

La recherche dans les TSA

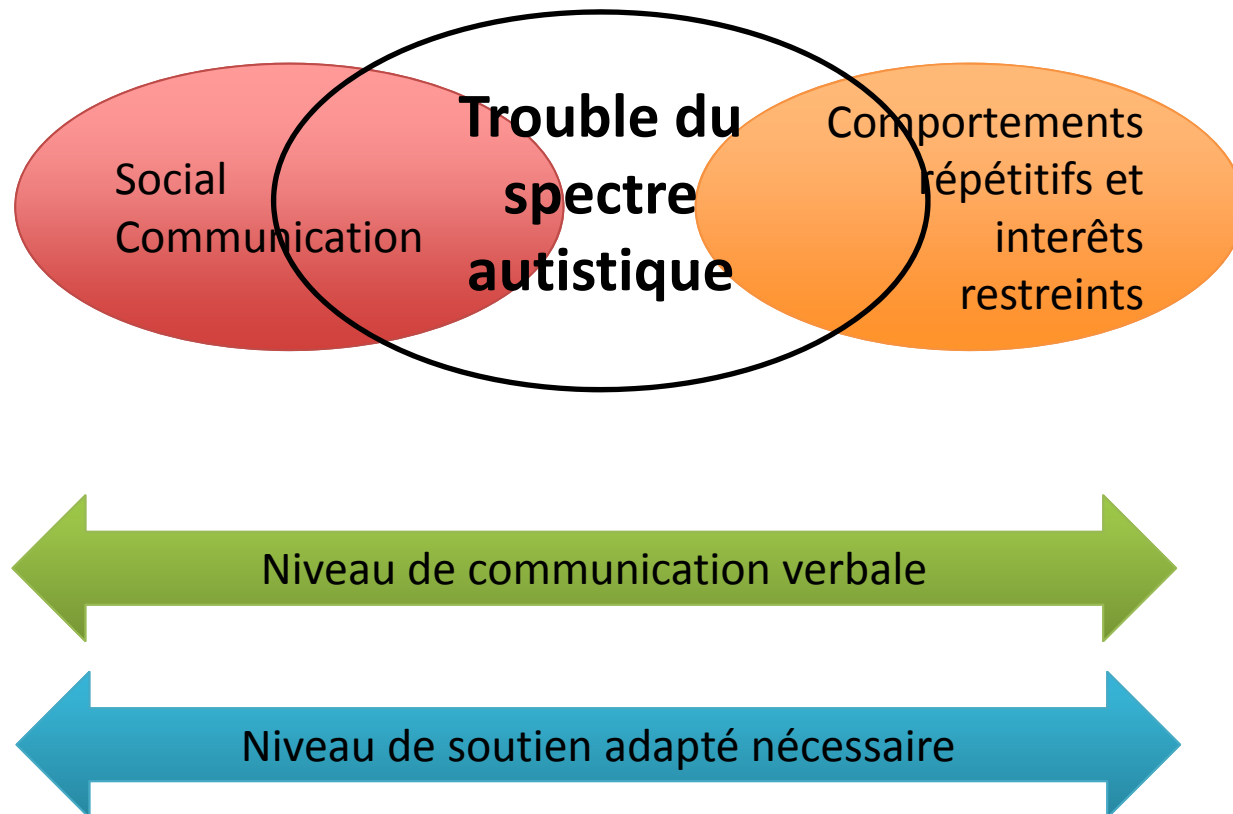
Centre Cantonal Autisme



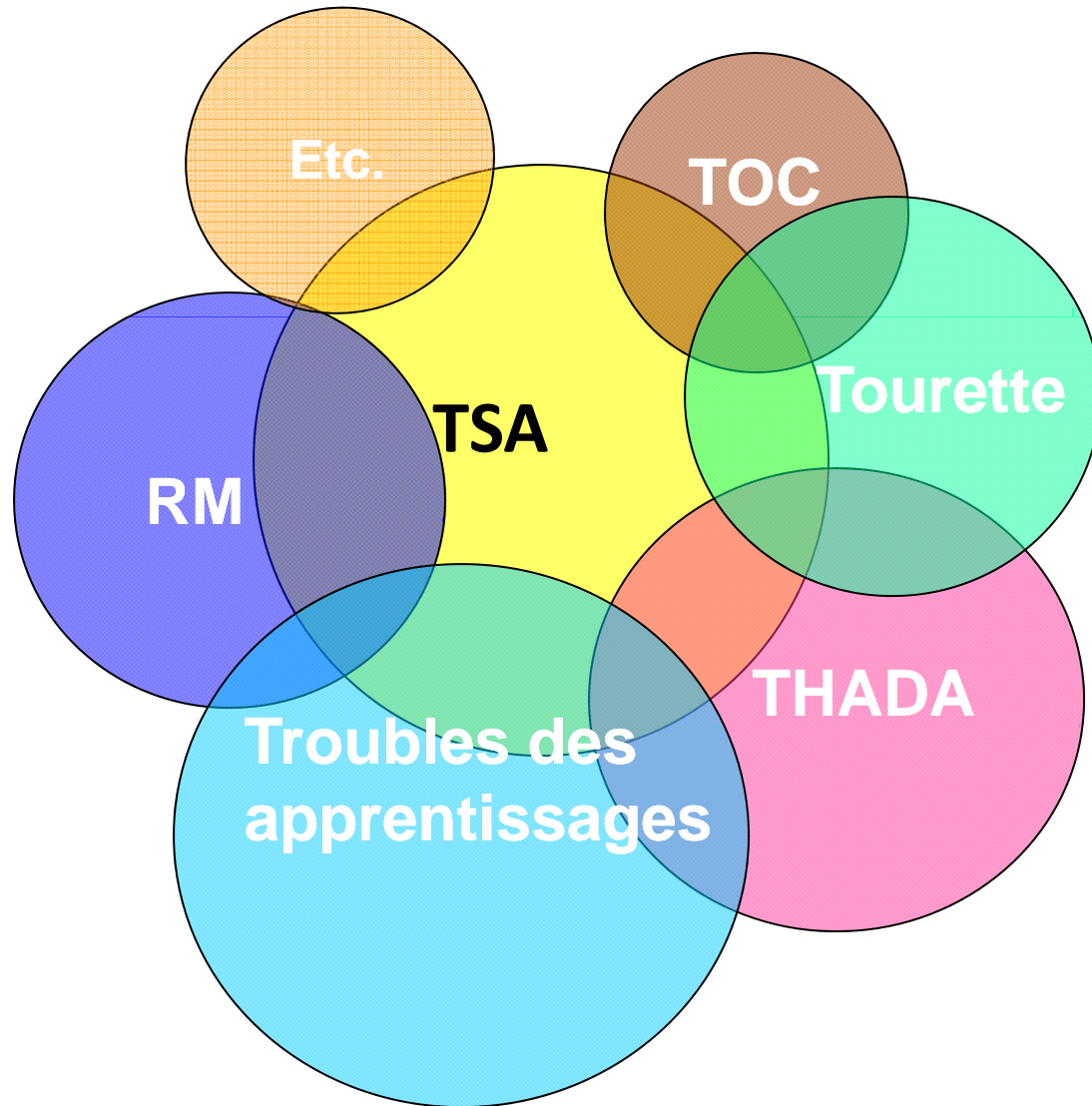
FONDATION
HOFFMANN



Qu'est ce qu'un trouble du spectre autistique en 2016?



Expressions syndromiques précoces partagées



Qu'est ce qu'un trouble du spectre autistique en 2016?

- Un trouble neuro-développemental
 - Formes syndromiques
 - Formes non syndromiques
- Débutant très précocément et persistant toute la vie
- Enfants et adultes avec TSA peuvent communiquer, interagir, se comporter, et apprendre **mais de façon différente**
- Les compétences des personnes avec TSA sont variables :
d'excellentes à très déficitaires...

