

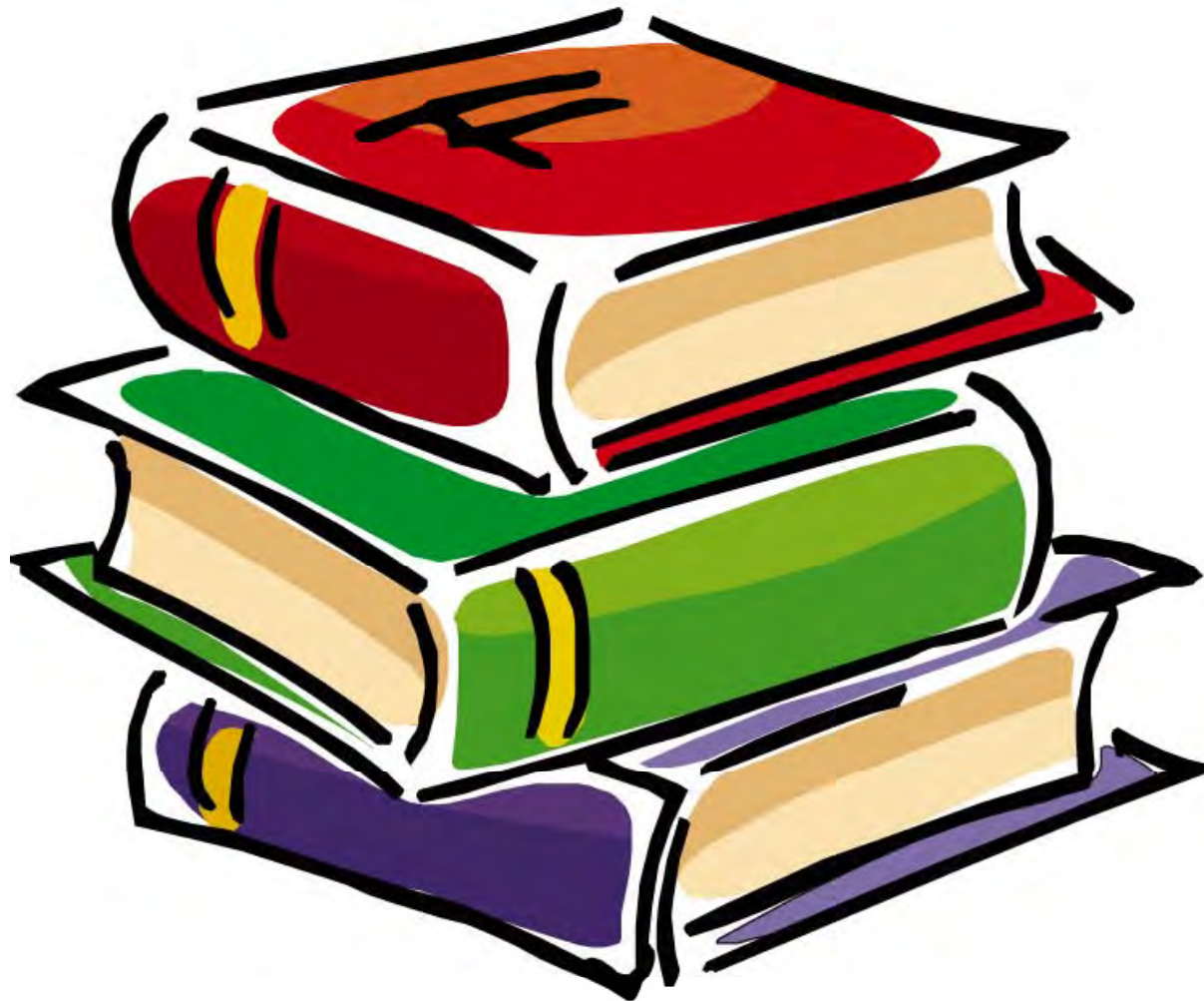
# TROUBLE DU SPECTRE AUTISTIQUE



DIAGNOSTIC ET DIAGNOSTICS  
DIFFÉRENTIELS

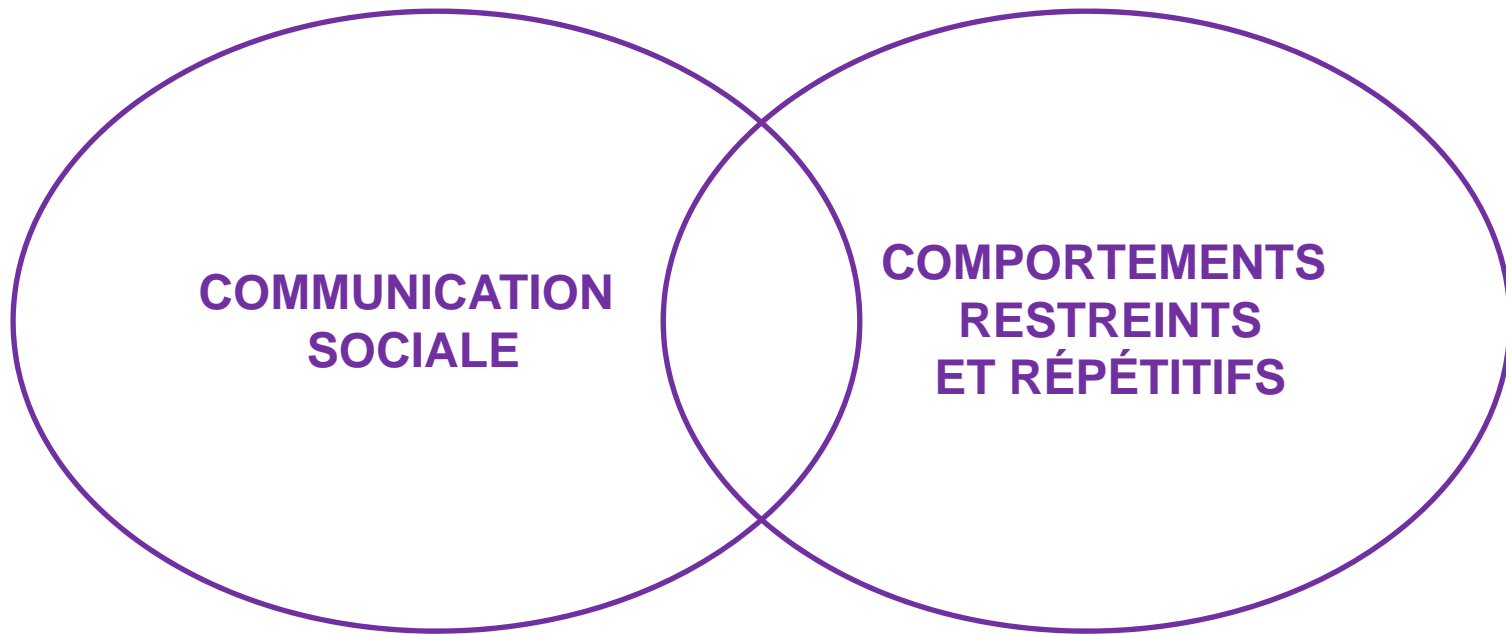
# PLAN

- DÉFINITION
- DEUX NIVEAUX D'ANALYSE :
  - LA NATURE DES TROUBLES
  - LES ÉTIOLOGIES
  - PHYSIOPATHOLOGIE
- LES DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS



# DÉFINITION

# DÉFINITION DSM - V



Symptômes présents dans la petite enfance

Impact significatif dans la vie de l'enfant  
(sociale, fonctionnement global)

<5 ans  
AI

# DÉFINITION

- Diagnostic **clinique** basé sur des critères comportementaux  
**≠ maladie**
- Variation qualitative des déficits en fonction du **niveau de développement**
- Trouble congénital du développement :  
«cerveau social»

# CERVEAU SOCIAL

- Relations sociales :
  - Identifier les émotions de l'autre à partir de son visage, de sa posture, de sa voix
  - Prendre en compte le point de vue de l'autre, ses intentions, ses perceptions
  - Connaître les règles et conventions sociales
  - Ressentir et exprimer des émotions
  - Ajuster son comportement et ses réactions en fonction de l'évolution de l'échange

# CERVEAU SOCIAL

Right hemisphere  
(dorsal aspect)



Left hemisphere  
(dorsal aspect)



(dissected to  
reveal insula)



Ventral aspect



Right hemisphere  
(medial aspect)



Coronal cut

D'après Adolphs R. The social brain :  
neural basis of social knowledge. Annu.  
Rev. Psychology. 2009 ; 60 : 693 - 716

# CERVEAU SOCIAL

Émotion, Empathie

Coarse Sensory Processing  
Superior Colliculus  
Early Sensory Cortices

Reward Evaluation  
Amygdala  
Orbitofrontal Cortex  
Ventral Striatum

Motivation  
Anterior Cingulate Cortex

Feeling, Empathy,  
Moral Emotion  
Insula  
Ventromedial Prefrontal

Reconnaissance

Detailed Sensory Processing  
Fusiform Gyrus  
Superior Temporal Gyrus

Representation of Perceived Action  
Mirror Neurons  
Premotor Cortex

Theory of Mind  
Temporoparietal Junction  
Medial Frontal cortex  
Posterior Cingulate

