

## Traduction en Français par ChatGPT 5.2 à partir d'une partie de l'article de T Bourgeron et la Section 8. Foire aux questions

<https://www.medrxiv.org/.../2025.11.24.25340858v2.full.pdf>

<https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2025/11/29/2025.11.24.25340858/DC1/embed/media-1.pdf?download=true>

### 1. Qu'est-ce que les gènes et comment peuvent-ils influencer le développement d'une personne ?

Les gènes sont constitués d'ADN et contiennent l'information nécessaire pour construire et maintenir notre organisme, y compris notre cerveau. Tout le monde possède des variants génétiques, et la plupart ont des effets très faibles sur le développement d'une personne. Le nombre moyen de différences génétiques entre deux individus non apparentés est estimé à environ 3,7 à 4 millions. Rapporté à la taille du génome humain, cela correspond en moyenne à 1 variant pour 1 000 nucléotides. Un nucléotide est l'unité de base de l'ADN qui code des protéines dans le corps humain ; les variants peuvent influencer la structure des protéines codées et/ou modifier leur fonctionnement. Ces variants peuvent être neutres et n'avoir aucune conséquence sur le phénotype (ce que l'on observe). Certains auront des effets très faibles, d'autres des effets importants. Par exemple, un variant génétique qui perturbe totalement la fonction d'une protéine — aussi appelé variant à perte de fonction (*loss of function*, LoF) — et qui est important pour le développement du cerveau peut influencer le développement d'une personne. Si un variant a un effet fonctionnel sur des traits comme l'apprentissage, l'interaction sociale ou le comportement, cela ne signifie pas que l'effet est nécessairement négatif pour le développement de la personne.

### 2. Si l'autisme est largement génétique, pourquoi ne se transmet-il pas toujours clairement dans les familles ?

Cette question illustre la complexité de la génétique. Il existe deux raisons principales :

- **Variants de novo** : Parfois, un variant génétique apparaît chez un individu et n'est apparemment pas hérité de ses parents. Les études génétiques sont généralement réalisées à partir d'ADN isolé d'un échantillon de sang ou de salive des participants. Il arrive qu'un variant soit observé dans le génome de l'enfant mais pas chez ses parents. Ces variants de novo peuvent soit provenir des cellules germinales des parents (principalement du côté paternel), soit apparaître lors des toutes premières divisions de l'œuf ; dans ce cas, presque tout l'organisme de l'individu portera ce variant de novo. Si le variant apparaît à un stade plus tardif du développement, seuls certains organes porteront ce variant. On dit alors que la personne est mosaïque pour ce variant (certaines cellules ont la mutation, d'autres non).
- **Combinaison de facteurs génétiques et environnementaux** : Dans la plupart des cas, l'autisme n'est pas le résultat d'un seul variant génétique, mais d'une combinaison de nombreux variants génétiques communs, qui ont individuellement un effet minime. Une personne peut hériter de ses parents un ensemble particulier de ces variations qui, une fois combinées, contribuent à des traits autistiques. C'est pourquoi le schéma familial n'est pas toujours évident. Une autre possibilité est que deux individus ayant des profils génétiques similaires évoluent dans des environnements différents, ce qui conduit à des traits autistiques ou à des besoins de soutien différents.

### **3. Que mesure une imagerie cérébrale (comme une IRM) ? En quoi est-elle différente d'un EEG ?**

L'IRM (imagerie par résonance magnétique) ressemble à une photographie 3D très détaillée de la structure du cerveau. Elle montre la taille, la forme et l'épaisseur de différentes régions cérébrales.

L'EEG (électroencéphalographie) ressemble davantage à un enregistrement de l'activité du cerveau. Il mesure les faibles signaux électriques que les cellules cérébrales utilisent pour communiquer entre elles en temps réel. On peut considérer l'IRM comme une carte de la géographie du cerveau, et l'EEG comme l'écoute de sa conversation en direct.

### **4. Que veut-on dire quand on parle de différences dans le cerveau autistique ?**

Certaines caractéristiques cérébrales peuvent différer chez les personnes autistes par rapport aux personnes non autistes. Cela s'accorde avec la perspective de la neurodiversité, selon laquelle l'autisme est une variation naturelle du cerveau — ce n'est pas un défaut, mais une différence. Ces différences peuvent s'accompagner à la fois de défis et de forces. L'objectif de cette recherche est de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau afin de proposer de meilleures options de soutien aux personnes autistes qui en ont besoin.