Epidemiologie

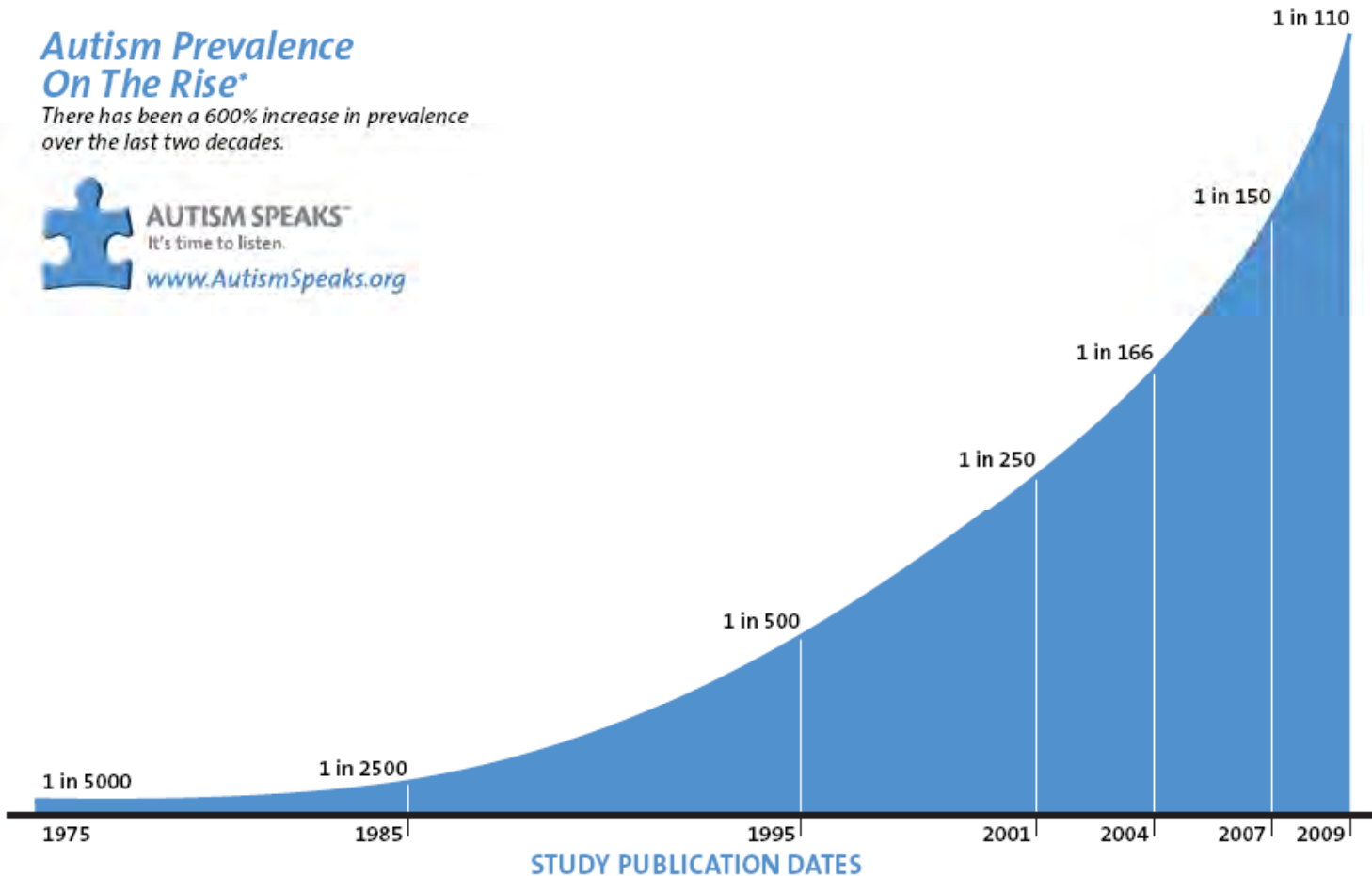
Autism Prevalence On The Rise*

There has been a 600% increase in prevalence over the last two decades.



AUTISM SPEAKS™
It's time to listen.

www.AutismSpeaks.org

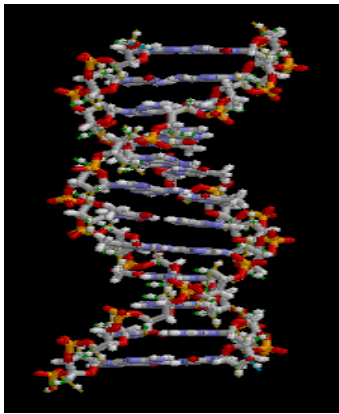


*Recent research has indicated that changes in diagnostic practices may account for at least 25% of the increase in prevalence over time, however much of the increase is still unaccounted for and may be influenced by environmental factors.

©2009 Autism Speaks Inc. Autism Speaks and Autism Speaks It's Time to Listen & Design are trademarks owned by Autism Speaks Inc. All rights reserved.

Origine des TSA?

????



