

#7. La recherche médicale et la participation des communautés de patients

L'exemple de la recherche cérébrale sur la génétique de l'autisme



Interview croisée de Thomas Bourgeron

Thomas Bourgeron est Professeur à l'Université de Paris en génétique humaine et chercheur à l'Institut Pasteur sur les questions liées à l'autisme.



Richard Delorme

Richard Delorme est chef du service de pédopsychiatrie de l'Hôpital Robert Debré



Anna Maruani

Médecin et praticien hospitalier.

Ensemble, ils coordonnent un projet de recherche participative au sein du Centre d'Excellence InovAND.

Propos recueillis par Noémie Galvez, responsable du programme Solidarités Territoriales chez RESOLIS

THOMAS BOURGERON

Pouvez-vous vous présenter et situer vos recherches actuelles dans votre parcours ?

Thomas Bourgeron : Je suis professeur à l'Université de Paris en génétique humaine et cela fait plus de vingt ans que je travaille à l'Institut Pasteur où j'ai monté un groupe de recherche en 2003, sur la base de mes premiers résultats qui concernaient l'identification des premiers gènes impliqués dans l'autisme, et montraient que les synapses y jouaient un rôle majeur. Ces premiers résultats étaient essentiels car ils mettaient en évidence des causes génétiques, alors qu'auparavant le comportement des parents vis-à-vis de leur enfant était le plus souvent incriminé, ce qui avait pour effet de les culpabiliser, surtout les mères.

15 ans plus tard, nous avons identifié plus de 100 gènes impliqués dans l'autisme de façon certaine, et 400 probable. Nous parvenons à faire des

diagnostics génétiques de l'autisme dans 10 à 20% des cas. Pour les 80% restants chez qui on ne trouve pas de code génétique connu, cela ne signifie pas que la cause n'est pas génétique mais que l'architecture génétique est compliquée. Il y a des formes d'autisme où un seul gène cause l'autisme et d'autres formes polygéniques. Certaines se traduisent par des problèmes d'interactions sociales, d'autres par ce qu'on appelle des intérêts restreints/répétés/répétitifs : des mouvements en battements ou des gestes répétés, ou encore une passion pour des sujets très spécifiques. On parle aujourd'hui souvent d'autismes, au pluriel et d'« autism + », parce que l'autisme est souvent associé à autre chose, par exemple une déficience intellectuelle (dans 30% des cas), des crises d'épilepsie, des troubles de sommeil...

Nous devons maintenant travailler avec des groupes de patients plus homogènes pour chercher des traitements qui les aident. Avec Richard

Delorme, directeur du centre de pédopsychiatrie à Robert Debré, nous travaillons par exemple à la mise en place d'un essai clinique avec des enfants dont un gène particulier lié au langage, Shank3, impliqué dans certaines formes d'autisme, certaines sévères avec déficience intellectuelle et d'autres légères sans atteinte cognitive, a muté. Mais nous en sommes vraiment au début.

Quelle place prend la recherche participative dans vos travaux ?

Thomas Bourgeron : Beaucoup trop peu. On a besoin des personnes autistes et de leurs apparentés pour connaître les vrais problèmes qu'ils rencontrent au quotidien. Par exemple l'hyper ou hyposensibilité, les troubles du sommeil... font partie des plus grands problèmes vécus par les patients et leur famille, mais ils sont moins étudiés que les aspects liés aux interactions sociales, à la communication, etc.



Une photographie de l'exposition « Autismes, Regards » à la Maison des Métallos en 2015, réalisée en partenariat avec l'hôpital Robert Debré, l'École des Gobelins et l'Institut Pasteur © Clémentine Passet

J'avais identifié des taux de mélatonine très bas chez les autistes (hormone qui permet de savoir si on est le jour ou la nuit) et on avait constaté qu'il y avait des problèmes de sommeil chez des enfants. Mais les chercheurs qui travaillent sur la question du sommeil considéraient qu'il n'y avait pas de problèmes de sommeil en soi chez ces patients, mais qu'il s'agissait d'une conséquence de leur autisme. On ne prend pas en compte les aspects moteurs, sensoriels, somatiques, qui sont pourtant des problèmes importants pour les personnes avec autisme. La recherche participative peut orienter la recherche vers les problèmes concrets auxquels les familles sont confrontées.

