la société, de l'utilité éventuelle et des inconvénients possibles des tests génétiques, en particulier ceux qui concernent des maladies et des handicaps complexes et graves, affectant les comportements, les capacités d'interactions sociales et les capacités mentales. Il s'agit aussi d'un préalable indispensable si l'on veut éviter que les résultats de tests génétiques ne soient perçus par la personne, l'enfant, ou la famille de l'enfant comme un emprisonnement dans un avenir figé, et que ces résultats ne soient sources de discrimination, de stigmatisation, de perte de chance, ou d'exclusion.

3. Pour le maintien d'un conseil génétique et d'une approche multidisciplinaire pour les tests génétiques concernant les maladies et handicaps graves et complexes.

Le comité d'éthique de l'Inserm considère qu'il est essentiel que tout test génétique concernant une maladie ou un handicap grave et complexe, et notamment lorsqu'il s'agit d'un enfant, ne soit

envisagé que dans le contexte d'une information et d'un accompagnement médical sous la forme d'un conseil génétique et d'un accompagnement par une équipe multidisciplinaire, et ce d'autant qu'il s'agit d'une maladie ou d'un handicap grave et complexe, où les tests génétiques ne donneront de résultats que sous la forme de probabilités. La réalisation éventuelle de tels tests devrait donc dépendre à la fois d'un processus de *consentement libre et informé*, et d'une prescription médicale, et les résultats être rendus par le médecin.

Pour cette raison, une réflexion devrait être engagée dans notre pays, et aux niveaux européen et international, dans le but d'éviter la mise sur le marché, en accès libre, en dehors de toute réflexion et décision préalable de la part des autorités sanitaires, de tests génétiques concernant des maladies ou handicaps graves et complexes. Cette réflexion devrait être accompagnée d'une information, d'un dialogue, et d'un débat sur ce sujet avec la société. De même qu'en ce qui concerne les médicaments pouvant avoir des effets secondaires importants, le Comité d'éthique de l'Inserm pense que l'accompagnement et la prescription par le médecin représentent la meilleure garantie, à l'heure actuelle, contre les effets secondaires importants que pourraient entraîner les conditions de réalisation de tels tests, et de communication de leurs résultats.

4. **Pour le développement d'une réflexion sur la validation des tests génétiques avant leur mise sur le marché, et sur la protection du secret médical concernant les tests génétiques qui seraient accessibles sans prescription médicale.**

Actuellement, il n'existe pas, pour les tests génétiques, de procédure d'autorisation de mise sur le marché évaluant et validant ces tests quant à leur fiabilité technique et à leur utilité clinique, ou décidant si leur réalisation doit dépendre d'une prescription médicale, ou s'ils peuvent être vendus en libre accès, et ce malgré de nombreuse demandes, dont la recommandation formulée il y a plus de dix ans par le CCNE dans son *avis n°46 du 30 octobre 1995, génétique et médecine : de la prédiction à la prévention*. Il est donc essentiel de réfléchir à la mise en place, au niveau de notre pays, et aux niveaux européens et international, d'instances chargées de l'évaluation de la fiabilité, de l'utilité, et des modalités de réalisation des tests génétiques (avec ou sans prescription médicale) qui sont, ou vont bientôt être mis sur le marché en dehors de toute régulation spécifique.

D'autre part, le Comité d'éthique de l'Inserm considère que la mise en vente libre de tests génétiques pose le problème de la protection du secret médical. En effet, la prescription médicale constitue non seulement un contrôle exercé par la médecine sur le caractère utile et approprié d'un examen, mais elle garantit aussi que la personne qui fait le test, et à qui les résultats seront communiqués par le médecin est bien la personne concernée, à qui le test a été prescrit. Or le matériel biologique nécessaire à la réalisation de tests génétiques – l'ADN – est un matériel biologique d'accès extrêmement facile, par exemple sous forme de salive ou de cheveux.... Cette facilité, qui expose au risque de réaliser une analyse génétique d'une personne à son insu – pratique qui commence à se développer en ce qui concerne la réalisation de tests de paternité – devrait conduire à engager une réflexion sur l'opportunité de renforcer la loi en matière de protection de la personne et de confidentialité des données génétiques. Ce risque renforce, par ailleurs, l'intérêt d'un maintien d'une obligation de conseil génétique et d'une prescription médicale pour la pratique de tests génétiques concernant les maladies graves.

