

**Prof. Marie Schaer**

Campus Biotech  
9, ch des Mines  
1202 Genève

Fondation Pôle Autisme  
2, Place du Cirque  
1204 Genève

Genève, le 18 avril 2023

**Objet :** résumé des avancées permises grâce à vos dons dans le cadre de l'initiative *Alexis for Autism*

Chers généreux donateurs,

Voilà maintenant près de 5 ans que vous nous avez fait confiance à l'occasion de l'événement caritatif organisé par Alexis lors du tournoi au golf de Cologny le 27 juin 2018, dans le but de lever des fonds pour la recherche dans le domaine de l'autisme.

Par ce courrier, je souhaite vous remercier encore une fois de votre soutien, et partager avec vous quelques-unes des avancées significatives qui ont été permises grâce à votre générosité. Grâce à vos dons, qui ont atteint à ce jour un total de 397'499CHF, nous avons pu développer de nombreux projets dans le domaine de l'intervention précoce en autisme, une cause qui est chère à Alexis. Nous sommes extrêmement reconnaissants de l'investissement d'Alexis et de sa famille, qui ont mis tant d'énergie et de cœur dans cette magnifique initiative. Nous vous sommes aussi infiniment reconnaissants pour vos généreuses contributions, qui ont eu un impact majeur sur le développement de nos recherches ces dernières années. Nos travaux de recherche visent à mieux comprendre comment soutenir le développement de jeunes enfants qui ont des difficultés de développement associées à l'autisme. Au cours de la dernière décennie, plusieurs groupes à travers le monde ont montré que les enfants autistes qui présentent un retard de développement qui peuvent avoir accès à une intervention comportementale intensive basée sur le jeu avant l'âge de 3 ans progressent de manière substantielle. Les fonds que vous nous avez généreusement alloués dans le contexte de l'initiative *Alexis for Autism* nous permettent de poursuivre le développement de nos recherches pour mieux comprendre quels sont les facteurs qui déterminent l'évolution future de jeunes enfants autistes. Cette lettre a pour but de vous détailler les projets qui ont pu être menés grâce à vos dons. Par ailleurs, la confiance que vous nous avez faite nous a aussi permis de sécuriser de nouveaux fonds de recherche, que ce soit auprès du Fonds National de la Recherche Suisse, de la Fondation Privée des HUG ou encore la Commission Européenne. Vos dons ont donc eu un impact considérable sur le développement de notre recherche, avec l'espoir de trouver des pistes concrètes pour comprendre comment améliorer la qualité de vie de nombreuses familles qui ont un enfant qui présente des difficultés de développement associées à l'autisme.

Depuis 2012, nous nous intéressons au développement de jeunes enfants autistes. Actuellement, lorsque des parents reçoivent un diagnostic d'autisme pour leur jeune enfant, il est impossible de prédire l'évolution future de leur enfant. A l'image d'Alexis, qui a bénéficié d'un soutien sans faille de sa famille, certains enfants autistes vont s'épanouir sur le plan personnel et académique. D'autres garderont malheureusement plus de difficultés, et une minorité non négligeable continuera à présenter des difficultés substantielles à communiquer et une autonomie très limitée à l'âge adulte. A ce jour, la seule intervention dont on sait qu'elle peut influencer la trajectoire de développement d'un jeune enfant avec autisme est une intervention comportementale spécifique, qui vise à soutenir le développement des compétences de communication de l'enfant par le jeu. Malgré les résultats très bénéfiques de ces approches, leur efficacité reste très variable d'un enfant à l'autre. Or nous savons encore peu quels sont les mécanismes par lesquels ces interventions sont efficaces, ce qui nous empêche actuellement d'orienter chaque famille vers une approche qui serait la plus bénéfique pour leur enfant.