Social Reasoning  
Prefrontal Cortex

Reappraisal  
Self-Regulation  
Context





# CLINIQUE

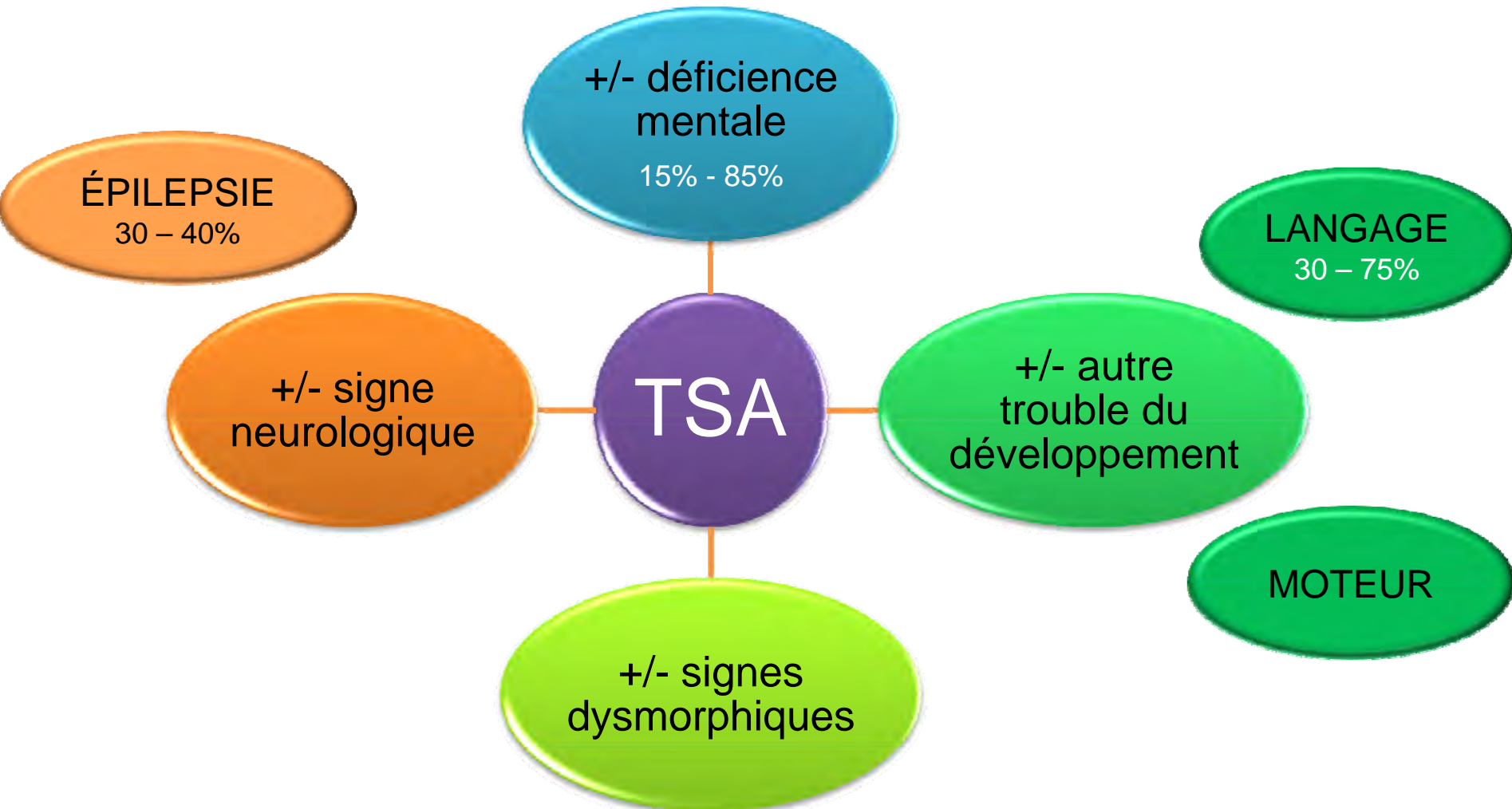
# DIAGNOSTIC

- 2 NIVEAUX D'ANALYSE :
  - IDENTIFIER LA NATURE DES TROUBLES
  - IDENTIFIER L'ÉTIOLOGIE DES TROUBLES

# CLINIQUE

- Identifier la **nature des troubles** (profil clinique)
  - => **Reconnaître les critères cliniques du TSA**
    - Avec/sans anomalie somatique
    - Avec/sans anomalie génétique
    - Avec/sans déficience mentale
    - Avec/sans autre trouble du développement associé

# PROFILS CLINIQUES





# EXEMPLE

Évaluation clinique

Âge

Contact social

Langage

Motricité globale

Motricité fine

## NATURE DU TROUBLE

- Sévérité du trouble
- Dissociation des différents domaines du développement

# TSA ET LANGAGE

**TSA ≠ DYSPHASIE**

mais