### **5. Comment savoir si un changement génétique ou une différence cérébrale est lié(e) à l'autisme, et non simplement à une variation naturelle ?**

Tous les variants sont considérés comme naturels : ce sont des variations génétiques qui ont produit des différences entre les personnes. Les scientifiques étudient de grands groupes de personnes autistes et les comparent à des groupes de personnes non autistes. Si un changement génétique spécifique ou une caractéristique cérébrale apparaît significativement plus souvent dans le groupe autiste, cela suggère une corrélation. Cependant, une corrélation significative entre un variant génétique et l'autisme ne constitue pas une preuve formelle que ce variant contribue à l'autisme. Cette différence entre corrélation et causalité est abordée dans la FAQ n°7.

Il est important de noter qu'il existe une grande variabilité au sein de l'autisme : les caractéristiques et les traits diffèrent d'une personne autiste à l'autre. C'est pourquoi la constitution de sous-groupes est importante, tout en considérant chacun comme unique.

### **6. Quel est le lien entre les variants génétiques, le cerveau et le comportement ? Est-il direct ?**

Le lien est complexe et ressemble à une chaîne d'événements au sein de l'organisme :

a. Les produits des gènes (ARN et protéines) servent à produire des cellules. Ces cellules vont ensuite se diviser, se différencier, migrer et établir des connexions au cours du développement. Certains gènes associés à l'autisme jouent un rôle clé dans ces processus, et un variant génétique affectant leur fonction peut influencer la probabilité d'un développement autistique.

b. Les cellules évoluent dans un environnement avec d'autres cellules, et un variant génétique peut aussi influencer la différenciation d'un type cellulaire spécifique. Cela a été très bien illustré par Conrad Hal Waddington avec le concept du paysage épigénétique (Figure

supplémentaire 28). C'est une métaphore puissante qui aide à expliquer le rôle des gènes dans le développement : on imagine des billes roulant sur une colline comportant des sillons et des vallées ; quand les billes atteignent le point le plus bas, cela représente les différents « destins » cellulaires et types de tissus.

**Figure supplémentaire 28.** Le paysage épigénétique de Waddington illustre comment la trajectoire développementale d'une cellule est guidée par la régulation génétique et des facteurs épigénétiques, conduisant à des destins cellulaires distincts.

c. Au cours du développement cérébral, tous types de cellules — y compris les cellules gliales (cellules non neuronales du système nerveux central) et les neurones — établissent des connexions nécessaires au transfert et au stockage de l'information dans différentes régions du cerveau. L'une des jonctions les plus connues entre cellules nerveuses s'appelle la synapse. De nombreux gènes impliqués dans la formation et le fonctionnement de ces synapses sont associés à l'autisme. Les variants génétiques dans ces gènes peuvent diminuer ou augmenter la force d'une synapse spécifique, ou influencer le nombre de ces synapses. Les variants peuvent aussi provoquer un déséquilibre entre synapses inhibitrices et excitatrices. Un tel déséquilibre excitation/inhibition est une cause bien connue d'épilepsie. De nombreux gènes associés à l'épilepsie sont également associés à l'autisme. La raison pour laquelle certaines personnes portant ces variants auront une épilepsie, un autisme, les deux ou aucun des deux reste largement inconnue.

d. Le fonctionnement de ces circuits influence la manière dont une personne perçoit le monde, pense et agit — autrement dit, son comportement. Il n'existe pas de relation simple du type « un gène = un comportement ». Le cerveau est extrêmement complexe, et les expériences façonnent également ses connexions tout au long de la vie.

## **7. Quelle est la différence entre corrélation et causalité dans les études génétiques ?**

La corrélation et la causalité sont deux concepts distincts souvent discutés en recherche scientifique, y compris dans les études génétiques. Comprendre la différence entre les deux est essentiel pour interpréter correctement les résultats. La corrélation désigne une relation statistique entre deux variables, indiquant comment elles varient ensemble. Elle n'implique pas que l'une cause l'autre. À l'inverse, la causalité correspond à une relation directe de cause à effet, dans laquelle une variable influence directement l'autre. Alors que la corrélation décrit une association, la causalité exige des preuves plus solides, souvent incluant des données expérimentales et des mécanismes biologiques.