5. **Pour une approche globale des recherches sur les syndromes autistiques, incluant l'évaluation des modalités d'accompagnement éducatif et thérapeutique et d'insertion sociale des enfants et des adultes atteints.**

Le Comité d'éthique de l'Inserm considère qu'il est essentiel pour les institutions de recherche biomédicale de renforcer le soutien au développement des recherches fondamentales et appliquées dans des domaines tels que la génétique, l'épigénétique, et les neurosciences, si l'on veut espérer

pouvoir comprendre les mécanismes en cause dans les syndromes autistiques, essayer de découvrir des stratégies thérapeutiques nouvelles, et explorer la possibilité que certains signes biologiques permettent d'orienter ou de confirmer le diagnostic de manière précoce et fiable.

Mais une focalisation exclusive de l'ensemble des recherches sur les mécanismes physiopathologiques, et sur le diagnostic, risque de faire perdurer le défaut d'accompagnement et de prise en charge précoces et adaptés qui constitue actuellement le problème éthique le plus grave concernant ce handicap dans notre pays. Pour cette raison, il apparaît essentiel de développer une politique de recherches cliniques permettant d'évaluer, dans notre pays et par rapport au contexte international, les modalités d'accompagnement éducatif, psychologique, de prise en charge thérapeutique, et d'insertion sociale des enfants et des adultes atteints de ce handicap ; et de développer des recherches visant à les améliorer. Il est aussi important de développer des recherches en sciences sociales et humaines, permettant d'évaluer l'accompagnement des familles et l'attitude des professionnels de santé, de l'éducation, et plus largement de la société, pour pouvoir mettre en place les mesures permettant d'améliorer la situation actuelle.

En d'autres termes, si une recherche fondamentale de qualité doit être soutenue et renforcée, et se développer de la manière la plus libre, ses applications possibles pour les personnes handicapées ou malades doivent être pensées et communiquées, à chaque fois, dans le contexte d'une réflexion scientifique, médicale, et éthique qui place la personne handicapée ou malade au cœur des préoccupations. Le Comité d'éthique de l'Inserm considère que seule une approche globale de ce type permettra de donner aux institutions impliquées dans les recherches biomédicales sur les syndromes autistiques, et sur les autres handicaps et maladies graves, une pleine dimension humaine qui soit à la mesure des drames que vivent actuellement les enfants et personnes porteuses de ces handicap et de ces maladies, et leurs familles.

VI. Références bibliographiques.

1 *Le Monde*, 19 juillet 2005 (daté du 20 juillet)
2 *Médecine Sciences* (2005) 21 : 886-887
3 *Lancet* (2003) 362 : 1133-1141
4 *N. Engl. J. Med.* (2002) 347 : 302-303
5 *Harrison's principles of internal Medicine,* 1st ed: 1950. 16th ed: 2004, by DL Kasper, E Braunwald, A Fauci, S Hauser, D Longo, JL Jameson. McGraw-Hill.
6 *Expertise collective de l'Inserm : Troubles mentaux, dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent*, (2002) Les éditions Inserm, pp 9-16, et 525-559
7 *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (1994) 4th edn, American Psychiatric Association, Washington DC
8 *International classification of the diseases, Diagnostic criteria for research* (1994) tenth edn, Geneva, WHO
9 *Nature Rev. Genet.* (2001) 2 : 943-955
10 *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* (2004) 5 : 379-405
11 *Science* (2002) 298 : 2345-2349
12 *Trends Mol Med* (2003) 9 : 135-138
13 *Science* (2001) 293 : 807-808
14 *National Research Council, Educating young children with autism* (2001) National Academy Press, Washington DC
15 *La situation des personnes autistes en France, besoins et perspectives*, rapport remis au premier ministre (septembre 2003)
16http://www.anaes.fr/anaes/publications.nsf/(ID)/A38AC828E252F1C9C12570A5004F2FE8/$file/Autisme_fiches1&2.pdf *Propositions portant sur le dépistage individuel chez l'enfant de 28 jours à 6 ans, destinées aux médecins généralistes, pédiatres, médecins de PMI et médecins scolaires* http://www.anaes.fr/anaes/publications.nsf/(ID)/F9E95A04B625B431C12570F2004D3374/$file/Depistages_individuels_28j_6ans_rap.pdf 10/01/2006
17 http://www.journal-officiel.gouv.fr/frameset.html *JO du 12/02/2005*
18 *Résolution Res Chs* (2004) adoptée par le Comité des ministres du Conseil de l'Europe le 10 mars 2004, en réponse à la réclamation collective n° 13/2002 par Autisme-Europe contre la France
19 *Nature Rev. Neurosci.* (2005) 6 : 977-982
20 *Médecine Sciences* (2006) 22 : 218-222