C'est pour pouvoir un jour mieux soutenir ces parents et leur enfant que nous cherchons à mieux comprendre les facteurs qui permettent aux enfants autistes de développer leurs potentiel. Pour ce faire, nous constituons une cohorte longitudinale, c'est-à-dire que nous suivons de très près le développement d'un grand nombre d'enfants. Tous les enfants autistes bénéficient d'une intervention thérapeutique, dont la nature dépend de ce que les parents souhaitent pour leur enfant et de la disponibilité de ces thérapies. Une caractéristique unique de notre cohorte est que près de la moitié des enfants que nous suivons bénéficient d'une intervention comportementale très intensive (15-20h/semaine), selon le modèle de Denver. Il y a en effet maintenant 12 ans que nos centres à Genève ont commencé à utiliser cette technique venue des Etats-Unis. Au vu des résultats impressionnants obtenus, la Fondation Pôle Autisme a depuis créé un des plus grands centre d'intervention précoce d'Europe<sup>1</sup>. Notre projet de recherche a la chance de pouvoir s'adosser à ces centres et nous proposons aux familles qui suivent ce programme unique d'intervention précoce, ainsi qu'aux familles dont l'enfant suit des programmes moins intensifs, des évaluations rigoureuses à intervalles réguliers. Ces évaluations comprennent notamment des évaluations psychologiques et développementales, la récolte de données génétiques, ainsi que des examens d'imagerie cérébrale (électro-encéphalographie et imagerie par résonance magnétique). Nous nous sommes aussi spécialisés dans l'utilisation de la technique d'eye-tracking (oculométrie en français), qui mesure ce qui attire le regard d'une personne sur un écran, permettant d'une certaine manière de voir le monde à travers les yeux de l'enfant, qu'il soit autiste ou avec un développement typique. A ce jour, nous suivons 483 enfants, pour un total de 1781 visites collectées à ce jour. Chaque visite correspond à une évaluation qui peut représenter jusqu'à 4 rendez-vous d'une demi-journée pour chaque enfant. Les visites sont espacées de 6 mois pendant les deux premières années qui suivent le diagnostic, puis tous les deux ans par la suite. Chaque année, nous incluons de nouveau enfants dans cette cohorte, et continuons à suivre ceux qui ont déjà été inclus. Ainsi, cette cohorte grandit en taille, mais aussi en nombre d'années de suivi pour les enfants que nous avons rencontrés il y a quelques années. L'autisme étant un trouble très hétérogène, avec une grande diversité de fonctionnement entre les personnes diagnostiquées, la taille de la cohorte est en effet un élément primordial pour s'assurer de mettre en évidence des effets significatif. La richesse des informations collectées et l'accès à une méthode révolutionnaire d'intervention précoce font de notre cohorte une cohorte unique au monde pour comprendre les mécanismes par lesquels l'intervention précoce soutient le développement de ces jeunes enfants. Nous sommes absolument convaincus que cette approche, qui combine une cohorte de grande taille, un large empan de suivi longitudinal et une caractérisation détaillée de nombreux paramètres est une stratégie optimale qui nous permettra un jour de comprendre les facteurs qui déterminent le pronostic de chaque enfant autiste. Les raisons pour lesquelles notre cohorte est si unique sont que,

---

<sup>1</sup> <http://www.pole-autisme.ch/fr/activites-intervention-precoce-cipa>

d'une part peu de groupes de recherche combinent des expertises dans des domaines si différents que la recherche clinique, l'imagerie cérébrale et l'eye-tracking, et d'autre part qu'il s'agit d'un effort de longue haleine, coûteux en terme de ressources pour collecter toutes ces informations pour chaque enfant au cours du temps. Dans notre équipe de recherche, nous avons en tout temps et depuis des années 3 assistants de recherche qui consacrent un temps plein à rencontrer les familles et évaluer les enfants, en plus de 3 à 5 doctorants qui soutiennent aussi continuellement cet effort à temps partiel en parallèle de leur travail de thèse. Depuis sa création, cette cohorte a été largement soutenue par le Fonds National Suisse de la Recherche, et cela représente un investissement très important. Nous sommes donc très reconnaissants d'avoir pu investir une partie de vos généreux dons pour récolter ces précieuses données. Concrètement, environ 150'000CHF de vos dons ont été consacré à soutenir d'une partie (40%) du salaire d'un assistant de recherche pendant 4 ans. Ceci correspond à la collecte des données pour environ 40 enfants suivis 5 fois pendant les deux ans complets du programme d'intervention précoce, contribuant aux avancées présentées ci-dessous.