Dans cette étude, nous avons utilisé un nouveau jeu de données indépendant composé de personnes autistes et neurotypiques (non autistes) qui n'avaient pas été étudiées auparavant. Nous avons confirmé que les personnes autistes présentent en moyenne davantage de variants génétiques modifiant la fonction de gènes déjà connus pour être associés à des troubles du neurodéveloppement (par exemple des gènes jouant un rôle clé pendant le développement cérébral, tels que ceux impliqués dans le remodelage de la chromatine et les fonctions synaptiques). Nous montrons également que des variants communs, fréquemment retrouvés dans la population générale et déjà associés à l'autisme, sont aussi plus souvent observés chez les personnes autistes que chez les personnes non autistes dans ce nouveau jeu de données LEAP-InovAND. De manière remarquable, ces résultats génétiques sont observés séparément dans les jeux de données LEAP et InovAND. Dans l'ensemble, ces résultats indiquent que la corrélation statistique entre ces variants génétiques et l'autisme est très robuste.

## **8. Comment les facteurs environnementaux s'intègrent-ils si l'autisme est génétique ?**

Il existe une interaction entre variants génétiques et environnement qui influence le comportement. À l'échelle individuelle, selon l'impact des variants génétiques et des facteurs environnementaux, ces facteurs influenceront chaque personne différemment. Parfois la génétique jouera un rôle important, parfois l'environnement jouera un rôle important. Dans l'autisme, des études chez les jumeaux indiquent que 80 % de l'effet est génétique. Cela n'empêche pas qu'un nouvel environnement puisse modifier la qualité de vie des personnes autistes. Le rôle de l'environnement dans le développement met en évidence le potentiel de développement de traitements et de soutiens centrés sur la personne pour celles et ceux qui présentent des conditions médicales associées. Il est nécessaire d'adapter le soutien aux personnes qui le souhaitent et en ont besoin.

Comme l'héritabilité de l'autisme est supérieure à 80 %, cela signifie que les variants génétiques expliquent une grande part de la différence entre une personne autiste et une personne non autiste.

## **9. Quel est le message le plus important que le public doit retenir de cette recherche ?**

Le message le plus important est que l'autisme est divers, et non une condition unique. Il est hétérogène et possède des racines biologiques variées. En combinant la génétique et les neurosciences, nous commençons à cartographier cette diversité. Dans cette étude, avec cette taille d'échantillon, nous avons pu identifier trois sous-groupes distincts d'autisme. Un premier type (cluster 1) inclut principalement des personnes neurotypiques et certaines personnes autistes ; les personnes du cluster 2 présentent des traits autistiques moyens à élevés, avec un QI mesuré moyen à élevé ; enfin, le cluster 3 inclut des personnes autistes avec des traits autistiques moyens à élevés mais un QI mesuré très faible. Ces sous-groupes diffèrent en termes de génétique ainsi que de structure et de fonctionnement cérébral. L'analyse de données recueillies sur des caractéristiques comme le traitement sensoriel et la fonctionnalité/l'autonomie aurait probablement permis d'identifier davantage de sous-groupes, et cela nécessite des investigations supplémentaires dans de futures recherches. Comprendre la variation au sein de l'autisme est une étape cruciale pour s'éloigner des stéréotypes et aller vers un futur où le soutien et la compréhension pourront être adaptés aux besoins et aux forces uniques de chacun.

## **10. Pourquoi regrouper les participants selon leurs ascendances ?**

Un facteur de confusion dans les études d'association génétique est l'ascendance des participants. Si la population de personnes autistes a une ascendance différente de celle des personnes neurotypiques, alors la différence de fréquence des variants génétiques pourrait refléter des différences entre populations plutôt qu'une différence liée à l'autisme. Dans cette étude, nous avons réalisé les analyses soit uniquement chez des participants d'ascendance européenne, soit chez l'ensemble des participants. Nous avons choisi de présenter les résultats « toutes ascendances » dans le texte principal et les résultats « ascendance européenne uniquement » dans les résultats supplémentaires.

