

À propos du diagnostic génétique de l'autisme

La Forteresse Éclatée avait rapporté, il y a un peu plus d'un an, les problèmes éthiques posés par l'annonce dans les médias de la disponibilité en 2006 d'un test génétique de diagnostic de l'autisme par la société française de biotechnologie IntegraGen. Cette annonce était basée sur une publication scientifique des chercheurs de cette société qui suggérait qu'un gène (PRKCB1) pût être impliqué dans l'étiologie de l'autisme et sur l'analyse des variations de quatre gènes dont la nature, 18 mois après l'annonce, n'a toujours pas été révélée. Le projet d'avis qui vient d'être émis par le comité d'éthique de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) relance le débat sur l'utilité des tests génétiques dans le cadre des maladies génétiques et tout particulièrement dans le cas de l'autisme. Ce projet répond à une saisine de la direction de la recherche clinique et thérapeutique de l'INSERM et de l'Association pour la recherche sur l'autisme et la prévention des inadaptations (ARAPI) concernant l'annonce de la commercialisation prochaine d'un test génétique de diagnostic précoce de l'autisme.

Nous avons été sollicités pour donner notre avis sur ce projet. En tant qu'association, notre objectif est d'informer les parents sur l'intérêt d'un test génétique de prédisposition à l'autisme, compte tenu de nos connaissances actuelles. Nous sommes conscients que les parents attendent avec impatience un test fiable susceptible de les rassurer, en particulier lors de la naissance de nouveaux enfants.

Pour une meilleure compréhension du problème posé, nous devons en préalable faire quelques remarques et rappels sur l'autisme et sur les tests génétiques des maladies ou handicaps. Le diagnostic de l'autisme repose sur l'identification et la détermination clinique des altérations sociales, communicatives et comportementales. Les méthodes diagnostiques se sont considérablement améliorées au cours des années et ont conduit à une meilleure fiabilité. Néanmoins, les problèmes majeurs rencontrés dans l'autisme sont l'absence pour l'instant d'un moyen fiable d'un diagnostic précoce (si possible dans les 2 à 3 premières années de la vie) et la mise en place de programmes d'accompagnement éducatif et thérapeutiques adaptés pour les enfants et les adultes atteints. En effet, il

est bien connu que plus le diagnostic est précoce et plus le pronostic est favorable. Il est clair que la découverte d'un test fiable pour le diagnostic précoce de l'autisme serait d'un grand secours et constitue un enjeu majeur.

C'est pourquoi, une voie importante des recherches actuellement menées est consacrée à la nature génétique de l'autisme non seulement pour comprendre ce handicap mais également pour tenter de mettre en place un diagnostic précoce. Les premiers gènes découverts de prédisposition à l'autisme sont en fait des gènes localisés sur le chromosome sexuel X et responsables d'autres maladies comme le syndrome de Rett (gène MECP2) ou le syndrome de l'X fragile (gène FMR1). Les malades atteints de ces syndromes peuvent en effet présenter des caractères autistiques. L'étude de remaniements sur le chromosome X a également permis de mettre en évidence des mutations dans les gènes de neuroligines (NLG3 et NLG4). Les neuroligines sont impliquées dans les mécanismes de formation et/ou de maturation des synapses dans le système nerveux central. Tout dernièrement, une publication de chercheurs américains fait état d'une modification (polymorphisme) dans un gène dénommé MET qui est impliqué dans le développement du cerveau. Tous ces gènes sont associés à l'autisme, mais ne causent pas forcément ce terrible handicap. Ainsi, par exemple, le variant génétique observé dans le gène MET augmente d'un facteur 2,5 le risque d'avoir un enfant autiste.

Les études génétiques récentes portant sur un grand nombre de familles atteintes d'autisme ont conduit à l'identification de régions chromosomiques susceptibles de contenir des gènes de prédisposition à ce handicap, en particulier, sur les chromosomes 2, 7 et 15. Néanmoins ces régions sont en général riches en gènes. De plus, le manque de reproductibilité de la plupart de ces données témoigne du caractère préliminaire de ces résultats et devrait inciter à la prudence. Il est maintenant admis que le syndrome autistique résulte du dysfonctionnement (perte d'activité ou, au contraire, sur activité) de plusieurs gènes (au moins une vingtaine) qui peuvent conduire à un phénotype identique ou différent. Le phénotype est défini comme l'aspect observable de l'individu qui est conditionné par son génotype et/ou le

milieu environnant. Il est également clair que les gènes impliqués peuvent varier d'une famille à l'autre. Il est donc difficile et probablement illusoire pour l'instant de vouloir mettre sur le marché un test de diagnostic de l'autisme. En revanche, la recherche dans la fratrie d'une altération génétique identifiée chez un enfant autiste peut constituer une aide au conseil génétique. Malheureusement, ces analyses sont coûteuses et financièrement peu rentables. Ces travaux sont à leurs débuts et leur essor constitue une perspective importante. Ils devraient guider les recherches futures pour de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques.