**ANOMALIE DU DVPT DU LANGAGE**

**=**

**SIGNE D'ALERTE D'UN TSA**

# NIVEAUX DE LANGAGE

- Phonologie
- Syntaxe
- Sémantique
- Pragmatique (Intention de communiquer) :
  - Verbale : choix des mots, implicite
  - Non-verbale : regard dirigé, expression faciale, position du corps



# TSA ET LANGAGE

- Formes cliniques des troubles du langage dans le TSA :
  - Agnosie auditivo-verbale (ou surdité verbale)
  - Dysphasie mixte expressive/réceptive
  - Dysphasie phonologico-syntaxique
  - Déficit sémantique/pragmatique (TSA avec intelligence normale)

# TSA ET LANGUAGE

Trouble sémantique pragmatique



Trouble du spectre autistique  
(avec trouble pragmatique)



# DIAGNOSTIC

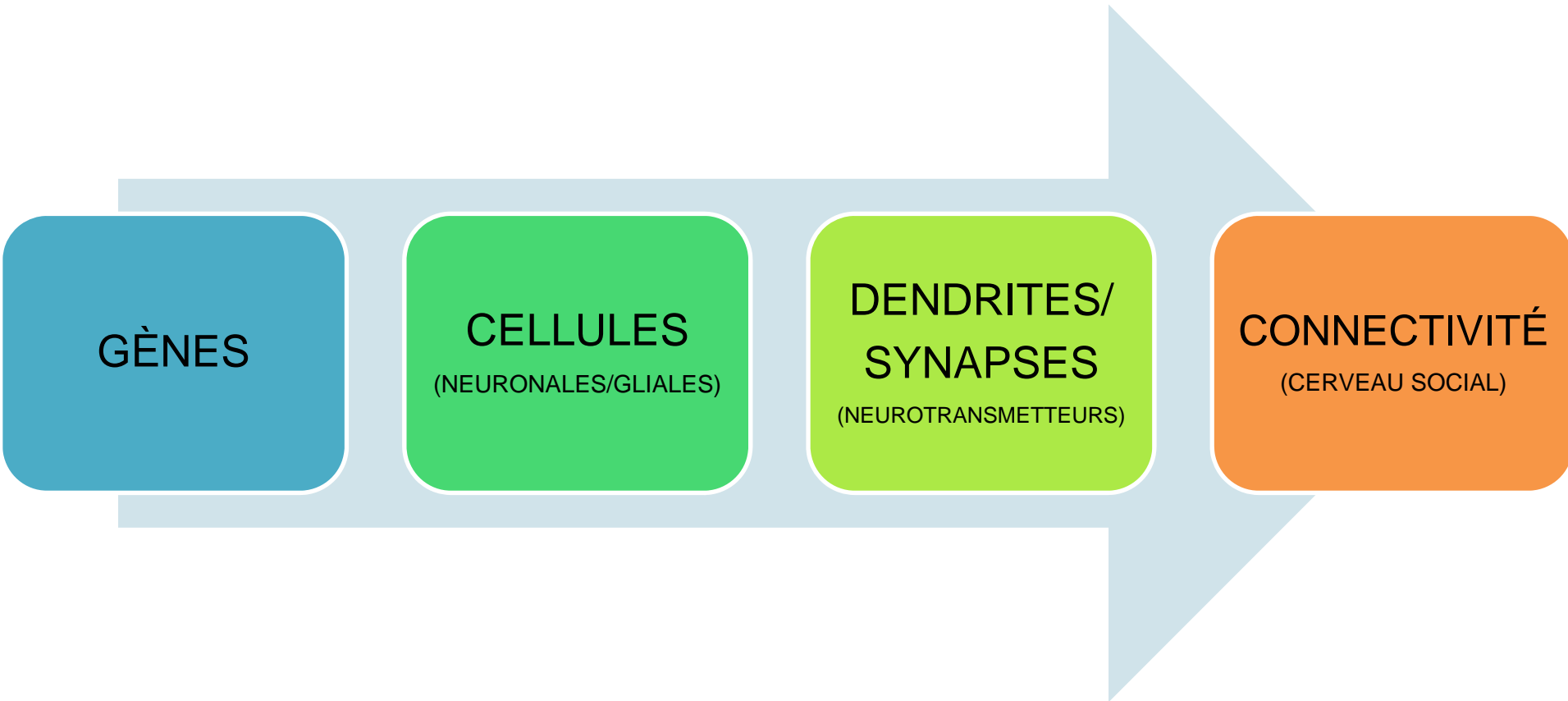
- 2 NIVEAUX D'ANALYSE :
  - IDENTIFIER LA NATURE DES TROUBLES
  - IDENTIFIER L'ÉTIOLOGIE DES TROUBLES