Gènes

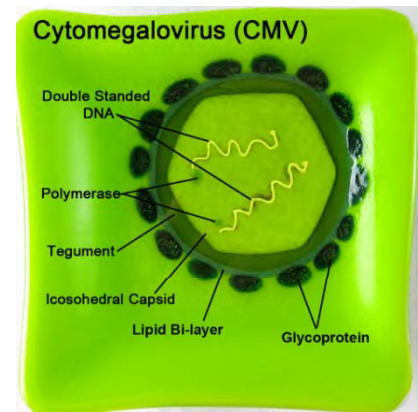


Pas de cause unique

Combinaison complexe et variable de risques génétiques et de facteurs environnementaux qui influencent précocement le développement cérébral

Environnement

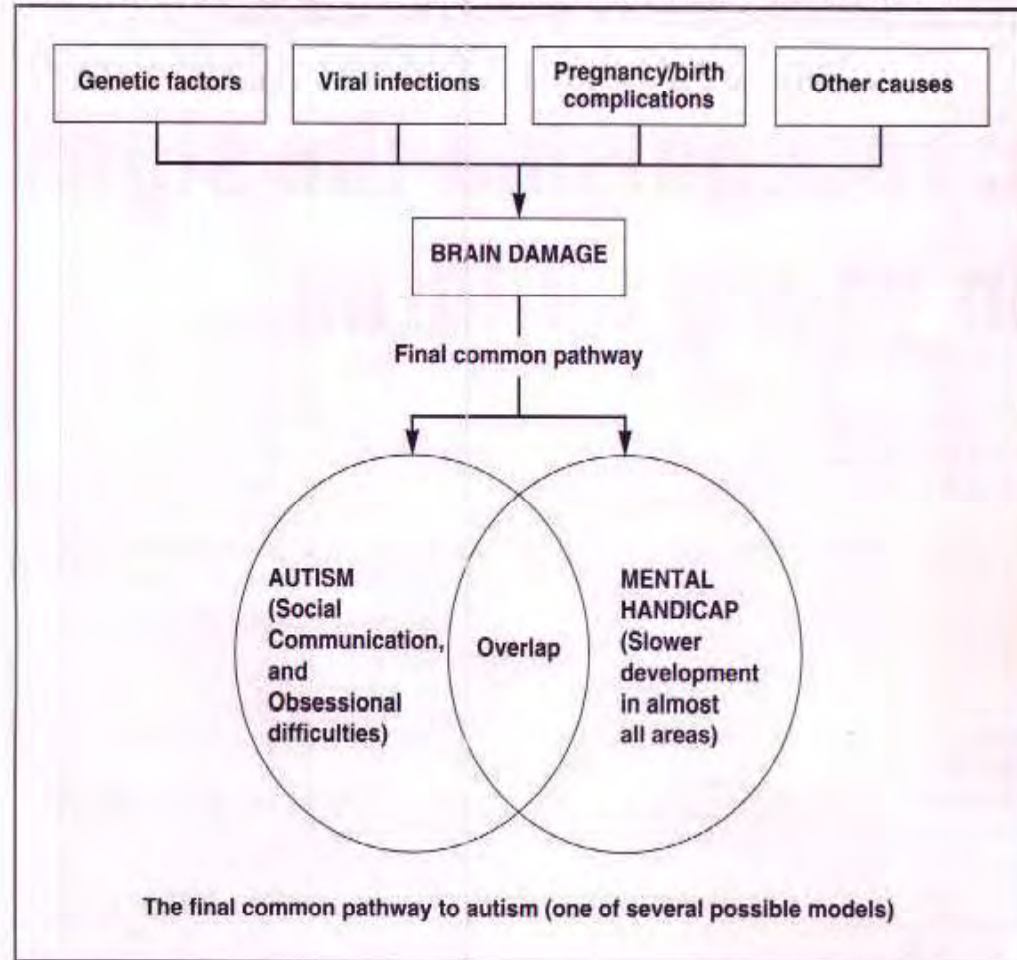
Devlpt cérébral et connectivité



Années 80 : Un trouble neuro développemental

génétique

Figure: The final common pathway to autism (one of several possible models). Reproduced from "Autism: The Facts" by S Baron-Cohen and P Bolton^o, by permission of the publishers, Oxford University Press.



Développement
cérébral

cognition

comportement

1993

Environnement

1996

Le courant cognitiviste : Uta Frith



Autisme = dysfonctionnement organique

Théorie de la faiblesse de cohérence centrale

- Bonne analyse des détails/Difficultés à les regrouper en une information globale et cohérente
- Prise en compte de l'environnement absente ou erronée

Problèmes de communication

- Pas d'accès à l'implicite et au langage figuratif
- Difficultés pragmatiques
- Problème d'attention conjointe

Théorie de l'esprit (travaux menés avec AM Leslie et S. Baron-Cohen)

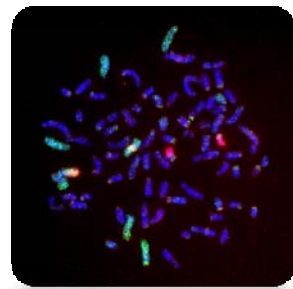
- Trouble de la conscience de soi et de l'autre
- Conséquence : Absence d'empathie

Trouble des fonctions exécutives : élaboration stratégies, planification, attention, flexibilité, contrôle de l'inhibition

Prévalence : 1/100

Risque fratrie : 18 à 20%

Génétique, le début....