Devant ces évidences, il convient de s'interroger sur l'utilité de tests génétiques de diagnostic précoce de maladies ou de handicaps. Dans le cas de maladies monogéniques, c'est-à-dire qui ne mettent en jeu qu'un seul gène, comme la mucoviscidose, la drépanocytose ou les myopathies, la transmission du gène muté par l'un ou les deux parents est en général suffisante pour la survenue de la maladie. Heureusement, ces maladies sont rares et des tests génétiques de diagnostic ou de dépistage dans les familles à risque ont été développés et se sont révélés très utiles. En revanche, la situation est totalement différente dans le cas de maladies complexes comme le diabète ou l'autisme qui mettent en jeu de nombreux gènes et des facteurs de l'environnement. Ici, le test génétique ne prédit pas l'avenir de la personne mais simplement une probabilité plus ou moins importante de survenue de la maladie.

Dans ces conditions, peut-on croire que l'analyse des variations de 4 gènes, comme l'a annoncé sur son site internet la société IntegraGen, suffirait, à elle seule, à poser le diagnostic d'autisme ? Le projet d'avis du comité d'éthique de l'INSERM pose la question et répond négativement. Il nous dit que « 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 risques 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 ». L'analyse scientifique des données fournies fait apparaître que 90 % des enfants qui auraient un test IntegraGen positif ne développeraient jamais le handicap (il s'agit de faux positifs). Ainsi ces faux positifs pourraient conduire à la mise en place d'une intervention préventive bien que la vaste majorité des enfants ne développera jamais le handicap. Le traitement préventif pourrait aussi avoir des effets secondaires indésirables comme des réactions de stigmatisation et même d'exclusion de la société. *On peut ainsi affirmer qu'un facteur de risque pour un handicap n'est pas le handicap.* En revanche, il est fort probable que certains enfants dont le test est négatif pourraient être atteints d'autisme en raison de la très grande hétérogénéité génétique (nombreux gènes mis en jeu) du syndrome autistique (il s'agit dans ce cas de faux négatifs). Il convient donc de s'interroger sur l'utilité de ce test.

Il faut aussi rappeler que cette annonce a été faite, mis à part le gène PRKCB1, en dehors de toute publication scientifique et médicale permettant une évaluation

critique et une validation par la communauté scientifique de ces résultats. Devant un problème scientifique le chercheur 1) émet une hypothèse, 2) met en place l'expérimentation permettant de confirmer ou infirmer l'hypothèse et 3) publie ses résultats dans une revue scientifique faisant appel à 2 ou 3 experts internationaux aptes à juger le travail avant sa diffusion dans la communauté scientifique. Ce travail doit pouvoir être reproduit (validation) dans d'autres études et peut éventuellement se concrétiser par la mise au point d'un test diagnostic ou de dépistage.

L'annonce au mois de juin 2005 d'un test génétique de diagnostic précoce de l'autisme, plusieurs mois avant sa faisabilité et toujours à notre connaissance en phase d'évaluation clinique, est prématurée et contraire à toute déontologie médicale et scientifique. De plus, il convient de remarquer qu'il s'agit d'un test génétique de prédisposition à l'autisme et non d'un test de diagnostic de ce handicap. La prédisposition est définie comme une probabilité supérieure de développer une maladie par rapport aux individus de la population générale. Ceci est d'autant plus grave et préjudiciable pour les familles que cette annonce concerne une maladie pour l'instant incurable et qui est la cause de grandes souffrances pour les personnes autistes. Dans le cas de publications d'informations dénuées de fondement scientifique ou à visées commerciales, le projet d'avis de l'INSERM préconise que des instances de cet Institut, comme le Groupe de réflexion avec les associations de malades (GRAM), la mission INSERM Association et le conseil scientifique pourraient, en liaison avec le comité d'éthique, assurer une information fiable des associations de malades et de personnes handicapées. Une autre proposition du comité d'éthique de l'INSERM est d'élaborer des chartes éthiques de communication dans le cadre de collaborations entre institutions de recherche d'intérêt public et entreprises privées à but lucratif tout particulièrement quand ces collaborations portent sur l'étude de maladies ou de handicaps graves.

En conclusion, l'association Pro Aid Autisme s'associe pleinement aux conclusions très réservées du projet d'avis du comité d'éthique de l'INSERM. Notre association sera toujours prête à promouvoir et défendre un test génétique de prédisposition à l'autisme dès lors que les bases et les preuves scientifiques de son efficacité auront été démontrées. Le projet d'avis fait également remarquer que si une recherche fondamentale de qualité dans les domaines physiopathologiques et du diagnostic doit être soutenue et renforcée il faut aussi développer, promouvoir et mettre en place les méthodes d'accompagnement éducatif, psychologique et de prise en charge thérapeutique des enfants et des adultes atteints d'autisme qui font toujours défaut dans notre pays.

Michel FAVRE

Vice-président de Pro Aid Autisme
Directeur de recherche INSERM