

Bertrand Jordan

Autisme, le gène introuvable

De la science au business

Éditions du Seuil

25, bd Romain-Rolland, Paris XIV^e

Du même auteur

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

Voyage au pays des gènes
Les Belles Lettres, 1995

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

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

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

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

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

Le Clonage : fantasmes et réalité
Milan, 2004

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

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

© Éditions du Seuil, janvier 2012

www.seuil.com

Ce document numérique a été réalisé par [Nord Compo](#)

Table des matières

[Couverture](#)

[Collection](#)

[Copyright](#)

[Dédicace](#)

[Table des matières](#)

[Avant-propos](#)

[1 - Une annonce surprenante](#)

[L'autisme au sens clinique](#)

[Une épidémie d'autisme ?](#)

[Autisme, psychanalyse et physiologie](#)

[Les preuves d'une forte composante génétique](#)

[De la génétique à la compréhension et au traitement ?](#)

[2 - Génétique et psychiatrie, le couple infernal](#)

[Les triomphes de la nouvelle génétique humaine](#)

[L'exemple de la chorée de Huntington](#)

[Ruée sur les maladies psychiatriques](#)

[Un échec retentissant](#)

[La fragilité des localisations](#)

[Des travaux pourtant nécessaires...](#)

[3 - Jugeons sur pièces !](#)

[Le site d'IntegraGen confirme](#)

[Home test... ou home brew ?](#)

[Explication de texte](#)

[D'autres affirmations](#)

[Du danger des « faux positifs »](#)

[Décalage entre médias, publication scientifique et communication de l'entreprise](#)

[4 - Le paysage de l'autisme : les signes et les causes](#)

[Les signes de l'autisme – ou des autismes...](#)

[L'apport de l'imagerie cérébrale](#)

[L'imagerie fonctionnelle, une révolution](#)

[À la recherche des racines de l'autisme](#)

[« Mère frigidaire » et troubles de la relation : l'époque du « tout psychanalytique »](#)

[Vaccination, mercure, gluten : la chasse aux causes environnementales](#)

[La « conspiration » des vaccins](#)

[Le gluten et la caséine : poisons pour le cerveau ?](#)

[La réalité génétique : une influence très forte, mais des gènes insaisissables](#)

[5 - Le paysage de l'autisme : les thérapies](#)

[L'approche psychanalytique](#)

[Le packing, un scandale bien français ?](#)

[Une pilule contre l'autisme](#)

[L'illusion des régimes](#)

[Les thérapies comportementales : une efficacité modérée mais réelle](#)

[Pas de miracle... mais des interventions qui peuvent être utiles](#)

[6 - IntegraGen contre-attaque](#)

[Une critique sévère, une réaction judiciaire](#)

[Un enjeu très lourd](#)

[Cancer et industrie du tabac : un exemple à méditer](#)

[Une campagne médiatique aux échos limités](#)

[Citation à témoin et compte-rendu d'audience](#)

[Un jugement sévère](#)

[7 - Une invitation inattendue](#)

[Le cadre privilégié de la Génopole](#)

[L'industrie de la santé](#)

[La vie chaotique d'une start-up](#)

[Retour à IntegraGen](#)

[IntegraGen et sa technique « maison »](#)

[Objectifs et limites du test mis au point](#)

[Le doute subsiste](#)

[8 - Le deuxième souffle de la génomique](#)

[De nouveaux outils](#)

[La floraison des études d'association « génome entier », les Gwas](#)

[À la recherche de l'héritabilité perdue](#)

[La séquence à la rescousse ?](#)

[L'épigénétique*, pour tout simplifier...](#)

[En somme...](#)

[9 - Les nouveaux gènes de l'autisme](#)

[Retour en 2005](#)

[Balayage du génome : des liaisons confirmées, mais des effets faibles](#)

[Des gènes candidats « suggestifs »](#)

[Les CNV entrent en scène](#)

[L'autisme et les autismes...](#)

[À quoi sert la génétique ?](#)

[Les contributions d'IntegraGen](#)

[Une série d'identifications souvent fragiles](#)

[Des candidats intéressants mais pas vraiment probants sur le plan génétique](#)

[IntegraGen et les autres](#)

[10 - Le marché de l'autisme](#)

[Une demande pressante](#)

[Combien de tests par an ?](#)

[Des brevets pour se protéger](#)

[À la recherche d'une commercialisation effective](#)

[L'apport scientifique d'IntegraGen](#)

[Une communication à géométrie variable](#)

[IntegraGen et Transgenomic](#)

[En cherchant bien...](#)

[Des performances qui restent limitées](#)

[Du bon usage d'un mauvais test](#)

[11 - Retour à IntegraGen](#)

[L'assassin revient toujours...](#)

[Pour commencer, Jorg Hager](#)

[L'autisme n'existe pas – mais les endophénotypes vont permettre d'avancer](#)

[Les aspects éthiques et médiatiques](#)

[IntegraGen, enfin...](#)

[« Coupable mais pas responsable »](#)

[Objectifs et utilité d'un test sur le risque d'autisme](#)

[Des scientifiques très confiants](#)

[Un recul à prendre](#)

12 - Des progrès inutiles ?