Au cours des dernières années, nous avons analysé ces données de diverses manières, et nous continuons nos efforts en développant des outils plus précis et en augmentant la taille de l'échantillon pour obtenir des résultats plus pertinents. A ce jour, nous avons pu identifier que les enfants qui recevaient une intervention comportementale précoce spécifique développaient leur compétences de manière substantielle, puisqu'ils gagnaient en moyenne 20 points de QI pendant la durée de l'intervention, permettant à la majorité d'entre eux d'intégrer une scolarité ordinaire (Godel et al., *Frontiers in Psychiatry*, 2022<sup>2</sup>). Ces résultats sont évidemment très encourageants. Cependant nous avons noté une très grande variabilité dans la réponse à l'intervention. Certains enfants présentent des progrès spectaculaires (avec un gain moyen de 35 points de QI, allant même jusqu'à 65 points pour ceux qui montraient le plus de progrès). A l'autre extrême, une minorité (environ 20%) des enfants font des progrès plus modestes dans leur autonomie et leur capacités de communication, qui ne se traduisent pas par des améliorations sur le plan des compétences cognitives. Pour orienter les parents vers les thérapies les plus efficaces pour leur enfant, il serait évidemment très utile de savoir quel est le profil des enfants qui répondent de manière optimale à cette intervention spécifique, mais nous n'avons malheureusement pas trouvé à ce jour d'indice simple qui pourrait discriminer ces enfants sur la base des évaluations typiquement effectuées lors d'un bilan diagnostique en autisme. Dans un autre article que nous avons publié récemment (Latrèche et al., *Biomedicines* 2021<sup>3</sup>), nous sommes allés au-delà des outils cliniques standards et avons identifié que l'eye-tracking pourrait être un moyen relativement simple de déterminer quels sont les enfants qui répondent le plus favorablement à l'intervention précoce comportementale intensive. En effet, lorsqu'on présente à tous les enfants une vidéo d'une femme qui semble s'adresser à eux pendant une trentaine de secondes, ceux qui s'intéressent le plus à regarder son visage sont aussi ceux qui répondront le mieux à l'intervention précoce selon le modèle de Denver, alors que ceux qui regardent moins son visage font des progrès beaucoup plus modestes même si ils reçoivent une intervention précoce intensive, et ceux qui regardent beaucoup son visage mais ne reçoivent pas l'intervention intensive spécifique font aussi des progrès plus modestes. Ces résultats amènent des preuves tangibles qu'il est important de développer une médecine personnalisée dans le domaine de l'autisme, afin de pouvoir proposer à chaque enfant l'intervention qui lui permettra de faire le plus de progrès. Par ailleurs, ces résultats démontrent l'importance de la manière dont l'enfant explore visuellement une scène sociale pour prédire son évolution, et pourraient aussi représenter une piste prometteuse pour développer de nouvelles interventions thérapeutiques ciblées. Dans ce sens, nous sommes en train d'explorer si une remédiation guidée par l'eye-tracking pourrait représenter une intervention prometteuse pour les enfants qui ont plus de difficultés à orienter leur attention

---

<sup>2</sup> Texte complet disponible ici : <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.835580>

<sup>3</sup> Texte complet disponible ici : <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080942>

vers les informations les plus pertinentes pour la compréhension de la scène sociale. Nous avons donc développé un paradigme tout à fait novateur, que nous sommes actuellement en train de tester par une étude randomisée contrôlée<sup>4</sup>.