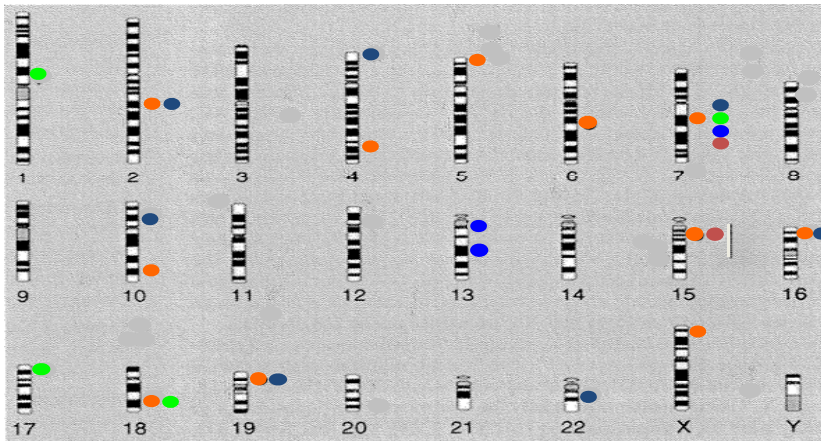


Etudes de jumeaux

Monozygotes : 90%

Dizygotes : 0 à 6%

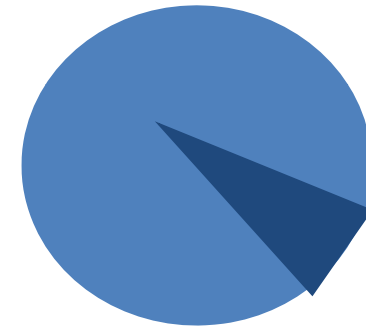
criblages systématiques du génome , les années 90



- Etude PARIS
- IMGSAC
- Stanford
- CLSA
- Duke University

Effets génétiques additifs (héritabilité) :