Des avancées médicales illusoire

Les tests aussi...

L'histoire d'Oncotype

Les raisons d'une inflation

Comment raison garder

13 - L'autisme est-il soluble dans la génétique ?

Une technologie qui galope, un vivant qui résiste

Après le pain blanc des affections mendéliennes, le pot-au-noir des maladies complexes

L'autisme n'existe pas ???

À quoi sert donc la recherche ?

Et les parents ?

Une indispensable modestie

Bibliographie et webographie

Documentation générale

Sites internet, magazines et revues de vulgarisation

Documentation par chapitres

1. Une annonce surprenante

2. Génétique et psychiatrie, le couple infernal

3. Jugeons sur pièces !

4. Le paysage de l'autisme : les signes et les causes

5. Le paysage de l'autisme : les thérapies

6. IntegraGen contre-attaque

7. Une invitation inattendue

8. Le deuxième souffle de la génomique

[9. Les nouveaux gènes de l'autisme](#)

[10. Le marché de l'autisme](#)

[11. Retour à IntegraGen](#)

[12. Des progrès inutiles ?](#)

[13. L'autisme est-il soluble dans la génétique ?](#)

[Glossaire](#)

Avant-propos

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

L'autisme, quoi que l'on ait pu en dire dans le passé, est indéniablement une maladie organique dans laquelle la mise en place des circuits neuronaux au cours de la vie fœtale est perturbée, et qui présente une composante génétique majeure dont la réalité a été démontrée dès le milieu des années 1980. Dans notre pays (mais c'est une exception au niveau mondial), cette affection reste pourta fréquemment assimilée à une psychose infantile, dont les causes seraient à rechercher dans une relation mère-enfant perturbée, et dont le traitement fait appel à des concepts psychanalytiques. Même si cette conception, quasiment abandonnée à l'étranger, n'est plus vraiment défendue aujourd'hui par la grande majorité du corps médical, elle reste très présente dans l'opinion et dans les structures de soin. Elle entraîne une sous-valorisation des thérapies d'orientation comportementaliste qui, si elles ne font pas de miracles, permettent souvent d'améliorer le pronostic et l'intégration sociale de ces enfants. Ce rejet de méthodes assimilées à un « dressage » ou à un « conditionnement » s'accompagne très logiquement, d'une négation des aspects génétiques du syndrome.

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

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

Si l'on s'intéresse à ces recherches et à la manière dont les avancées sont réalisées dans ce secteur, on s'aperçoit rapidement que le théâtre du jeu n'est pas limité aux laboratoires « académiques », universitaires ou hospitaliers. L'industrie y joue un rôle essentiel, notamment à travers les start up en biotechnologie, petites sociétés innovantes qui se créent pour exploiter une idée, une découverte ou un procédé technique. Ces structures financièrement fragiles mais créatives et dynamiques jouent un rôle essentiel pour aller de la recherche fondamentale à l'application clinique, non sans se fourvoyer parfois dans des impasses techniques ou des tentatives tout à fait discutables sur le plan éthique. Ce livre donne aussi un éclairage sur ce monde bien particulier, à travers l'histoire de la société qui avait publié l'annonce mentionnée au début de cet avant-propos, et au cours de ses interactions de l'auteur avec ses responsables.

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

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

Une annonce surprenante

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

L'autisme au sens clinique

L'autisme est certes un problème grave, tant pour les familles concernées que du point de vue de la société. Au-delà du sens courant du terme, désignant un refus ou une difficulté à communiquer comme lorsqu'on parle d'un « gouvernement autiste », il s'agit d'un syndrome complexe dont les contours ont été précisés au fil des années, depuis que le terme a été introduit par le pédopsychiatre Leo Kanner en 1943. Son tableau clinique est caractérisé par des difficultés à plusieurs niveaux : un trouble du développement de l'interaction sociale réciproque, avec un détachement social marqué et une capacité d'empathie limitée, des réactions émotionnelles aux approches d'autres personnes altérées et marquées par l'évitement, des déficiences de la communication verbale et non verbale et un développement du langage en général très perturbé. Enfin, un répertoire restreint d'intérêts et de comportements allié à une résistance à tout changement et à des manies, des rituels manifestant un besoin exagéré d'ordre (*figure 1*). Le syndrome apparaît dès la toute petite enfance, et l'existence d'anomalies est généralement reconnue par les parents entre 12 et 18 mois : le nourrisson sourit peu, ne réagit guère à la présence des adultes, le petit enfant ne babille pas et n'acquiert pas les premiers éléments de langage. La définition du tableau clinique de l'autisme a fortement évolué au cours des années, on parle en général maintenant des « troubles du spectre autistique » (TSA¹), catégorie qui regroupe l'autisme infantile au sens de Kanner avec plusieurs troubles apparentés, comme le syndrome d'Asperger dans lequel le langage et l'intelligence sont peu atteints, ainsi qu'un « fourmillement tout clinique » appelé « autisme atypique » dans lequel certains des symptômes de l'autisme classique sont absents.