# CLINIQUE

- Identifier l'étiologie des troubles
  - Génétique ?
    - Primaire
    - Syndromique
    - Métabolique
  - Lésionnelle ?
  - Épileptique ?



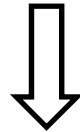
# PHYSIOPATHOLOGIE



Altération du développement des structures cérébrales qui sous-tendent certains comportements

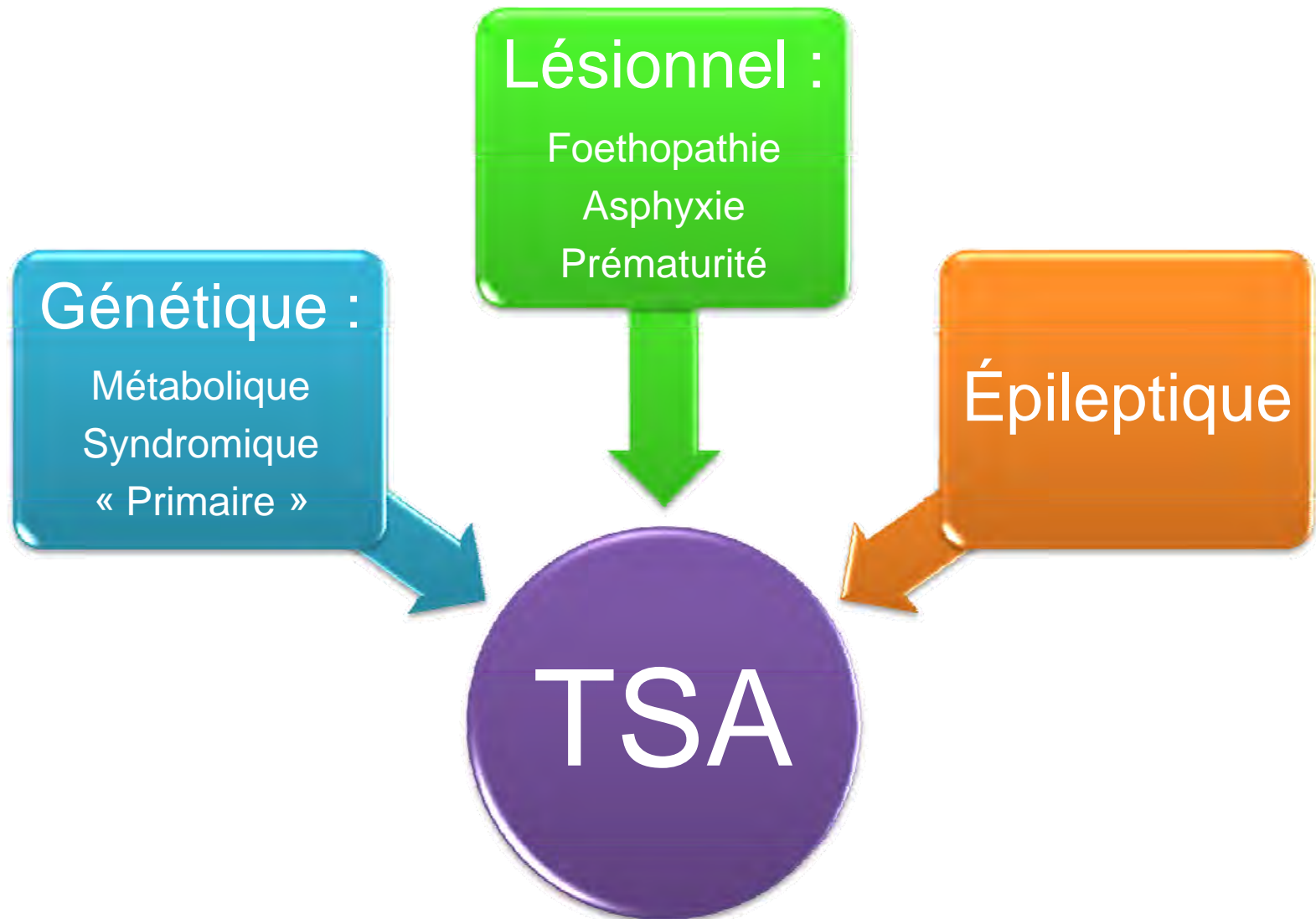
# PHYSIOPATHOLOGIE

- Altération du développement des structures cérébrales qui sous-tendent certains comportements
- Développement des compétences sociales :
  - *programmé*
  - *influencé par l'environnement / les stimulation grâce à la plasticité cérébrale*