Le deuxième point essentiel dans la recherche participative est le suivi des patients. Très peu est fait aujourd'hui, mais lors de la prise en charge des enfants autistes il va être important,

dans les années qui viennent, qu'on puisse suivre les progrès ou les détériorations le plus tôt possible.

Un exemple concret de recherche participative médicale dans le domaine du développement cérébral, c'est ce qui va être mis en place avec RESOLIS autour du Centre d'Excellence Innovant de Richard Delorme à l'hôpital Robert Debré. Il serait vraiment intéressant de voir aussi ce qui peut être fait avec Philippe Ravaud, qui est directeur du centre d'épidémiologie clinique de l'Hôtel-Dieu de Paris et qui coordonne le projet de recherche participative Compare (*voir encadré page suivante*). Il y a une vraie demande et une vraie envie pour faire plus de recherche participative, mais il y a peu de financements et des freins (difficultés d'organisations, questions légales, encadrement de l'utilisation des données...). Mais ce type de

démarches présente un réel intérêt pour se rapprocher des patients, qui plébiscitent des angles d'approches auxquels nous n'avions pas pensé.

RICHARD DELORME ET ANNA MARUANI

Vous coordonnez le Centre d'Excellence InovAND de l'Hôpital Robert Debré à Paris. Pourriez-vous nous dire quelques mots de son approche participative ?

Richard Delorme : En fait, on parle d'un constat finalement assez ancien : il y a un bipartisme assez fort entre les patients et les familles d'un côté, et les médecins et encore plus les chercheurs de l'autre. On impose aux familles et aux patients une certaine passivité dans leur parcours de soin, et on les exclue de la recherche. ...

Le dynamisme de la recherche s'en ressent : les acteurs du soin sont éloignés de la recherche et les familles en comprennent mal les enjeux. Il s'agit d'une caractéristique plus particulièrement française : aux États-Unis, un certain nombre d'associations se sont fédérées et des familles ont embauché du personnel pour créer une dynamique de recherche. Le projet AGRE (Autism Genom Research Exchange), lancé il y a une vingtaine d'années à l'initiative de familles, a permis l'essor de la recherche sur la génétique de l'autisme. M. Simons, toujours aux États-Unis, a également créé une grande biobanque avec d'autres familles et a financé de la recherche. Ce sont des particuliers qui ont permis de collecter des données génétiques et des résultats d'essais cliniques, auprès des familles et des patients. Ces deux projets, AGRE (plus ancien) et Simons Simplex Collection (plus récent), ont été les moteurs de la recherche internationale et de l'évolution des connaissances de la génétique de l'autisme. Et ils partent véritablement d'une question principale qui est celle des familles plutôt que celle des soignants : comment comprendre la maladie de notre enfant ? M. Simons a un enfant malade et AGRE est un regroupement de familles un peu désespérées qui veulent comprendre la maladie de leur enfant.

Il y a néanmoins de plus en plus d'initiatives en France, qui ne viennent pas nécessairement des familles mais plutôt des chercheurs. Ils comprennent la nécessité non seulement de travailler davantage ensemble mais aussi de rendre la recherche plus participative. Le Centre d'Excellence InoVAND initié à l'hôpital Robert Debré en est un exemple : il s'agit de regrouper des professionnels, dont des cliniciens comme Anna et moi, ou des chercheurs, comme Thomas Bourgeron, et les familles, pour faire entrer en résonance les problématiques des patients, celles des chercheurs, celles des cliniciens et celles des familles. On a essayé de développer des dispositifs pour que lorsque les familles viennent, elles deviennent directement des

acteurs du soin et des acteurs de la recherche.