Il s'agit d'une affection très handicapante (la majorité des enfants atteints ne devient jamais véritablement autonome), lourde à porter pour les familles, et dont la prise en charge médicale et sociale

est encore insuffisante. Elle fait l'objet de nombreux traitements de natures très diverses, depuis psychanalyse jusqu'aux compléments alimentaires en passant par l'oxygène à haute pression... Plus sérieusement, différentes méthodes d'inspiration comportementale visent à faciliter les apprentissages de l'enfant. Elles présentent une certaine efficacité et peuvent faciliter l'insertion sociale du patient, surtout si elles sont employées très tôt dans la petite enfance, mais force est de reconnaître qu'il n'existe pas de thérapie à effet réellement curatif.

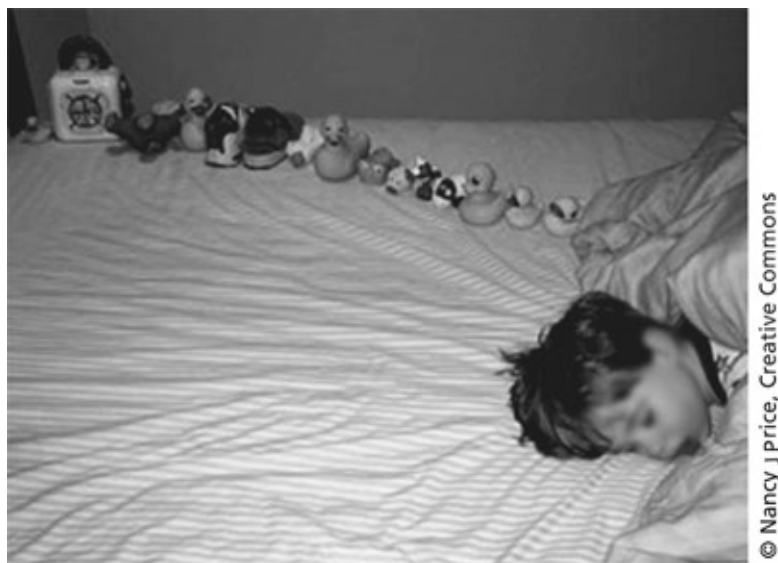


Figure 1. Un enfant autiste a rangé ses jouets de manière très précise avant de s'endormir.

Une épidémie d'autisme ?

La fréquence² de l'autisme est importante, on parle aujourd'hui de 1 enfant sur 150 ou même selon les études les plus récentes, 1 sur 100, avec une atteinte très préférentielle des garçons. Le nombre d'enfants reconnus autistes a fortement augmenté depuis les années 1990, il a été multiplié par vingt (*figure 2*), au point que certains parlent d'une « épidémie d'autisme ». Cette épidémie est-elle réelle, ou provient-elle de l'élargissement des critères de diagnostic ? Nous avons vu que l'on regroupe aujourd'hui sous le terme d'autisme plusieurs affections apparentées ; par ailleurs on est sûrement plus attentif à ce type de problème qu'il y a vingt ou trente ans. Il est donc certain qu'une partie au moins de l'augmentation est liée à une définition plus large du syndrome et à une prise de conscience des parents comme du corps médical. Mais, à critères égaux, y a-t-il ou non un réel accroissement de l'incidence* ? La question n'est pas tranchée, et fait l'objet de nombreux débats. Au niveau des cliniciens et des épidémiologistes, l'opinion majoritaire – mais non unanime – incrimine l'élargissement du diagnostic et les facteurs sociaux [1.1, 1.2, 1.3]³. Une étude récente, rapportée dans la revue *The Lancet* [1.4] en octobre 2010, décrit des « poches » (*clusters*) d'autisme au sein d'une agglomération de Los Angeles, montrant une fréquence quatre fois plus élevée dans une zone de quelques kilomètres carrés autour du quartier d'Hollywood, attribuée par les auteurs à la structure sociologique particulière de cette zone qui induirait un surdiagnostic. D'un autre côté, les structures de soin, les associations de parents et les médias, eux, penchent vers l'existence d'une véritable épidémie – et mettent souvent en avant pour l'expliquer des éléments de l'environnement, allant de