Période critique / fenêtre temporelle dans laquelle agir

# ÉTIOLOGIES



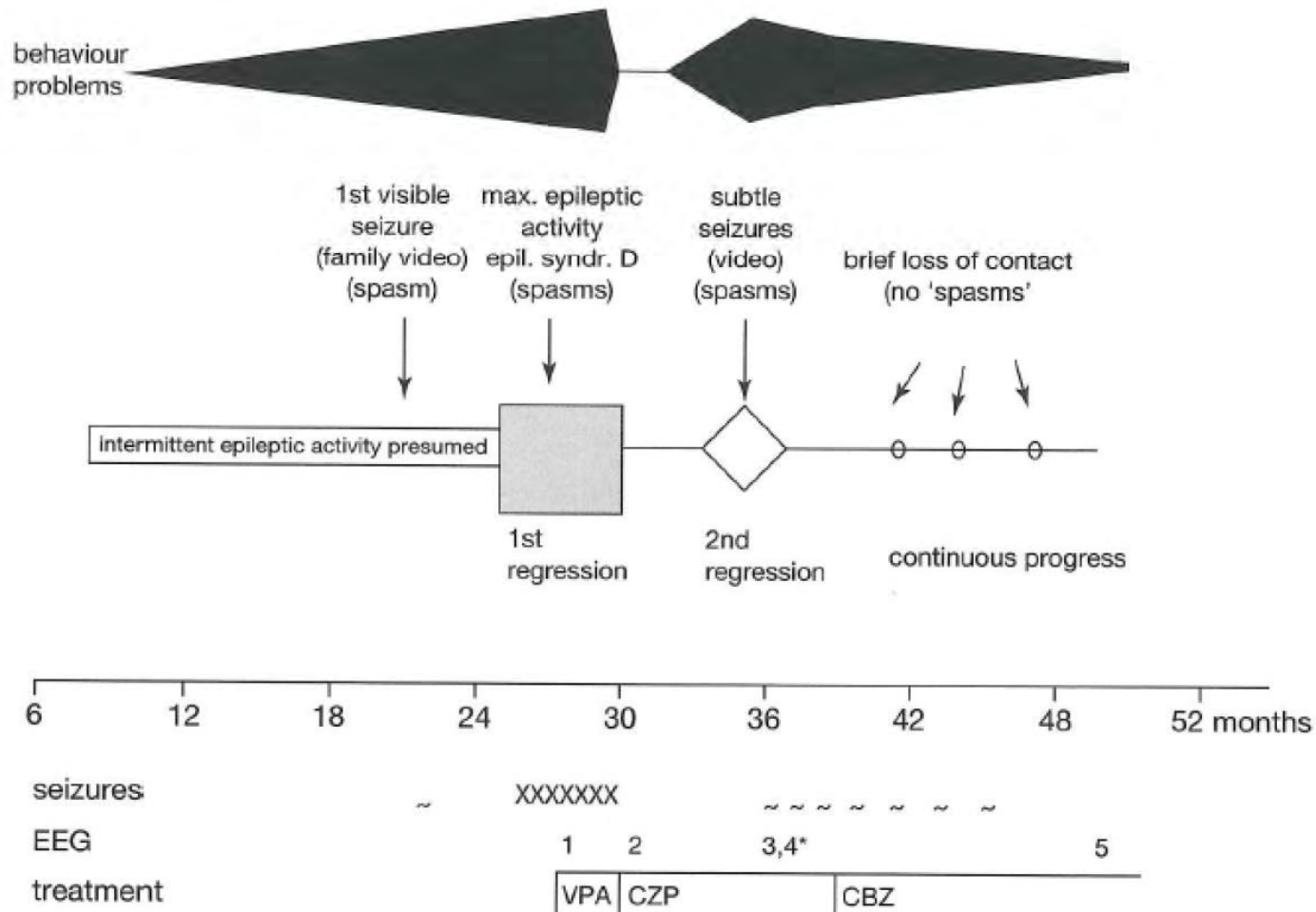


# ÉPILEPSIE

- Décharges épileptiques avec/sans épilepsie :
  - Trouble cognitif transitoire
  - Etat de mal non convulsif
  - Syndromes épileptiques avec régression cognitive/langagière/autistique :
    - Syndrome de Landau-Kleffner
    - Pointes-Ondes Continues du Sommeil (POCS)
    - Autres syndromes épileptiques (spasmes infantiles, syndrome de Lennox-Gastaut, épilepsie fonctionnelle à paroxysmes rolandiques)

# Régression autistique d'origine épileptique

in Deonna et Roulet-Perez *Cognitive and behavioural disorders of epileptic origin in children 2005*