90 %

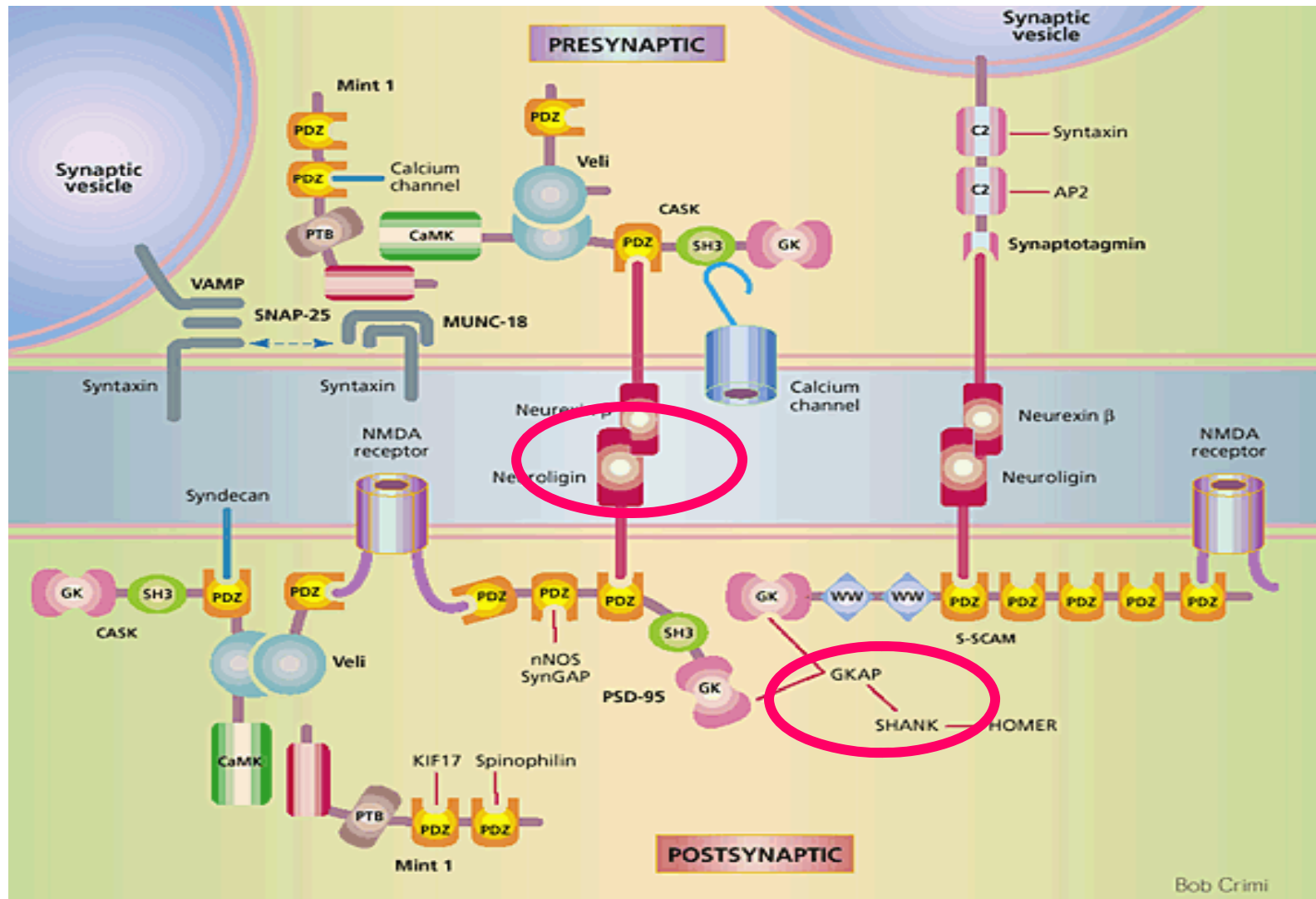


Effet de l'environnement :

10 %

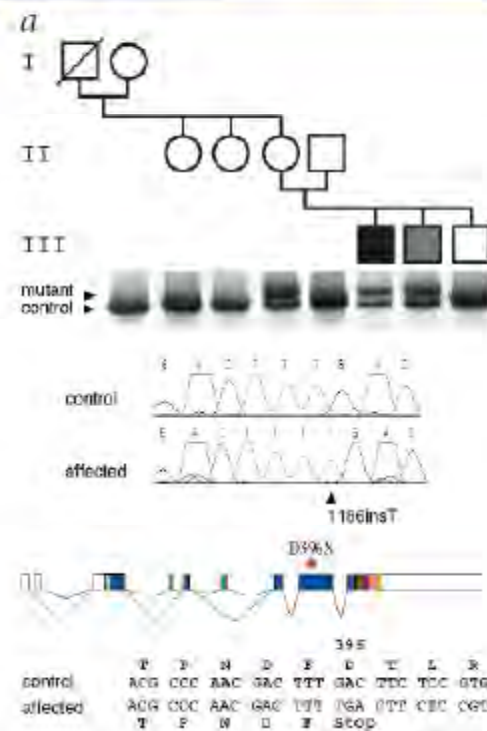
Un modèle polygénique : 30 à 100 gènes

Gènes de la synapse



Screening des NLGN3 et NLGN4 dans 158 familles avec autisme

Jamain, S., Quach, H., Betancur, C., Råstam, M., Colineaux, C., Gillberg, I. C., et al. (2003). *Nat Genet*, 34(1), 27-29.



Insertion d'une Thymine
GAC -> TGA Codon stop coupant la
protéine avant le domaine
transmembranaire