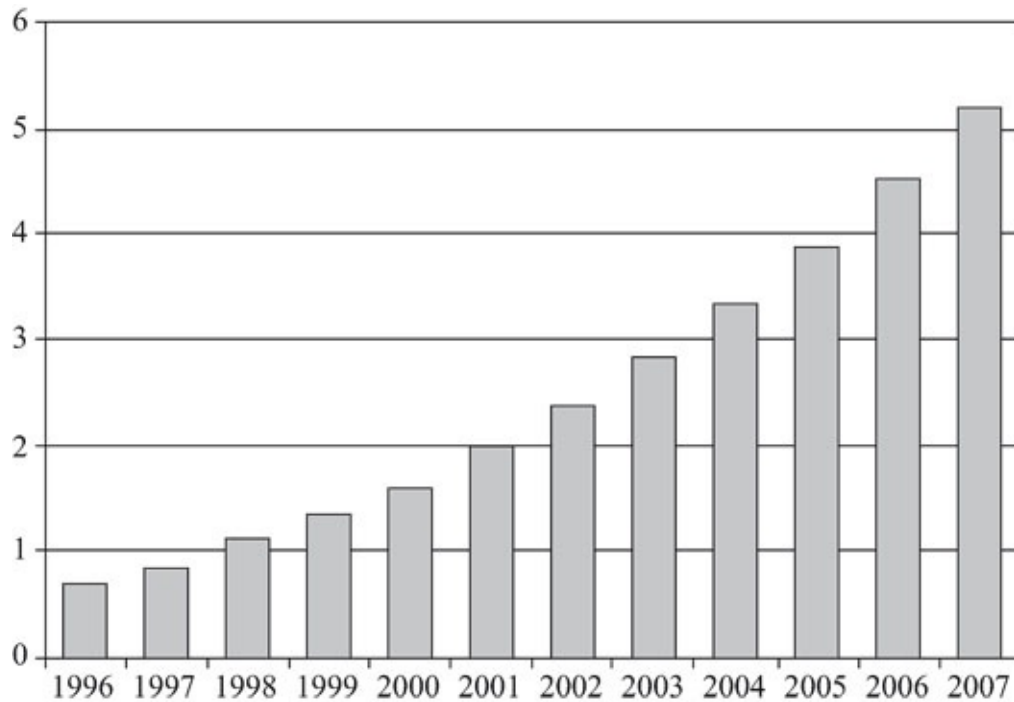


Figure 2. Fréquence (prévalence) de l'autisme aux États-Unis entre 1996 et 2007. On voit qu'en dix ans on passe de 0,5 pour 1 000 à un peu plus de 5 pour 1 000 (1 enfant sur 200) en 2007. Selon certaines études, le chiffre pour 2009 serait de 1 sur 100. Notons qu'il s'agit de la fréquence des TS (Troubles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

Autisme, psychanalyse et physiologie

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

Les preuves d'une forte composante génétique

Le rôle de l'hérédité dans l'autisme est maintenant établi. Dans les années 1970, le scepticisme était de mise quant à une influence génétique – comme en témoigne encore en 1976 le titre d'un article scientifique : « Les composantes génétiques, si elles existent, de l'autisme infantile et de la schizophrénie » [1.7], – mais celle-ci est aujourd'hui clairement prouvée et généralement acceptée, sauf parfois en France. La démonstration repose principalement sur l'étude de vrais et faux jumeaux, une véritable expérience de la nature qui permet de distinguer l'influence de l'hérédité et celle de l'environnement ; les premiers résultats, parus dès 1977, ont été largement confirmés ensuite [1.8, 1.9, 1.10]. Il s'agit en fait de mesurer la « concordance » dans des couples de jumeaux, c'est-à-dire la fréquence avec laquelle le deuxième jumeau est atteint si le premier est diagnostiqué en tant qu'autiste. On sait depuis longtemps qu'il existe une composante familiale pour ce syndrome : si un enfant est affecté, la probabilité pour que l'un de ses frères ou sœurs le soit également est de 10 % environ, alors que la fréquence dans la population est inférieure à 1 %. Mais ce n'est pas probant en ce qui concerne l'hérédité : cela pourrait simplement manifester un environnement familial délétère partagé par les membres de la fratrie. La comparaison réellement éclairante est celle qui confronte vrais et faux jumeaux. Pour les vrais jumeaux, issus d'un embryon unique qui s'est divisé en deux très précocement, et qui ont donc exactement le même jeu de gènes⁴, la concordance oscille entre 60 % et 90 % selon les études, elle est donc très forte. Par contre, elle n'est que de 10 % à 20 % pour les faux jumeaux, qui proviennent de la fécondation simultanée de deux ovules par deux spermatozoïdes, et ne sont donc ni plus ni moins apparentés (au sens génétique) que deux membres quelconques de la fratrie. La figure 3 montre une partie des résultats d'une étude publiée en 1985, qui a confirmé la première publication de 1977 : sur les 40 paires de jumeaux étudiés, la concordance est de 96 % pour les vrais jumeaux (22 paires concordantes sur 23) et de 24 % pour les faux (4 sur 17). Ces résultats ont depuis été renforcés, notamment, en 2006, par une investigation de grande ampleur portant sur plusieurs milliers de couples de jumeaux [1.11], même si des données toutes récentes (et encore à confirmer) les modulent dans le sens d'un effet de l'environnement fœtal [1.12, 1.13, 1.14].

Le point important ici n'est pas tant la valeur absolue de la concordance que la différence entre les vrais et faux jumeaux. On peut légitimement considérer que chaque membre d'un couple de jumeaux, qu'ils soient vrais ou faux, a été soumis au même environnement maternel et familial. L'écart que l'on constate pour la concordance doit alors, pour l'essentiel, être attribué au fait que les vrais jumeaux portent des gènes identiques : si seul l'environnement intervenait, les faux jumeaux devraient être aussi concordants que les vrais. Si l'on voulait traduire cela par un chiffre, on pourrait dire que l'influence génétique rend compte d'au moins la moitié (50 %) du risque d'autisme. Attention : cela ne signifie pas que le vrai jumeau était forcément *destiné* à être (ou devenir) autiste comme son frère. La concordance élevée indique seulement que s'il est placé dans les mêmes conditions que son jumeau, il a de fortes chances d'évoluer de la même manière. En d'autres termes, cette forte influence génétique n'élimine pas totalement le rôle de l'environnement, et, placé dans un autre milieu, le même enfant pourrait avoir un risque plus faible d'évolution néfaste. Là aussi, on dispose en principe d'une expérience de la nature, celle des vrais jumeaux séparés à la naissance et élevés dans des familles différentes... mais ces cas sont très rares, parfois sujets à caution (séparation incomplète, ou familles très similaires), et les données statistiques sont trop limitées pour en tirer des conclusions solides.