En 2013, quand je suis arrivé comme chef de service, nous avons commencé par un projet sur le thème des familles comme actrices de la recherche. L'idée était vraiment de casser l'idée que la psychiatrie est quelque chose à part, de montrer que les familles de patients rencontraient des problèmes similaires à ceux des familles d'autres malades, de les mettre au coeur du dispositif. Une exposition photographique a été montée en partenariat avec l'École des Gobelins et une école de design. Elle a été montrée à la Maison des Métallos dans le 11^e arrondissement et a participé à la Biennale de Venise. C'était une première pierre, un symbole. Nous nous sommes ensuite professionnalisés, en concevant des outils pour extraire des données cliniques, faire de l'imagerie cérébrale... Il y a un engagement réciproque entre les chercheurs, qui apportent leurs compétences scientifiques, et les familles qui participent. Il est nécessaire qu'elles aient envie de le faire, et le fasse spontanément, parce que, pour nos besoins de recherche, nous devons récolter les données relatives non pas à quelques-unes d'entre elles, mais à plusieurs milliers. La dynamique n'est pas la même et les médecins et les chercheurs doivent l'accepter : faire des familles des acteurs de la recherche ne permet plus de rester à distance des familles et impose de partager leurs préoccupations, et de répondre à leurs interrogations pour les associer aux soins en tant qu'acteurs – de manière complémentaire et différente du corps médical. C'est cet état d'esprit qui nous a fait créer un site internet, dès le début du confinement, pour transmettre toutes les stratégies thérapeutiques non médicamenteuses que nous connaissions aux familles et aux différents professionnels actifs en dehors de l'hôpital. Cela nous a valu un certain succès auprès des familles avec plus de 600 000 visites sur le site. Nous allons maintenant commencer une seconde phase de ce projet avec des publications à destina-

tion des familles : avec ces nouvelles connaissances, elles pourront venir avec de nouvelles questions qui nous permettront de mieux orienter nos recherches.

La particularité d'InoVAND est aussi que le centre se situe dans un territoire de santé très dynamique, ce qui signifie que c'est un territoire où il y a gens plus malades qu'ailleurs, plus de précarité sociale, plus de gens au chômage, etc. Un objectif du centre est donc de montrer l'importance de ce territoire pour la recherche médicale et son dynamisme. Un autre effort est de réunir autour des familles davantage de compétences : non seulement des métiers de la santé mentale, mais aussi des spécialistes du développement cérébral de l'enfant. Nous devons mettre autour de la table la neurobiologie, la génétique clinique, la néonatalogie... On a envie de développer la pluridisciplinarité autour de l'enfant, au service des familles et des patients, pour permettre des expertises communes.

Ce qui me tient à coeur, c'est de faire comprendre qu'il existe une vraie nécessité de mieux investir le territoire nord-est de Paris. RESOLIS, qui participe avec nous au projet InoVAND, va réaliser le diagnostic social du territoire, comprendre comment il interagit avec le centre d'excellence, quels en sont les acteurs du soin, donner aux pouvoirs publics une meilleure représentation de ce qu'est le développement cérébral et la question de l'autisme dans ce territoire. Aujourd'hui, tous les projets de recherche cérébrale sont localisés dans l'ultra-centre parisien, tandis que les populations ne peuvent plus s'y déplacer et que presque personne ne naît plus là-bas.

Anna Maruani : Rendre les familles actrices de la recherche et des soins, c'est enfin en finir avec la double peine, qui est encore trop souvent de mise en pédopsychiatrie ou en maladie cérébrale : non seulement on a un enfant malade mais en plus on a un enfant qui socialement est stigmatisé. C'est

un lourd fardeau pour les parents. Ils sont regardés bizarrement par l'école et par les différents services auxquels ils s'adressent, et livrent souvent un combat permanent. Les familles ont très fréquemment le sentiment d'être à l'origine de la maladie de leur enfant ;

il y a un volet un peu mystique sur la causalité des maladies cérébrales de l'enfant. Lorsqu'elles viennent nous voir, les familles sont étonnées par la sympathie avec laquelle on les reçoit ; elles sont donc surprises quand on leur dit qu'elles sont actrices de la

recherche et de la connaissance, comme nous. Donner cette impression de disponibilité et les mettre en capacité d'assurer ce rôle n'est pas si simple. D'autant plus, qu'en leur donnant un droit, ça devient un devoir.