## **11. Que sont les scores polygéniques, comment les calcule-t-on et que signifient-ils ?**

Les scores polygéniques (PGS) fournissent une mesure quantitative de la prédisposition génétique d'une personne à un trait. Des scores plus élevés indiquent généralement une

probabilité plus grande d'avoir le trait, tandis que des scores plus faibles indiquent une probabilité plus faible. Les PGS sont importants pour comprendre l'architecture génétique d'un trait ; ils ne constituent pas une prédiction selon laquelle une personne ayant un PGS élevé pour un trait présentera nécessairement ce trait.

Pour calculer un PGS pour un trait donné, il faut d'abord disposer d'une étude d'association pangénomique (*genome-wide association study*, GWAS) pour ce trait. Une GWAS compare le profil génétique de personnes avec et sans le trait étudié. Elle détecte des variations appelées polymorphismes nucléotidiques communs (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs), plus fréquents chez les personnes présentant le trait que chez celles ne le présentant pas. Les traits peuvent être catégoriels (par exemple personnes autistes vs non autistes) ou quantitatifs (par exemple QI mesuré, nombre d'années d'études). La GWAS fournit pour chaque SNP un odds ratio ou une valeur bêta indiquant l'ampleur de l'effet du SNP sur le trait.

Dans la grande majorité des GWAS, chaque SNP est associé à une taille d'effet très faible (odds ratio, OR < 1,1). Toutefois, comme ils sont nombreux, ils expliquent collectivement une part significative de l'héritabilité du trait.

Dans cette étude, nous avons utilisé plusieurs GWAS pour calculer les PGS de différents traits pour chaque participant de LEAP-InovAND. Ensuite, nous avons réparti les participants en quatre groupes (quartiles) : PGS faible (Q1), moyen-faible (Q2), moyen-élevé (Q3) et élevé (Q4). Enfin, nous avons comparé la proportion de personnes autistes et neurotypiques dans le quartile Q4 (PGS élevé) versus Q1 (PGS faible).

Il est important de souligner que si quelqu'un a un PGS élevé pour un trait, cela ne signifie pas que cette personne a ce trait. Cela signifie qu'elle cumule des variants génétiques qui ont été précédemment identifiés comme plus fréquents chez les personnes présentant ce trait. Voir la FAQ n°7 sur corrélation et causalité.

Voici trois exemples :

a. Nous avons utilisé les PGS pour l'anxiété et la dépression majeure et avons trouvé que les personnes autistes avaient des PGS plus élevés pour ces traits que les personnes neurotypiques. Cela signifie qu'en moyenne, les personnes autistes cumulent des variants génétiques qui avaient été détectés plus fréquemment chez des personnes souffrant d'anxiété ou de dépression majeure que dans la population générale. Ces résultats génétiques n'impliquent pas que les personnes autistes auront toujours plus d'anxiété et de dépression majeure que les personnes non autistes, ni que les personnes anxieuses ou dépressives seront plus susceptibles d'être autistes. Cela signifie que certains variants génétiques associés à l'anxiété et à la dépression majeure pourraient être partagés avec l'autisme, et qu'il existe une probabilité plus élevée de co-occurrence.

b. Nous avons utilisé les PGS pour l'intelligence et avons trouvé que les personnes autistes ayant des scores de QI faibles ont aussi, en moyenne, des PGS d'intelligence plus faibles que les participants neurotypiques. Néanmoins, une personne ayant un PGS faible ou élevé pour l'intelligence ne sera pas toujours dans le groupe à QI faible ou à QI élevé, respectivement. Nous reconnaissons également que l'intelligence est un trait difficile à mesurer, en particulier chez les personnes autistes.

c. Nous avons utilisé les PGS pour la question « s'être senti aimé dans l'enfance ». La GWAS initiale a été réalisée dans la UK Biobank, où 170 000 participants ont répondu à la question : « Vous êtes-vous senti aimé dans votre enfance ? ». Les participants devaient choisir parmi plusieurs réponses (très souvent vrai, souvent vrai, parfois vrai, rarement vrai, jamais vrai). À chaque réponse, un score a été attribué et la GWAS a été réalisée. Des variations génétiques ont été identifiées comme étant plus fréquentes chez les personnes ayant répondu positivement (souvent vrai comme score maximal) par rapport à celles ayant répondu négativement (jamais vrai comme score minimal). Si quelqu'un a un PGS faible pour ce trait, cela reflète très probablement que des variations génétiques peuvent influencer la manière dont nous pensons avoir été acceptés positivement durant l'enfance. Cela n'implique PAS que la personne ne s'est pas sentie aimée dans l'enfance, ni qu'elle n'a pas été aimée dans l'enfance. Il semble que ces variants soient moins fréquents chez les personnes autistes que chez les personnes non autistes dans le jeu de données LEAP-InovAND, et moins fréquents chez les personnes autistes que chez leurs frères et sœurs non autistes dans la cohorte SPARK.