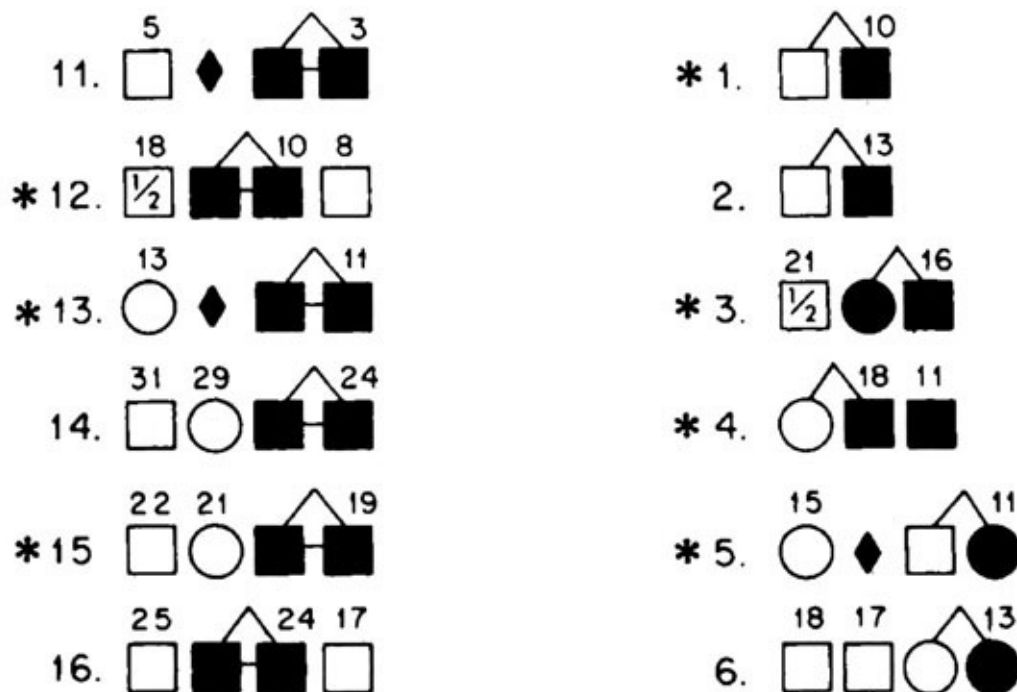


Figure 3. Quelques couples de vrais et faux jumeaux (extrait partiel de la figure 1 de l'article de Ritvo et coll., en 1985, l'une des premières études confirmant la concordance entre vrais jumeaux [1.9]). Les carrés correspondent à des garçons, les ronds à des filles, les losanges à des grossesses non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

De la génétique à la compréhension et au traitement ?

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

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

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

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

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

Génétique et psychiatrie, le couple infernal

La génétique médicale, qui se consacre à l'élucidation des causes des maladies héréditaires, a fait d'immenses progrès au cours des deux ou trois dernières décennies. Elle a réussi, dans de nombreux cas, à identifier le gène qui, lorsqu'il est défectueux, provoque l'apparition d'une telle affection. Cela a permis de mieux comprendre l'étiologie* de ces maladies et leur mécanisme, et a rendu possible le développement du diagnostic prénatal ou préimplantatoire, permettant ainsi d'éviter la naissance d'enfants très gravement atteints. Dans quelques cas, on a pu aboutir à la mise au point de thérapies efficaces – même si la thérapie génique, dont on attendait beaucoup, s'est jusqu'ici révélée très difficile à mettre en œuvre.