Mutations identiques pour autisme typique et Asperger

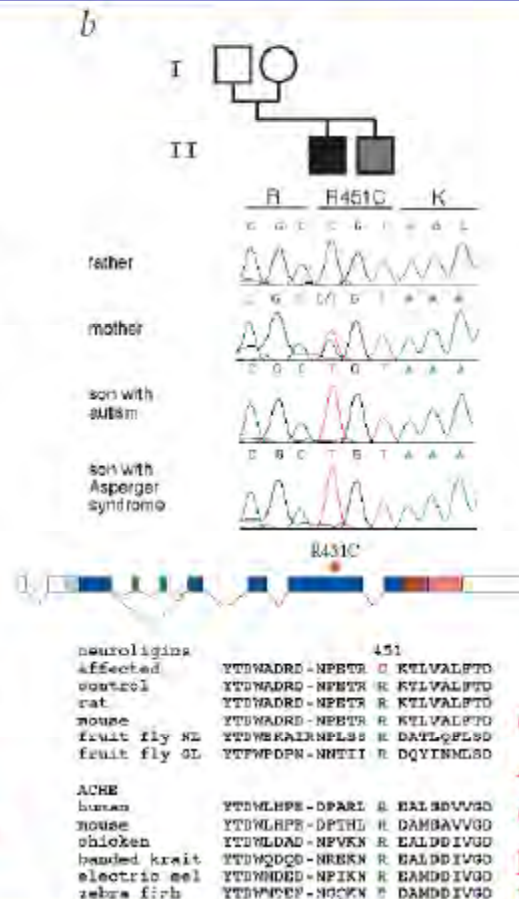


Fig. 2 Screening for mutations in *NLGN3* and *NLGN4* in autistic individuals. **a**, Identification of the frameshift *NLGN4* mutation in two individuals with autism and Asperger syndrome. Pedigree structure and the abnormal single-strand conformation polymorphism are shown. Using *NLGN4*-specific primers, sequence of the PCR product identified a 1-bp insertion (1186insT) in the mother and her two affected sons, which was absent in the father and the unaffected son. This insertion occurs in exon 5 of *NLGN4* and causes a frameshift that leads to the premature termination of *NLGN4*, which thus lacks 421 amino acids (51% of the protein), including the transmembrane domain. **b**, Identification of the mutation in *NLGN3*. The family includes a son with autism and his younger brother with Asperger syndrome. The R451C mutation is localized in the esterase domain of the protein and modifies a highly conserved arginine residue present in neuroligins and acetylcholine esterase (ACHE). Affected individuals are indicated by filled symbols (black for autism and gray for Asperger syndrome). Squares represent males, circles represent females and a line

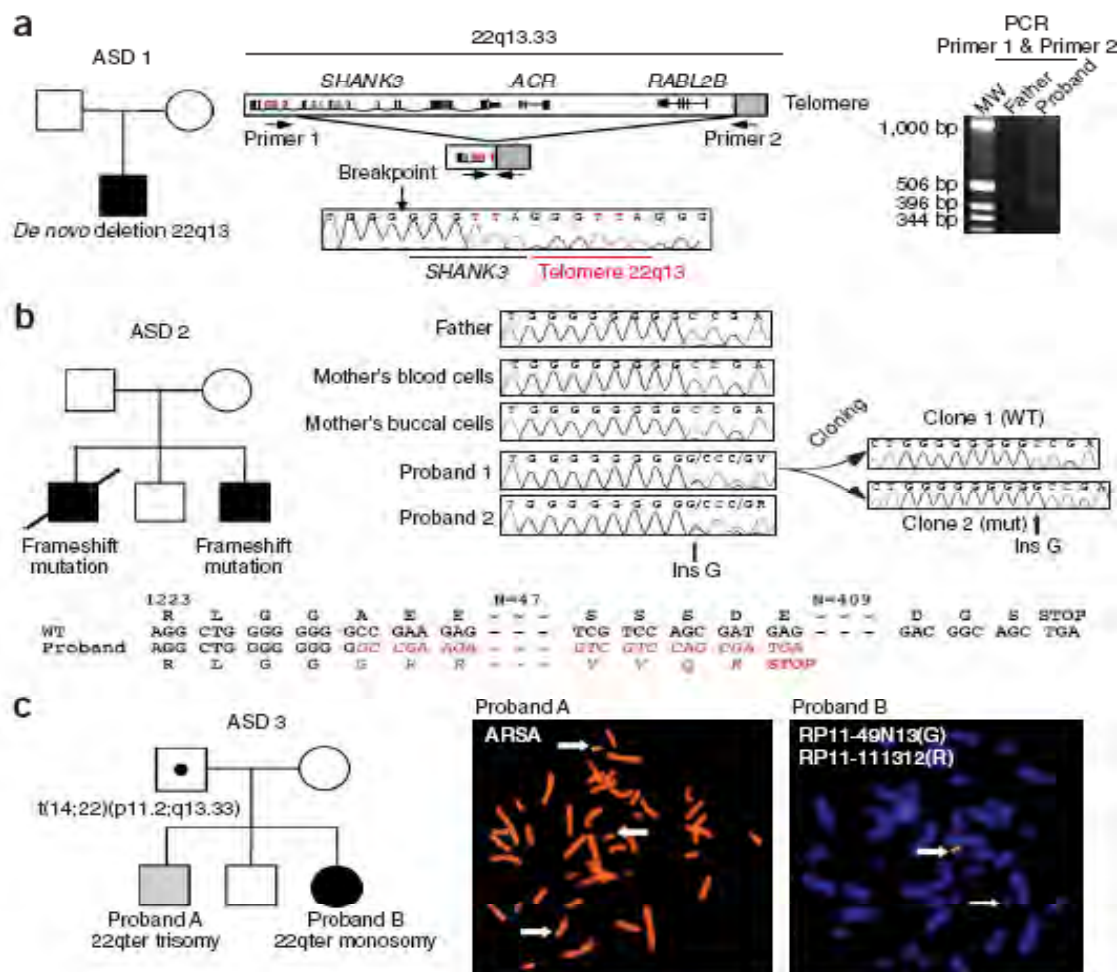
Cytosine->Thymine
Arginine -> cysteine
dans un domaine de la
protéine important pour
la liaison avec les partenaires
pré-synaptiques