21 *Nature Rev. Genet.* (2005) 6 : 793-798
22 *La fin du « tout génétique » ? Vers de nouveaux paradigmes en biologie*, Henri Atlan (1998) INRA, « Sciences en questions »
23 *Les imposteurs de la génétique*, Bertrand Jordan (2000) Seuil
24 *The triple helix. Gene, organism and environment,* Richard Lewontin (2000) Harvard University Press ; traduction française, Seuil
25 *Making sense of life. Explaining biological development with models, metaphors and machines*, Evelyn Fox-Keller (2002) ; traduction française, Gallimard
26 *La vie expliquée ? 50 ans après la double hélice*, Michel Morange (2003) Odile Jacob
27 *The structure of evolutionary theory*, Stephen Jay Gould (2002) Harvard University Press
28 *Nature* (2006) 441 : 143-145
29 *Nature Reviews Genetics* (2006) 7 : 395-401
30 *Nature* (2006) 441 : 469-474
31 *Nature Reviews Genetics* (2005) 6 : 597-610
32 *Nature Genetics* (2005) 37 : 1194-1200
33 *J. Neurosci.* (2005) 25 : 11045-11054
34 *Nature* (2004) 429 : 457-463
35 *Annu Rev Genomics Hum. Genet.* (2004) 5 : 479-510
36 *Nature Neurosci.* (2003) 6 : 445-446
37 *Nature* (2003) 421 : 686-688
38 *Ann. Rev. Nerosci.* (2001) 24 : 1161-1192
39 *Les Cahiers du MURS (Mouvement universel de la responsabilité scientifique)* (2005) 44 : 64-86
40 *The mismeasure of man*, Stephen Jay Gould (1981) Norton ; traduction française, Ramsay
41 *The Empty Fortress*, Bruno Bettelheim (1967) Free Press
42 *Nature* (2005) 438 : 26
43 *Science* (1991) 255 : 690-695
44 *La Sculpture du vivant*, Jean Claude Ameisen (2003) Points Seuil
45 *A Devil's Chaplain*, Richard Dawkins (2003) Weidenfeld & Nicolson
46 *Evolution,* Mark Ridley (2004) Oxford University Press
47 *Proc. of the VI International Congress of genetics* (1932) 1 : 356-366
48 *The neutral theory of molecular evolution* Motoo Kimura (1983) Cambridge University Press
49 *Evolution* (1957) 11: 398-411
50 *The selfish gene,* Richard Dawkins (1976) Oxford University Press
51 *The extended phenotype. The long reach of the gene*, Richard Dawkins (1982) Oxford University Press
52 *Nature Genetics* (2006) 6 : 608-609
53 *Entre le cristal et la fumée. Essai sur l'organisation du vivant,* Henri Atlan (1979) Seuil
54 *Nature* (2005) 437 : 69-87
55 *Nature* (2006) doi :10.1038/nature04789
56 *Science* (2005) 310 : 1782-1786
57 *Science* (2005) 307 : 1050-1051
58 *Médecine/Sciences* (2005) 11 : 899-900
59 *Nature Immunology* (2001) 2:116-22.
60 *Nature Genet.* (2000) 25 : 253
61 *J Exp Med* (2006) 203 : 35-40
62 *AIDS* (2006) 20 : N3-N4
63 *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*, by C. Janaway et al., 1st ed. 1994; 5th ed: 2004, New York, Garland Publishing.
64 *Nature Reviews Genetics* (2005) 6: 287-298
65 *Nature* (2003) 426 : 789-796
66 *Science* (2005) 307 : 1072-1079
67 *Nature Genet.* (2006) 38 : 75-80
68 *Am. J. Hum. Genet.* (2005) 77 : 78-88
69 *Science* (2005) 307 : 1434-1440
70 *Nature Genetics* (2002) 31 : 429-434
71 *Nature* (2004) 431 : 338-342
72 *Science* (2005) 309 : 1527-1529
73 *Science* (2005) 309 : 1529-1530
74 *Proc. Natl Acad. Sci.* (2005) 102 : 1064-1069
75 *Nature Reviews Genetics* (2006) 7 : 21-33
76 *Nature* (2005) 434 : 150
77 *Cell* (2005) 120 : 437-447
78 *Cell* (2005) 120 : 449-460
79 *Cell* (2005) 120 : 473-482