Les triomphes de la nouvelle génétique humaine

Au début des années 1970, les gènes, jusque-là entités abstraites et pratiquement impossibles à étudier, sont brusquement devenus accessibles à l'expérimentation. Grâce aux techniques du génie génétique*, qui ont donné un nouvel élan à la biologie moléculaire, on a pu découper un ADN complexe en des milliers de petits fragments, transférer ces derniers dans des bactéries, puis multiplier une bactérie donnée pour obtenir en quantité mesurable le fragment qu'elle contient (ce qu'on a appelé à l'époque « cloner un gène », et qui n'a rien à voir avec le clonage de Dolly). Dès lors, il devenait possible d'étudier en détail chacun de ces gènes et même de déterminer la suite exacte, la séquence* des bases* T, A, G, C qui les constituent. Malgré sa complexité (trois milliards de bases, au lieu de quelques millions pour les bactéries), l'ADN humain, dont l'ensemble constitue notre génome*, n'est pas resté à l'écart de cette révolution : l'étude des maladies héréditaires a changé de nature et de vitesse, parallèlement aux avancées dans la connaissance de notre patrimoine génétique. Pour une affection organique dont le caractère héréditaire était clairement établi, comme la myopathie dite de Duchenne, il devenait possible – certes au prix de travaux ardues – de remonter jusqu'au gène en cause, celui dont l'altération entraîne la maladie. Sans rentrer dans les détails d'un procédé complexe, laborieux et qui occupait alors une équipe de recherche durant plusieurs années, l'étude d'une telle affection passait par deux étapes principales. Tout d'abord, la localisation, une investigation génétique menée sur des familles de malades et aboutissant à situer approximativement la région chromosomique dans laquelle devait se trouver le gène en cause : dans le cas cité, la bande p21 sur le chromosome* X¹. En deuxième lieu venait alors l'identification proprement dite, l'isolement effectif de ce gène. Ces deux étapes mettaient en jeu des approches bien différentes. La localisation reposait sur une analyse statistique de la cotransmission* de la maladie avec des marqueurs génétiques dont l'ensemble formait la carte génétique* humaine, alors très imparfaite.

Cette étape aléatoire et aux résultats souvent remis en question par la suite, n'en était pas moins indispensable pour définir la zone à étudier en détail afin d'y trouver le gène recherché. L'identification supposait, elle, une étude moléculaire minutieuse des dizaines ou centaines de gènes présents dans l'intervalle précédemment désigné, afin de repérer lequel était systématiquement altéré chez les malades – et donc vraisemblablement responsable de l'affection. Ce travail était, lui aussi, long et laborieux, mais ses conclusions étaient plus solides et quasiment toujours confirmées par les travaux ultérieurs.

Ce procédé, baptisé « génétique inverse » ou, plus tard, « clonage positionnel », a permis la découverte des gènes impliqués dans de nombreuses maladies héréditaires. Je citerai, outre la myopathie de Duchenne, plusieurs autres myopathies d'origine génétique, ainsi que la mucoviscidose, une maladie grave et relativement fréquente qui entraîne notamment un blocage pulmonaire, le rétinoblastome, un cancer héréditaire de la rétine, la chorée de Huntington, une cruelle affection neurologique qui apparaît à l'âge adulte, ou encore le syndrome de Werner, une forme de vieillissement précoce... À ce jour, la liste des affections héréditaires pour lesquelles le gène en cause a été identifié comporte plus de trois mille items ; la plupart d'entre elles sont heureusement très rares. Elles ont en commun d'être mendéliennes* (ou monogéniques), c'est-à-dire que la transmission observée dans les familles obéit clairement aux lois de Mendel, indiquant que la maladie est directement liée au défaut d'un seul gène, toujours le même. La figure 4 schématise les trois types de transmission possibles selon que l'effet du gène est dominant* ou récessif* et qu'il est porté par un chromosome autosomique* (désignation collective des chromosomes 1 à 22), ou par le chromosome X. Pour d'autres affections, diabète, hypertension, Alzheimer, l'influence génétique existe, mais plusieurs gènes différents sont en cause. L'impact de chacun d'eux est faible et, de plus, l'environnement joue lui aussi un grand rôle. De ce fait, l'étude génétique est beaucoup plus difficile ; elle n'a progressé qu'à très récemment pour certains types de diabète, ou pour les formes précoces de la maladie d'Alzheimer. Les premières décennies de la nouvelle génétique médicale ont donc été dominées par l'analyse d'affections mendéliennes, ce qui a conduit à généraliser abusivement ce modèle simple, parfois à l'appliquer hors de son contexte, comme si toutes les maladies à influence génétique étaient mendéliennes.

Les trois schémas d'hérédité d'une maladie génétique mendélienne (D'après la National Library of Medicine). Dans les schémas, le carré blanc représente un gène défectueux, les individus affectés sont figurés en gris clair et les porteurs sont mi-clair, mi-foncé.

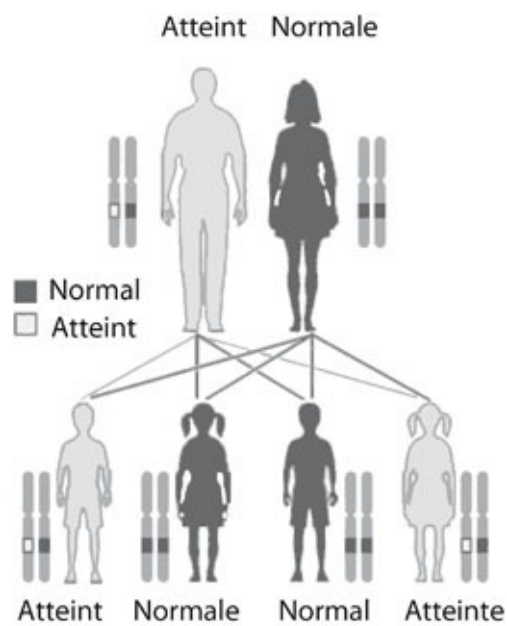


Figure 4a. **Autosomique dominante** : un seul gène défectueux suffit à provoquer la maladie, un enfant sur deux en moyenne (quel que soit son sexe) est atteint. C'est le cas de la chorée de Huntington.