Comprendre l'architecture génétique de l'autisme est une information importante pour expliquer, par exemple, pourquoi le niveau d'anxiété est élevé chez les personnes autistes. Cela ne signifie pas que cette susceptibilité génétique à l'anxiété soit une fatalité. Reconnaître la diversité des personnes autistes et offrir un environnement plus inclusif devrait réduire le niveau d'anxiété des personnes autistes. Avoir des niveaux faibles de PGS pour « s'être senti aimé dans l'enfance » pourrait représenter un facteur de risque de mauvaise qualité de vie. Mais là encore, ce risque pourrait être réduit s'il y avait une meilleure reconnaissance de la diversité de l'enfant et une meilleure inclusion dès le début de la vie.

## **12. Un faible PGS « s'être senti aimé dans l'enfance » signifie-t-il que les personnes autistes sont moins aimées pendant l'enfance que les personnes non autistes ?**

Non, cette analyse indique que les variants génétiques associés au fait de « s'être senti aimé dans l'enfance » sont moins fréquents chez les personnes autistes que chez leurs frères et sœurs non autistes.

Dans cette analyse, nous avons utilisé les résultats d'une GWAS précédente, dans laquelle des participants de la UK Biobank ont répondu à une question sur le fait de s'être senti aimé pendant l'enfance (voir ci-dessous la note technique sur la manière dont la GWAS a été réalisée).

À partir de cette GWAS, nous avons obtenu trois résultats :

Résultat n°1 : Nous avons d'abord calculé la corrélation génétique (notée  $r_g$ ) entre la GWAS sur l'autisme et la GWAS sur « s'être senti aimé dans l'enfance ». Cette analyse quantifie la part du signal génétique partagée entre les deux traits. Nous avons trouvé une corrélation  $r_g$  de -0,39, ce qui signifie que certains SNPs sont partagés entre les deux GWAS mais que leurs effets vont en directions opposées. Autrement dit, certains allèles qui augmentent la probabilité de « s'être senti aimé dans l'enfance » diminuent la probabilité d'être autiste.

Résultat n°2 : Nous avons ensuite calculé le PGS « s'être senti aimé dans l'enfance » pour tous les participants du jeu de données LEAP-InovAND. Nous avons trouvé que les personnes autistes ont un PGS plus faible pour « s'être senti aimé dans l'enfance » que les personnes non autistes.

Résultat n°3 : Enfin, nous avons calculé le même PGS dans une cohorte indépendante, SPARK, comprenant 24 791 personnes autistes et 15 192 frères et sœurs non autistes. Là encore, nous avons trouvé que les personnes autistes ont un PGS plus faible pour « s'être senti aimé dans l'enfance » que leurs frères et sœurs non autistes.

Ces résultats indiquent que, en moyenne, les personnes autistes ont un PGS plus faible pour « s'être senti aimé dans l'enfance » que les personnes non autistes ou que leurs frères et sœurs non autistes. Ces résultats doivent être intégrés avec ceux obtenus pour d'autres PGS. Nous savons que les variants génétiques associés à l'autisme sont aussi associés à différents traits liés aux conditions psychiatriques et au bien-être. Par exemple, les personnes autistes ont aussi des PGS plus élevés pour l'anxiété et la dépression. Ces deux traits sont aussi corrélés négativement avec « s'être senti aimé dans l'enfance ». De futures études devront déterminer si certains variants impliqués dans le phénotype « s'être senti aimé dans l'enfance » contribuent spécifiquement à l'autisme, ou si cette corrélation génétique négative entre l'autisme et « s'être senti aimé dans l'enfance » est principalement due aux variants génétiques associés à l'anxiété/la dépression.