Toujours dans le but de comprendre les mécanismes associés à l'efficacité de l'intervention thérapeutique, un autre aspect de notre recherche s'intéresse aux facteurs génétiques qui pourraient jouer un rôle dans la réponse au traitement. Vos dons nous ont permis d'avancer significativement dans cette direction, notamment en permettant de financer directement les analyses génétiques de 50 enfants inclus dans notre cohorte (pour un budget d'environ 1'000CHF par enfant pour un séquençage génétique complet). Nous avons prévu de séquencer encore au moins 50 enfants de plus pour atteindre une taille d'échantillon suffisante. En effet, nos analyses préliminaires utilisant un score de risque polygénique ont montré des tendances prometteuses, mais à ce stade cet échantillon ne nous a malheureusement pas permis de mettre en évidence des polymorphismes génétiques suffisamment forts pour prédire l'évolution future des enfants et/ou leur réponse à l'intervention précoce. Nous sommes actuellement dans l'attente que l'ensemble des 50 enfants restants aient terminé leur deux ans complets d'intervention pour pouvoir refaire ces analyses avec une taille d'échantillon plus importante. Aussi, toujours dans le but d'augmenter notre puissance statistique pour identifier si des facteurs génétiques contribuent significativement à l'évolution des jeunes enfants autistes, nous nous sommes aussi rapprochés d'un groupe allemand qui a collecté des informations similaires. Les données préliminaires obtenues grâce au soutien de vos dons nous ont permis d'obtenir un soutien financier de la Commission Européenne pour effectuer des analyses groupées, à la recherche des facteurs génétiques qui influencent de manière significative l'évolution des jeunes enfants autistes. Ce projet est actuellement en cours<sup>5</sup>. Finalement, nous avons toujours eu à cœur de pouvoir analyser si l'intervention précoce intensive modifie durablement l'expression génétique des enfants qui en bénéficient, par des facteurs épigénétiques. L'analyse précise des facteurs épigénétiques nécessite cependant de prendre en compte les facteurs génétiques, afin de viser les gènes les plus pertinents et de modéliser statistiquement les interactions entre polymorphisme génétique et influence épigénétiques. Dans un souci de ne pas gaspiller vos précieux dons en ciblant des gènes qui ne seraient pas les plus opportuns et/ou en analysant un échantillon de taille trop petite, il est important que nous puissions d'abord avoir une représentation plus claire des influences génétiques significatives, afin de mieux définir les cibles exacts de nos analyses épigénétiques. Nous réservons donc ces analyses pour un deuxième temps. Les analyses de puissance nous confirment qu'un échantillon de 100 enfants serait suffisant pour les analyses épigénétiques. Nous avons donc réservé un montant de 150'000CHF pour ces analyses, qui seront effectuées dès que nous aurons la certitude qu'elles ont de bonnes chances d'aboutir à des résultats utiles.

Finalement, nous souhaitons mentionner ici une dernière ligne de recherche qui nous paraît particulièrement prometteuse. Comme vous l'avez compris, l'intervention précoce représente une opportunité irremplaçable de soutenir le développement d'un jeune enfant autiste. Dans nos recherches, nous cherchons à comprendre par quels mécanismes ces interventions fonctionnent, et pour quels enfants elles sont le plus utiles. Au-delà des caractéristiques de l'enfant ou de sa famille, qui pourraient expliquer une réponse différentes à l'intervention, le facteur qui affecte le plus significativement l'efficacité de l'intervention est la précocité de son début. Ainsi, on sait qu'une intervention débutée à l'âge de 2 ans apportera des bénéfices nettement plus importants que si elle est débutée à 4 ans chez le même enfant. Or, pour accéder si tôt à une intervention, il faut que le diagnostic puisse être posé chez des enfants très jeunes, ce qui n'est pas aisé car de nombreux professionnels qui côtoient ces familles régulièrement (pédiatres, médecins de premier recours, éducateurs et

---

<sup>4</sup> <https://www.kofam.ch/en/snctp-portal/searching-for-a-clinical-trial/study/59747>