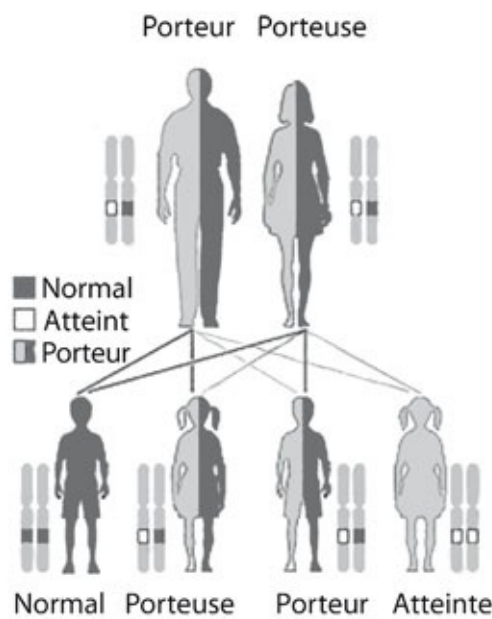


Figure 4b. **Autosomique récessive** : il faut deux gènes défectueux pour que la maladie manifeste. Les deux parents sont porteurs mais indemnes ; selon les chromosomes hérités, les enfants (quel que soit leur sexe) peuvent être soit normaux (deux gènes normaux), soit porteurs (un normal, un défectueux), soit affectés (deux gènes défectueux), 1 enfant sur 4 en moyenne. C'est le cas de la mucoviscidose.

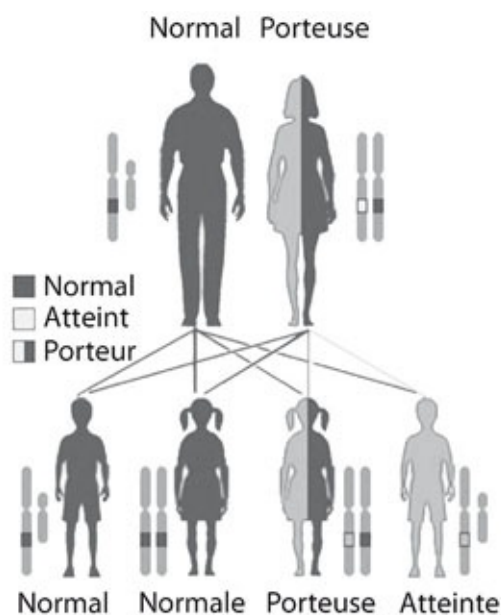


Figure 4c. **Récessive liée à l’X** : le gène défectueux est porté par l’un des chromosomes X de mère (qui est indemne grâce au gène normal présent sur son autre chromosome X). Selon le chromosome X dont elles héritent de leur mère, les filles peuvent être normales ou porteuses, quant aux garçons ils sont soit normaux soit atteints (1 garçon sur 2 en moyenne). C’est le cas de la myopathie de Duchenne.

L’exemple de la chorée de Huntington

La chorée de Huntington (on dit aujourd’hui « maladie de Huntington ») a été un succès éclatant de la génétique inverse. C’est une gravissime atteinte neurologique (la « danse de saint Guy » de nos ancêtres), qui débute autour de la quarantaine par des mouvements incontrôlés puis évolue en quelques années vers la démence et la mort. Sa transmission des parents aux enfants obéit au schéma « autosomique dominant » (*figure 4a*) : *autosomique* parce que la transmission n’est pas liée au sexe, ce qui élimine l’implication des chromosomes sexuels X et Y et indique que le gène en cause doit être présent sur un autosome. *Dominant* car la moitié (en moyenne) des enfants d’un couple dont un membre est atteint vont à leur tour développer la maladie. Cela indique qu’il suffit d’un seul exemplaire du gène défectueux pour causer l’affection, au contraire de maladies « autosomiques récessives » comme la mucoviscidose, qui apparaît chez un quart (en moyenne) des enfants de deux parents porteurs mais indemnes (*figure 4b*). La localisation du gène en cause dans la chorée de Huntington, réalisée dès 1983, fut une des premières victoires des généticiens moléculaires ; son isolement effectif devait prendre dix ans de travail acharné mais aboutit, en 1993, à l’identification précise du défaut génétique et, aujourd’hui, à un début de compréhension du mécanisme responsable de la dégénérescence nerveuse qui caractérise cette affection. La chorée de Huntington obéit en tout point au schéma d’une maladie mendélienne : le gène en cause, situé à l’extrémité du chromosome 4, est le même chez tous les malades ; l’altération observée, qui consiste en la répétition d’un motif de trois bases, CAG, dans l’ADN au début du gène, détermine l’apparition de la maladie qui est d’autant plus précoce que cette répétition est plus longue. Il y a donc là un déterminisme génétique absolu.

toute personne porteuse de cette altération subira cette atroce maladie, et tout enfant d'un couple dont l'un des partenaires est atteint court un risque de 50 % de l'être lui aussi. Cette terrible incertitude peut être levée par une simple analyse d'ADN – dont on devine aisément qu'elle pose de graves problèmes éthiques.