Plus important encore, cette anticorrélation ne signifie PAS que les parents aiment moins les enfants autistes.

Note technique sur la manière dont la GWAS « s'être senti aimé dans l'enfance » a été réalisée : L'article ayant réalisé cette GWAS pour la première fois a été publié par Watanabe et al., *Nature Genetics* 2019 (DOI : 10.1038/s41588-019-0481-0). En 2017, 157 130 participants ont répondu à une question sur le fait de s'être senti aimé pendant l'enfance. Ils ont répondu : très souvent vrai : 8 487 ; souvent : 39 801 ; parfois vrai : 25 613 ; rarement vrai : 7 304 ; jamais vrai : 2 300 ; préfère ne pas répondre : 625. La GWAS a été réalisée à l'aide d'un modèle linéaire testant 9 564 533 SNPs sur 126 348 / 157 130 (80 %) personnes. L'héritabilité capturée par les SNPs est de  $0,073 \pm 0,0048$ .

### **13. Quel type de soutien spécifique ces résultats pourraient-ils aider à développer pour les personnes autistes ?**

Ces résultats pourraient aider à développer un soutien pratique et personnalisé pour les personnes autistes, plutôt que de simplement énoncer des « faits » scientifiques. En combinant les données cliniques, la génétique et l'imagerie cérébrale, on peut mieux comprendre la trajectoire développementale unique vécue par les personnes autistes. Cela pourrait, à l'avenir, conduire à :

- a. Des stratégies adaptées de soutien au quotidien : comprendre les différences neurologiques et génétiques peut orienter vers un soutien correspondant aux forces et aux défis des personnes, comme des outils de communication, des ajustements sensoriels ou des approches d'apprentissage.
- b. Un soutien précoce et proactif : des biomarqueurs issus de la génétique et de l'imagerie cérébrale pourraient aider à identifier plus tôt certains besoins, permettant un soutien éducatif ou social en temps utile.
- c. Des recommandations mieux informées pour les aidants et les professionnels : familles, enseignants et cliniciens pourraient utiliser ces résultats pour choisir des stratégies ayant plus de chances de bénéficier à chaque personne, et anticiper/surveiller des conditions associées

(comme l'épilepsie), si certains variants génétiques ou caractéristiques cérébrales indiquent une probabilité plus élevée de réponse à une intervention ou à un soutien.

d. Un meilleur bien-être : comprendre les profils des personnes peut aider à réduire le stress, la surcharge sensorielle et d'autres difficultés, en améliorant la qualité de vie grâce à des soutiens mieux adaptés à certains groupes.

En résumé, ces résultats pourraient, à l'avenir, soutenir une approche personnalisée, centrée sur les forces, qui aide les personnes autistes à se développer d'une manière adaptée à leurs besoins individuels.

**14. L'équipe de recherche envisagerait-elle de s'engager avec les *Critical Autism Studies*, en plus de combiner génétique et imagerie cérébrale ?**

Oui. Nous souhaitons nous engager avec les *Critical Autism Studies* et co-produire des travaux avec des chercheurs autistes et des membres des communautés concernées. Au-delà de l'intégration de la génétique et de l'imagerie cérébrale, nous mettons en œuvre des approches de recherche participatives centrées sur l'expérience vécue et les résultats concrets dans la vie réelle. Pour le partenariat et la gouvernance, nous avons déjà mis en place un panel consultatif de chercheurs et défenseurs autistes. Il inclut des co-investigateurs/co-auteurs autistes qui apportent des contributions à toutes les étapes : conception, analyse et diffusion.

**15. L'équipe reconnaîtrait-elle que l'approche déficitaire qui a cadré ce travail est une limite, car elle ne reflète pas les modèles et compréhensions portés par les communautés (par ex. monotropisme, Double Empathy, paradigme de la neurodiversité) ?**

Oui, c'est une limite essentielle de notre étude, et plus généralement de beaucoup de littérature sur l'autisme. Bien que ces jeux de données ne se limitent pas à une catégorisation binaire autiste/non autiste et incluent plusieurs questionnaires dimensionnels, ces projets ont été lancés il y a plus de dix ans et reflètent les priorités de mesure et les pratiques diagnostiques de l'époque. De ce fait, certains domaines aujourd'hui considérés comme importants sont sous-représentés (comme les caractéristiques sensorielles). Nous interprétons donc les résultats avec prudence et mettons l'accent sur les analyses exploitant les mesures continues disponibles. Des travaux futurs sont nécessaires pour développer, en collaboration avec des personnes autistes, des mesures des traits autistiques, du QI et du fonctionnement au quotidien qui reflètent l'expérience des personnes autistes et une approche de l'autisme respectueuse de la neurodiversité.