<sup>5</sup> <https://www.r2d2-mh.eu>

accompagnants de la petite enfance...) ne se sentent pas légitimes de dépister les troubles du spectre de l'autisme chez un enfant de moins de 3 ans. Il est donc primordial de pouvoir développer des meilleurs outils de dépistage, qui soient fiables, et puissent être utilisés à grande échelle pour orienter les très jeunes enfants chez qui un trouble du développement est suspecté vers des spécialistes. Malgré l'existence de questionnaires de dépistage déjà validés depuis de nombreuses années, un nombre encore trop important d'enfants avec des difficultés de développement associées à l'autisme n'est pas identifié assez précocement, et ce souvent malgré les inquiétudes de leurs parents. Afin de pouvoir proposer une alternative à ces questionnaires de dépistage, nous nous sommes intéressés au potentiel de nouvelles technologies pour identifier des comportements associés à l'autisme chez ces jeunes enfants, sur la base d'analyse automatisée de vidéos de leur comportement. Nous nous sommes inspirés de notre expérience de cliniciens, qui analyse le langage corporel des enfants qui n'ont pas encore développé de langage pour déterminer la présence de l'autisme. Un enfant avec un développement typique coordonne en effet l'utilisation de son regard et de ses gestes pour communiquer des demandes ou partager ses intérêts. Il utilise par ailleurs fréquemment des gestes communicatifs comme le pointage, le fait de montrer, ou encore des gestes conventionnels comme le fait d'applaudir. Au contraire, un enfant autiste a plus de difficultés à coordonner le regard et les gestes de manière subtile, et a tendance à utiliser moins de gestes communicatifs. Dans le but d'obtenir une méthode automatisée de dépistage de l'autisme chez les jeunes enfants, nous avons utilisé des techniques de computer vision (vision assistée par ordinateur) pour extraire les éléments les plus pertinents d'une vidéo, puis nous avons entraîné une intelligence artificielle pour reconnaître les signes associés à l'autisme sur la base de ces vidéos anonymisées. Dans un article publié dans la revue Scientific Reports (Kojovic et al., 2021<sup>6</sup>), nous avons démontré que cette technique est très prometteuse pour identifier l'autisme précocement et de manière totalement automatisée, avec une précision de plus de 80%. Cette publication a reçu une attention importante dans la presse<sup>7</sup>, et nous poursuivons nos travaux pour développer des méthodes plus fines pour mesurer les comportements associés à l'autisme, grâce à des subsides du Fonds National de la Recherche Suisse et à des subsides de la Fondation Privée des HUG. Ceci permettra à terme de proposer un dépistage plus précoce, ce qui permettra à de nombreux enfants d'avoir accès à une intervention qui changera leur avenir. Nous sommes aussi convaincus que ces analyses automatisées ont le potentiel d'affiner notre compréhension de l'hétérogénéité dans le spectre de l'autisme, en caractérisant de manière plus fine la granularité des signes associés à l'autisme, d'une manière qui n'est pas capturée par les outils cliniques classiques qui fournissent des informations qui restent assez grossières sur le profil de l'enfant. Alexis s'est montré très intéressé par le potentiel de ces nouvelles approches, et a souhaité que les fonds qui ont été versés depuis décembre 2021 (soit au total un montant de 50'500CHF) et les éventuels dons futurs, soient utilisés pour développer cette ligne de recherche. Grâce à ces dons, nous avons notamment investi dans l'acquisition de matériel à la pointe de la technologie pour les enregistrements vidéos, et nous travaillons aussi sur la possibilité d'extraire des informations pertinentes sur la base des enregistrements de la voix des enfants afin de compléter les informations obtenues par l'image vidéo. Nous sommes convaincus que ces nouvelles technologies vont permettre de nombreuses avancées dans le domaine, et sommes extrêmement reconnaissants à Alexis de nous soutenir dans ces nouveaux développements de notre ligne de recherche.

Nous espérons que ces quelques pages ont pu vous donner un aperçu des avancées significatives qui ont été permises par vos dons au cours des 5 dernières années. Même si les années ont passé, notre reconnaissance est toujours aussi importante, envers Alexis et sa famille et envers vous. Si vous avez choisi de soutenir la recherche dans le domaine de

---

<sup>6</sup> Texte complet disponible ici : <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94378-z>

<sup>7</sup> Notamment, avec un reportage au 19h30 (<http://avisdexperts.ch/videos/view/13581>) et à l'émission CQFD (<http://avisdexperts.ch/videos/view/13555>)

l'intervention précoce en autisme, c'est probablement que vous croyez fermement à la possibilité de changer l'avenir des enfants et des familles pour lesquelles les difficultés de développement associées à l'autisme représentent un obstacle. Nous espérons que vous serez aussi satisfaits que nous de l'avancée des projets que vous avez contribué à soutenir, qui sont porteurs d'espoirs pour tant de familles.

Avec nos sincères remerciements et nos chaleureuses salutations,



Prof. Marie Schaer, au nom de toute l'équipe de recherche