# QQES « HOT SPOT »

Region	Linkage	Cytogenetics	Microarray	Genomic coordinates	Deletion/ duplication	Candidate genes in the region
1p			1p36.13	1:762,978–17,148,920	dup	
1q			1q21.1	1:145.0–146.4 Mb	dup	<i>HYDIN</i>
	1q41–42		1q41	1:214,500,000–236,600,000	del	<i>MARK1</i>
2p		2p16	2p16.3	2:50,145,642–51,259,673	del	<i>NRXN1</i>
2q	2q		2q31.1	2:93,300,000–243,199,373	del, dup	<i>SLC25A12</i>
		2q37	2q37	2:231,972,946–231,989,823	del	<i>5-HTR2B</i>
3q			3q24	3:142,984,063–143,567,372	del, dup	<i>SLC9A9</i>
	3q25–27			3:148,900,000–187,900,000		
5p			5p15.1	5:9,623,122–9,624,122	del	
7q			7q11.23	7:72,200,000 (1.5 Mb)	dup	
	7q22–31	7q	7q22.1	7:98,000,000–107,400,000	del	<i>RELN</i>
			7q31.2	7:116,312,458–116,438,439	del, dup	<i>FOXP2, WNT2, MET</i>
			7q35–q36	7:145,813,452–148,118,089	del	<i>EN2, CNTNAP2</i>
11q			11q13.3–q13.4	11:70,313,960–70,935,807	del	<i>SHANK2</i>
12q	12q14.2			12:63,100,000–65,100,000		
13q	13q		13q14.2–q14.1	13:47,300,000–47,300,000	del	<i>5-HTR2A</i>
15q11–13	15q11–13	15q11–13	15q11–13	15:20.7–26.7 (Mb)	dup	<i>UBE3A, SNRPN, CHRNA7</i>
			15q13.3	15:28,736,917–30,686,830	del	<i>CHRNA7</i>
16p	16p		16p11.2	16:29.5–30.1 (Mb)	del, dup	
			16p13.11	16:15.5–16.5 (Mb)	del, dup	
17p			17p11.2	17:20,156,497–22,975,771	del, dup	
17q	17q11–12		17q11.2	17:24,000,000–31,800,000	del	<i>SLC6A4</i>
			17q21.3	17:38,100,000–50,200,000	del, dup	<i>ITGB3</i>
18q	18q21–23	18q	18q21.1	18:47,793,251–47,808,143	del	<i>TCF4, MBD1</i>
21p	21p13–q11			21:0–16,400,000		
22q		22q11–13	22q11.2	22:19,744,225 (1.5–3.0 Mb)	del	<i>CRKL, FGF8, TBX1</i>
			22q13.3	22:51,113,069–51,171,639	del	<i>SHANK3</i>
Xp	Xp22	Xp	Xp22.31	X:6,463,313–8,091,810	del, dup	<i>NLGN4</i>
Xq	Xq13		Xq13.1	X:70,364,680–70,391,050	del, dup	<i>NLGN3</i>
			Xq28	X:153,287,263–153,363,187	del	<i>MECP2</i>

**Table 5** Selected genetic syndromes that are known etiologies of autism spectrum disorders

→	22q11.2 deletions including velocardiofacial (Shprintzen) syndrome
	Angelman syndrome
	CHARGE syndrome
	de Lange syndrome
→	Fragile X syndrome
	<i>MED12</i> disorders (including Lujan–Fryns syndrome)
	Prader–Willi syndrome
	PTEN-associated disorders (Cowden syndrome, Bannayan–Riley–Ruvalcaba syndrome)
→	Rett syndrome
	Smith–Lemli–Opitz syndrome
	Smith–Magenis syndrome
→	Sotos syndrome
→	Tuberous sclerosis

*PTEN*, phosphatase and tensin homolog.

D'après :

Bradley Schaefer G. Clinical Genetic Aspects of ASD Spectrum Disorders. International Journal of Molecular Science 2016 ; 17, 180.

Bradley Schaefer G. Clinical genetics evaluation in indentifying the etiology of autism spectrum disorders : 2013 guideline revisions. Genetics in Medicine 2013 ; 15 (5) : 399 - 407

# ÉVALUATION

- *Examen somatique*
  - Signes dysmorphiques
  - Cutané
  - Organomégalie
- *Examen neurologique*
  - Micro-/macrocéphalie
  - Syndrome pyramidal, extrapyramidal, cérébelleux
- *Examen neuromoteur :*
  - Trouble de l'acquisition de la coordination
  - Dyspraxie gestuelle/visuoconstructive