Ruée sur les maladies psychiatriques

L'éclatante réussite enregistrée pour cette affection neurologique devait durablement impressionner les esprits et susciter, dès le début des années 1980, une multitude d'études ciblées sur les maladies psychiatriques. En effet, et comme pour l'autisme, des indications solides montrent que l'hérédité joue un rôle important dans la schizophrénie ou la psychose maniaco-dépressive. Elles proviennent d'études sur des groupes particuliers (comme la population Amish en Pennsylvanie qui descend d'un très petit groupe de fondateurs au XVIII^e siècle), ou de statistiques portant sur des couples de vrais et faux jumeaux : pour la psychose maniaco-dépressive, la concordance entre vrais jumeaux est d'environ 50 %, c'est-à-dire que le jumeau d'un malade est atteint lui aussi une fois sur deux, alors que s'il s'agit de faux jumeaux, ce chiffre n'est que de 10 %, proche de celui qu'on observe pour deux membres quelconques d'une même fratrie. Certaines de ces études, par le passé, étaient contestables ou même franchement frauduleuses, mais les travaux récents, plus rigoureux, confirment la réalité d'une influence génétique, laquelle se combine, bien sûr, avec les effets de l'histoire personnelle et de l'environnement.

Un échec retentissant

La psychose maniaco-dépressive, que l'on appelle plutôt aujourd'hui « trouble bipolaire », est caractérisée par la fluctuation anormale de l'humeur, qui oscille entre des phases d'excitation marquée (manie) et de mélancolie profonde (dépression), entrecoupées de périodes de stabilité. Identifiée de longue date et déjà décrite dans l'Antiquité, sa cause est inconnue et les moyens thérapeutiques (essentiellement médicamenteux) assez limités. À partir du moment où une composante héréditaire était clairement démontrée, l'approche génétique devenait tentante, et l'on pouvait espérer renouveler le succès enregistré pour la chorée de Huntington. Les travaux furent donc engagés avec les outils déjà classiques de la génétique inverse, et l'analyse de familles comportant un nombre élevé de personnes atteintes fut effectuée afin de localiser un éventuel gène de vulnérabilité dont la localisation qui serait le prélude à son identification effective. Mais il devait rapidement s'avérer que les résultats obtenus par différents groupes de chercheurs étaient contradictoires, alors même qu'ils avaient fait l'objet de publications dans les meilleures revues scientifiques. Ils concluaient en effet à la présence du gène recherché tantôt sur le chromosome X, tantôt sur le 11, le 5, le 21, le 12, le 18. Même lorsqu'un chromosome identique était désigné par des études indépendantes, les régions ne coïncidaient pas (*figure 5*).

**Localisations chromosomiques repérées par analyse de liaison
pour les gènes de la psychose maniaco-dépressive**

Location	Lod Score	Year
Xq28	—	1969
	13,4	1972-80
	2,1	1977
	1,5	1984
	7,5	1987
11p15	4,9	1987
Xq27	3,1	1987
	3,9	1992
	2,2	1993
Xq24-26	3,6	1995
5q35	1,4	1993
21q22	3,4	1994
12q23	2,1	1994
18p	—	1994
18q	1,7-3,1	1995
16p13	2,7	1995
18q	—	1996
4p16	4,8	1996
6p24, 13q13, 15q11	2,5, 1,4, 1,1	1996

Figure 5. Résumé des différentes localisations annoncées pour le(s) gène(s) de la psychose maniaco-dépressive.

État des lieux en 1996 ; les régions chromosomiques annoncées sont indiquées dans la colonne de gauche (p = bras court, q = bras long), le *lod score* donne la validité statistique du résultat (en principe un *lod score* égal ou supérieur à 3 est très probant), la date de publication est donnée dans la dernière colonne. On voit que malgré des *lod score* très convaincants, les résultats paraissent contradictoires. Extrait adapté de la mise au point « A manic-depressive history » parue dans la revue *Nature Genetics* en 1996 [2.4].

Il est d'ailleurs significatif d'observer le changement de ton dans les articles scientifiques au fil des années : de l'affirmation sans ambages en 1987, avec « Une liaison génétique entre des marqueurs du chromosome X et la psychose maniaco-dépressive », on arrive, en 1994, à une hypothèse prudente « Un possible locus* de vulnérabilité dans la bande q22.3 du chromosome 21 » [2.1, 2.2, 2.3].

- [read Strings Attached: Untangling the Ethics of Incentives](#)
- [download online Ice Dogs](#)
- [download Wicked Plants: The Weed That Killed Lincoln's Mother and Other Botanical Atrocities here](#)
- [Warchild \(Star Trek: Deep Space Nine, Book 7\) here](#)

- <http://berttrotman.com/library/Claude-Vivier--A-Composer-s-Life--Eastman-Studies-in-Music--Volume-109-.pdf>
- <http://musor.ruspb.info/?library/Sovereignty--Interpretations.pdf>
- <http://cambridgebrass.com/?freebooks/Final-Solutions--Human-Nature--Capitalism-and-Genocide.pdf>
- <http://www.netc-bd.com/ebooks/Warchild--Star-Trek--Deep-Space-Nine--Book-7-.pdf>