L'évolution de la recherche médicale du fait du développement de la recherche participative : comment implique-t-on les citoyens et patients ?

En quoi consiste la participation des patients et citoyens dans la recherche médicale ? Elle va de la simple implication dans le recueil de données à la mobilisation de l'intelligence collective - malades, professionnels de santé et chercheurs - dans la génération de nouvelles idées de recherche, l'évaluation de ces idées, la résolution de problèmes complexes, la création de produits intellectuels en mobilisant des contributions individuelles ou collectives...

Les citoyens sont par exemple de plus en plus invités à contribuer individuellement à travers des **tâches répétitives, du recueil de données** (par ex. le projet citoyen belge Curieuze Neuzen, 2000 volontaires ont fixé à leur fenêtre pendant 4 semaines des échantillonneurs passifs de NO₂ pour dresser une carte de la pollution atmosphérique à Anvers) ou des **jeux en ligne** (par ex. Malariaspot, jeu en ligne pour améliorer les diagnostics dans la paludisme, testé dans 95 pays avec 12 000 parties, 270 000 clics sur les images testées). Ils peuvent aussi être impliqués dans l'identification d'idées à **travers des challenges** (par ex. le Dream Challenge lancé dans 10 pays de l'Afrique Subsaharienne sur la question de la réduction des risques d'infection

au VIH des femmes), ce qui insuffle des approches créatives et génère des solutions parfois innovantes, ou dans l'analyse d'images avec des tutoriels, ce qui permet de combiner l'opinion des experts avec le consensus de l'observation des bénévoles.

Ils peuvent aussi être mobilisés aux côtés des professionnels de santé et des chercheurs pour des problèmes plus complexes, en créant des **écosystèmes de résolution de problème**, en réel (comme le projet de Centre d'Excellence Innovant de l'Hôpital Robert Debré, voir *interview de Richard Delorme et Anna Maruani ci-contre*) ou en virtuel (comme dans le projet Compare coordonné par Philippe Ravaud, via l'utilisation d'une plateforme en ligne de crowdsourcing permettant le recueil d'avis de médecins et de malades dans la mise en place d'un essai clinique et la prise en compte de ces avis dans l'élaboration du protocole).

Zoom sur la communauté Compare, coordonnée par Philippe Ravaud

En France, Philippe Ravaud, le directeur du centre d'épidémiologie clinique de l'Hôtel-Dieu de Paris, coordonne le projet de recherche participative Compare,

communauté de patients qui désirent accélérer la recherche sur les maladies chroniques. Recrutés par les communautés de patients et par les sites de prise de rendez-vous en ligne et réseaux sociaux qui les incitent à intégrer cette communauté, les 18 000 malades chroniques participants acceptent de rentrer des données sur une plateforme en ligne, qui seront enrichies avec d'autres données comme celles de l'assurance maladie et les bases de données (comme l'entrepôt de données de l'Assistance publique) pour alimenter les recherches de centaines de chercheurs impliqués dans Compare. Les patients sont impliqués dans la gouvernance de Compare, à toutes les étapes de la recherche : ils inspirent les questions de recherche, choisissent les projets de recherche, contribuent à l'analyse des données et au recrutement des participants (rôle d'ambassadeurs) et ils aident au financement de la recherche. 45% des participants à Compare veulent faire plus que simplement répondre à des questionnaires. Pour inspirer les questions de recherche, des questionnaires avec des questions ouvertes sont utilisés pour collecter les idées, les patients peuvent aussi être impliqués dans l'extraction des idées (crowdsourcing)...etc.