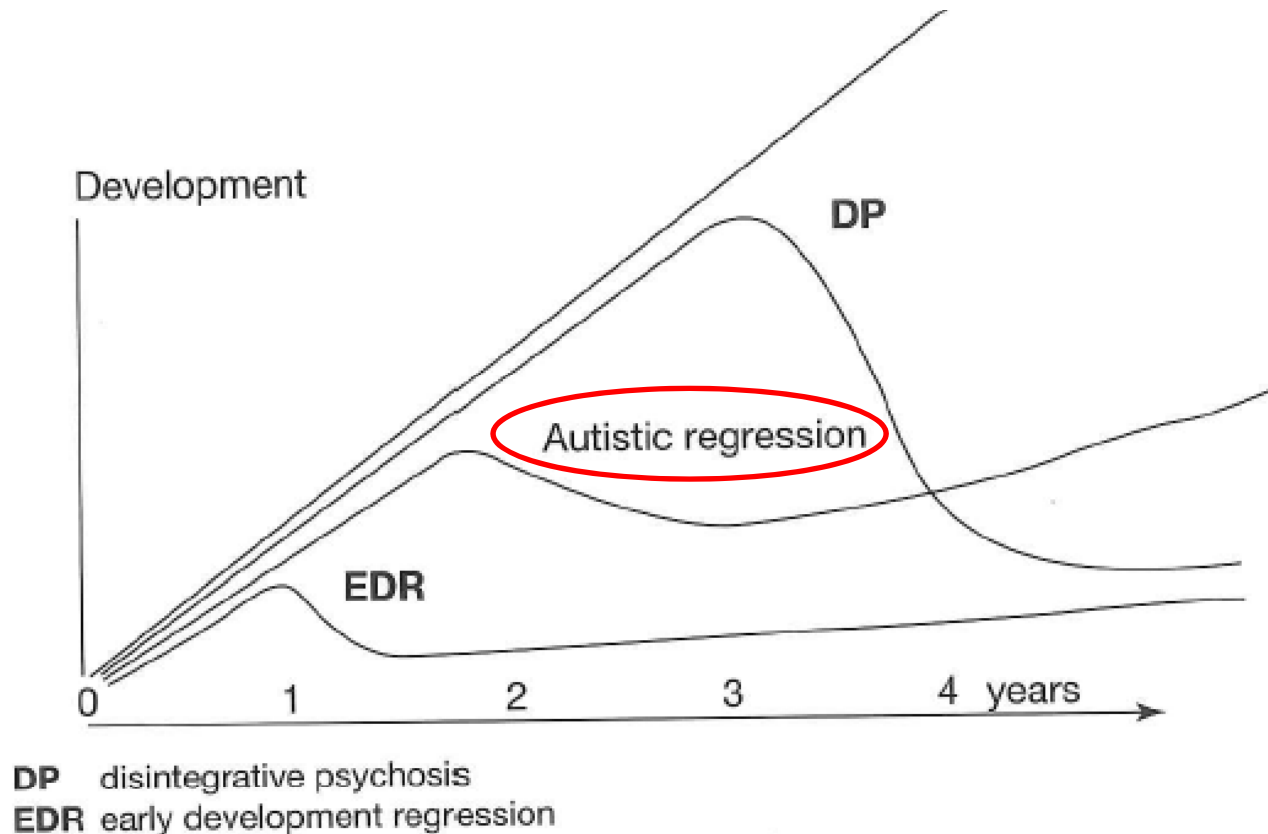
# ÉVALUATION

- Interaction sociale
  - Attention conjointe (attention, partage, alternance)
  - Imitation (sons, mots, gestes, utilisation d'objets)
- Langage
  - EXPRESSION
  - RÉCEPTION
- Evaluation du développement global

# QUAND FAIRE DES EXAMENS ?

- Anomalies à l'examen général
- Signes dysmorphiques
- Signes neurologiques
- Épilepsie
- Faible niveau cognitif
- Régression à un âge inhabituel

# RÉGRESSION AUTISTIQUE



**Fig. 12.5** Onset and course of some autistic spectrum disorders.

Age at onset of regression and course in children with typical autism, disintegrative psychosis and early developmental regression with autistic features (EDR). EDR may be due to various diseases, for instance Rett syndrome or epileptic disorders of early onset. These may start after a period of normal or already delayed development.



# QUAND FAIRE DES EXAMENS ?

**Table 3** Clinical symptoms that prompt metabolic or mitochondrial testing in persons with ASDs

Acid/base or electrolyte disturbances

Anemia with an elevated mean corpuscular volume

Cyclic vomiting

Dermatologic changes: alopecia, hypertrichosis, and pigmented skin eruptions

Developmental regression associated with illness or fever

Gastrointestinal dysfunction, gastroparesis

Hypotonia/dystonia

Lactic acidosis

Lethargy

Multisystem involvement, especially cardiac, hepatic, or renal (physical and/or laboratory evidence)

Neurodegeneration outside of the typical ASD speech loss at 18–24 months

Poor growth, microcephaly

Seizures

ASD, autism spectrum disorder.

Bradley Schaefer G. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders : 2013 guideline revisions. *Genetics in Medicine* 2013 ; 15 (5) : 399 - 407

# BAWER

- Garçon adressé en neuropédiatrie à l'âge de 18 mois :
  - Retard de développement global
  - Vocalise, pas de mots
  - Contact visuel pauvre
- 2 ans plus tard, développe une épilepsie, peu sévère, facilement contrôlée

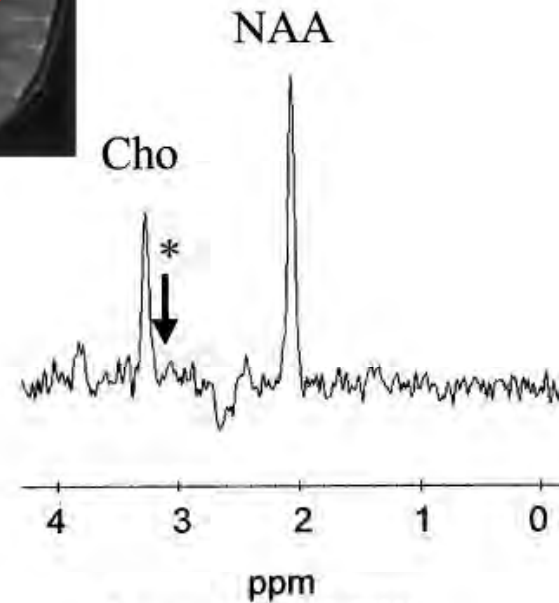
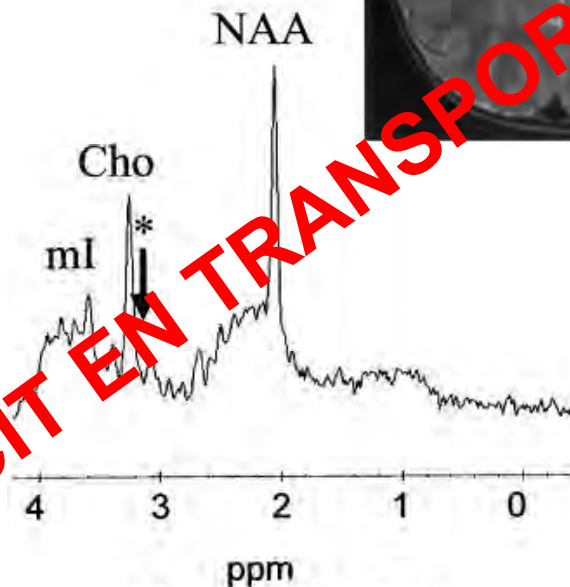
# BAWER

8 ans plus tard...

- Guéri de son épilepsie
- Déficience mentale modéré
- Troubles du comportement majeurs
- Trouble de la communication
- Obésité

On se repose des questions étiologiques...

# IRM cérébrale



Short Echo MRS

Long Echo MRS

# QUELS EXAMENS ?

- Génétique
  - CGH array, pannels de gènes, exome,...
- Métaboliques
- EEG veille + sieste
- IRM cérébrale avec spectroscopie



# DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

# SAMUEL, 3 ans

- Adressé pour évaluation du développement, suspicion de TSA :
  - Enfant dans son monde
  - « N'écoute pas quand on lui parle »
  - Ne cherche pas le contact avec les autres
  - Passionné par les voitures

# SAMUEL, 3 ans

- Examen :
  - Pas de signe dysmorphique, examen somatique et neurologique normal
  - Ne participe pas à une épreuve de dénomination/désignation
  - Pas de production si ce n'est quelques vocalises
  - Pas de jeu avec l'examineur, prend les voitures et les fait rouler devant lui
  - Pas de contact visuel, sauf lors du jeu du ballon, avec échange de sourire...