**16. Pourquoi est-il important de mener des recherches sur des sous-groupes au sein de l'autisme ?**

L'autisme est très hétérogène. Dans les années 1970, Lorna Wing a déjà popularisé le terme de « spectre autistique » pour rendre compte de cette hétérogénéité et orienter la recherche et la pratique vers des approches dimensionnelles centrées sur la personne. Les personnes autistes diffèrent en communication, langage, cognition, profils sensoriels, conditions associées, besoins de soutien et forces.

La constitution de sous-groupes aide à donner du sens à cette diversité.

- Cela améliore les signaux scientifiques : regrouper des personnes ayant des caractéristiques plus similaires réduit les effets de moyenne et augmente la puissance et la reproductibilité. Dans notre étude, certaines architectures génétiques et certains profils anatomiques cérébraux étaient enrichis dans des sous-groupes spécifiques.
- Cela permet un meilleur soutien : les sous-groupes peuvent guider des aménagements, des services et des stratégies éducatives ou cliniques plus adaptés, en s'éloignant d'une approche « taille unique ». Une prochaine étape possible serait de collecter des données systématiques sur les soutiens reçus par les participants de LEAP-InovAND et d'en évaluer l'efficacité. Ces projets ont été conçus comme observationnels plutôt que comme essais cliniques d'interventions, mais cela pourrait fournir des données initiales sur lesquelles s'appuyer pour de futures recherches.
- Cela informe les essais cliniques : regrouper selon des caractéristiques pertinentes (par exemple niveau de langage, co-occurrence TDAH/anxiété, présence de variants génétiques spécifiques) aide à mieux associer les interventions aux personnes susceptibles d'en bénéficier, et clarifie pourquoi les résultats varient.
- Cela clarifie les mécanismes : des voies génétiques, neurales et environnementales différentes peuvent sous-tendre des profils différents ; les analyses en sous-groupes peuvent révéler ces voies. Nos données impliquent des gènes du remodelage de la chromatine et de la fonction synaptique dans l'ensemble des clusters, avec des associations plus fortes avec les faibles QI.
- Cela soutient l'équité et la planification : comprendre qui a quels besoins, et à quels moments de la vie, aide à allouer les ressources et à réduire les inégalités d'accès et de résultats.

Principe clé à garder en tête : les sous-groupes sont des outils, pas des étiquettes. Les frontières ne sont pas définies ; les personnes peuvent correspondre à plusieurs sous-groupes, et les profils peuvent changer avec le temps. À l'avenir, de telles analyses de stratification incluront des méthodes de recherche participatives : elles définiront et interpréteront les sous-groupes avec des personnes autistes et leurs familles, en priorisant des résultats qui comptent pour elles (qualité de vie, autonomie, participation). Il faut valider les sous-groupes dans plusieurs jeux de données et les relier à des résultats concrets dans la vie réelle, plutôt qu'à des catégories diagnostiques בלבד.

## 17. Que signifie le terme « neurotypique » dans cet article ?

Dans cet article, nous utilisons le terme « neurotypique » en nous appuyant sur une enquête sur les préférences de langage liées à l'autisme publiée par Keating et al., 2023. Par « neurotypique », nous désignons des participants sans diagnostic clinique d'autisme ni de déficience intellectuelle ou de troubles du développement intellectuel (IDD) au moment de l'inclusion. Il est à noter que certains participants classés dans le groupe neurotypique avaient des scores élevés à l'échelle *Social Responsiveness Scale* (SRS-2), indiquant des niveaux plus élevés de traits autistiques malgré l'absence de diagnostic. De même, certains participants avec IDD présentaient des scores SRS élevés et, dans certains cas, pourraient répondre aux critères d'un diagnostic d'autisme. Nous rapportons ces chevauchements car ils reflètent la nature dimensionnelle des traits de communication sociale et les frontières poreuses entre catégories diagnostiques.