80 *Science* (2005) 309 : 1829-1833
81 *Nature Genetics* (2005) 37 : 917-918
82 *Nature Reviews Genetics* (2005) 6 : 633-642
83 *Science* (1997) 277 : 1659-1662
84 *Science* (1999) 286 : 1155-1158
85 *Nature Neurosci.* (2004) 7 : 847-854
86 *Nature* (2004) 429 : 241
87 *Nature* (2004) 430 : 399
88 *Nature* (2000) 404 : 721-722
89 *Cell* (2005) 120 : 701-713
90 *PLoS Biol* (2004) 2 : e405
91 *Cancer Research* (2005) 65 : 11241-11246
92 *Science* (2005) 308 : 1856-1858
93 *JAMA* (2003) 290 : 337-344
94 *Annals of Neurology* (2004) 55 : 530-540
95 *Brain* (2004) 127 : 1811-1821
96 *Lancet* (2004) 3 : 577
97 *Annals of Neurology* (2005) 58 : 466-469
98 *Nature Neurosci.* (2004) 7 : 801-802
99 *Nature Neurosci.* (2005) 8 : 519-526
100 *Nature Neurosci.* (2006) 9 : 28-30
101 *Annual Review Neurosci.* (2004) 27 : 169-192
102 *Current Opinion Neurobiol.* (2005) 15 : 632-637
103 *Nature Rev. Neurosci.* (2005) 6 : 159-164
104 *Lancet* (1998) 351 : 637-641
105 *Science* (2003) 301 : 804
106 *N. Engl. J. Med.* (2002) 347 : 1477-1482
107 *Médecine/Sciences* (2003) 11 : 1081-1090
108 *Cell* (2004) 119 : 19-31
109 *Annu Rev. Neurosci.* (1998) 21 : 479-505
110 *Lancet* (2003) 362: 732-734
111 *Thinking in pictures : and other reports of my life with autism,* Temple Grandin (2005) Vintage Books
112 *Mol. Psychiatry* (2005) advance online publication, 19 July 2005 doi :10.1038/sj.mp.4001704
113 *Mol. Psychiatry* (2005) 10 : 563-571
114 *Mol. Psychiatry* (2005) advance online publication, 19 July 2005 ; doi :10.1038/sj.mp.4001714

VII. Auditions, réunions du comité, et personnes auxquelles le texte a été communiqué pour lecture et remarques avant sa mise en ligne.

Ce texte a été discuté et approuvé par le Comité d'éthique de l'Inserm lors de sa réunion plénière du 15 mai 2006, et intègre des remarques ou précisions écrites de certains de ses membres, notamment François Eisinger, Bertrand Jordan et Henri Atlan. Avant la rédaction de ce texte, i) une réunion plénière du Comité a été consacrée à la réflexion sur les problèmes posés par cette saisine; ii) Nicolas Ramoz et Michel Simonneau (Inserm U 675), Martine Ferguson (Présidente de la Fondation Autisme, vaincre et agir), et Jörg Hager (Responsable du groupe de recherche sur l'autisme, *IntegraGen*) ont été auditionnés par le Comité ; iii) ; Marion Leboyer (Inserm U 513) et Thomas Bourgeron (Inserm EPI21) ont été consultés par JCA ; et iv) JCA a assisté au Colloque international *Autisme : 2006 - Quels horizons ? Modèles étrangers, réalités françaises*, organisé par Pro-Aid Autisme, les 31 mars-1er avril 2006, Sénat, Paris.

Avant sa diffusion, ce texte a été communiqué à Michel Favre (Vice-président de Pro-Aid Autisme), Evelyne Friedel (Présidente d'Autisme France), Arnold Munnich (Directeur de l'unité Inserm « Handicaps génétiques de l'enfant », CHU Necker), Catherine Barthélémy (Membre du comité scientifique de l'ARAPI, Professeur de pédopsychiatrie, CHU de Tours), Didier Sicard (Président du CCNE), Christian Bréchot (Directeur général de l'Inserm), Dominique Donnet Kamel (Mission Inserm Associations), Georges Dagher (Département de la recherche clinique et thérapeutique de l'Inserm), Bénédicte de Boischevalier (Chargée de mission auprès du Comité d'éthique de l'Inserm), Jeanne Etiemble (Responsable du service d'Expertise collective de l'Inserm), Anne-Marie Drieux

(Rédactrice d'Inserm Actualités), et tient compte d'un certain nombre des remarques, commentaires ou précisions qui ont été reçues.

VIII. Annexe : Un article synthétique de Bertrand Jordan, membre du Comité d'éthique de l'Inserm, publié en Octobre 2005 sur ce sujet : *Chroniques génomiques : Demandez le test de l'autisme ! Médecine/Sciences* (2005) 21 : 886-887 peut être consulté sur le site : http://www.inserm-actualites.com/fileadmin/user_upload/199/fichiers/Jordan.autisme.pdf