# 12 mois plus tard

- Évaluation conjointe avec collègues pédopsychiatres :
  - Prononce quelques mots, utilise soutien gestuel à la communication + pictogrammes
  - Bien meilleur contact visuel, interaction
  - Mauvaise compréhension

**PAS DE TSA, MAIS DYSPHASIE RÉCEPTIVE**

# DYSPHASIE RÉCEPTIVE

Differentiating deficits	Autism spectrum disorders (ASD)	Developmental language disorders (DLD)
Non-verbal pragmatics	↓↓ ↓	OK
Verbal pragmatics	↓↓ ↓	OK or ↓ ↓ ↓
Prosody	↓↓ ↓	OK
Abnormal features (e.g., echolalia, scripts and pronoun reversal)	+++	essentially 0
Verbal auditory agnosia	More common than in DLD	Uncommon (but frequent in acquired epileptic aphasia)
Mixed receptive/expressive disorders	Common	Common
Expressive disorders	essentially 0	Common
Semantic/pragmatic disorder	Common	Uncommon
Lexical/syntactic disorder	Common	Common

D'après I. Rapin. Language and its development in the autism spectrum disorders. In Language : normal and pathological development : 121 - 137

# DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

- Trouble spécifique du langage:
  - Dysphasie, surtout si atteinte **réceptive**
- Troubles neuro-sensoriels :
  - Surdit 
  - C cit 

# DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

- Déficience mentale
  - Comportements stéréotypés
  - Absence de compétence langagière/symbolique
- Déprivation affective / stimulations
- Dépression

# MERCI !



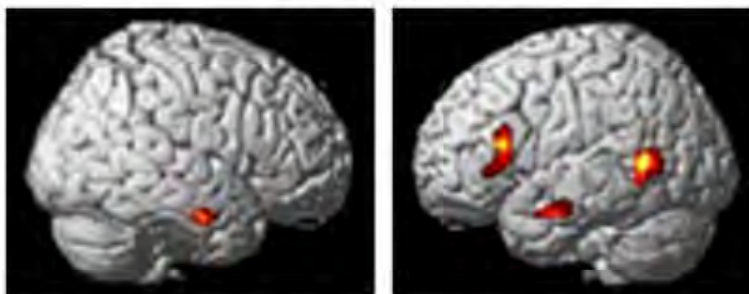
# CERVEAU SOCIAL

A

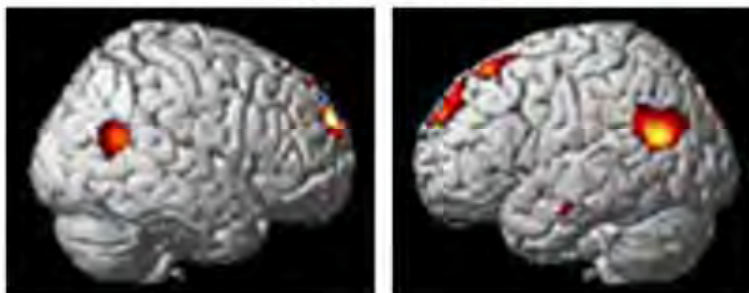
Word vs Letter strings



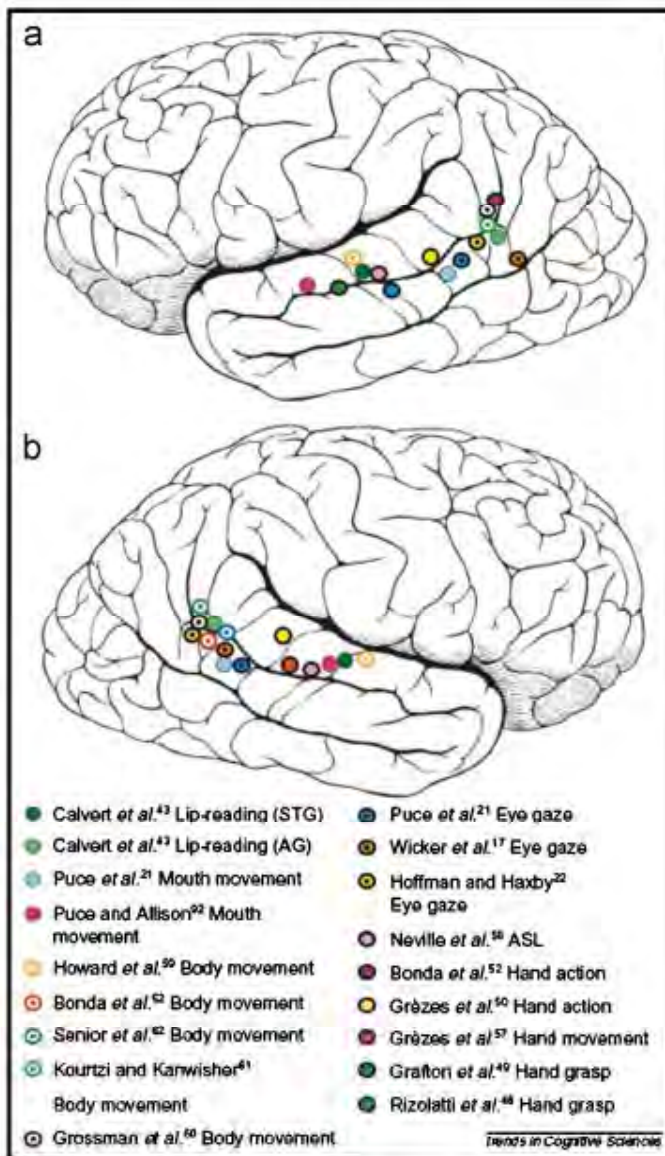
Sentence vs Word



Narrative vs Sentence



B



Le sillon temporal supérieur (STS)  
« Cerveau social »