Mutations autisme et asperger

Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders

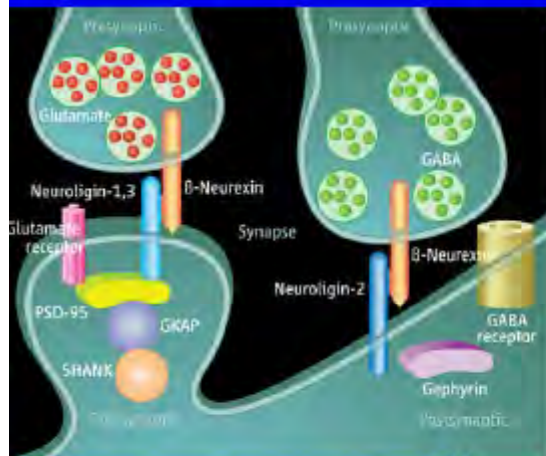
nature
genetics

**Mutation
Délétion
duplication**

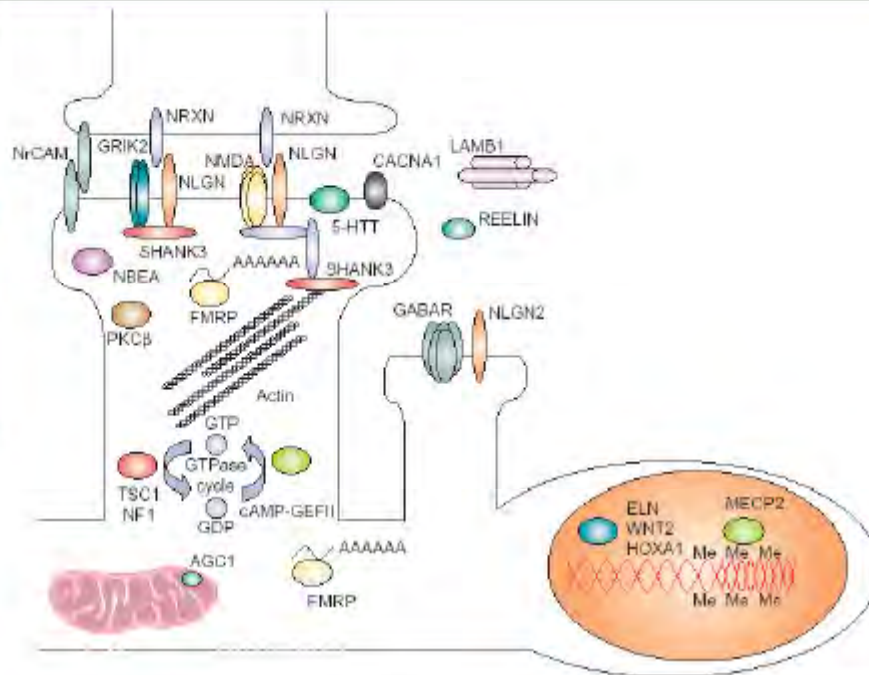


EPIGENETIQUE

Persico, A. M., & Bourgeron, T. (2006). Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. *Trends in Neurosciences*, 29(7), 349-358.



De nombreux gènes impliqués dans la synaptogénèse et le fonctionnement synaptique sont associés à l'autisme.



TRENDS in Neurosciences

Facteurs environnementaux

Retenus:

- Agents viraux: rubéole, cytomégalovirus...
- Agents toxiques: thalidomide, acide valproïque...
- Facteurs périnataux: prématurité, souffrance...

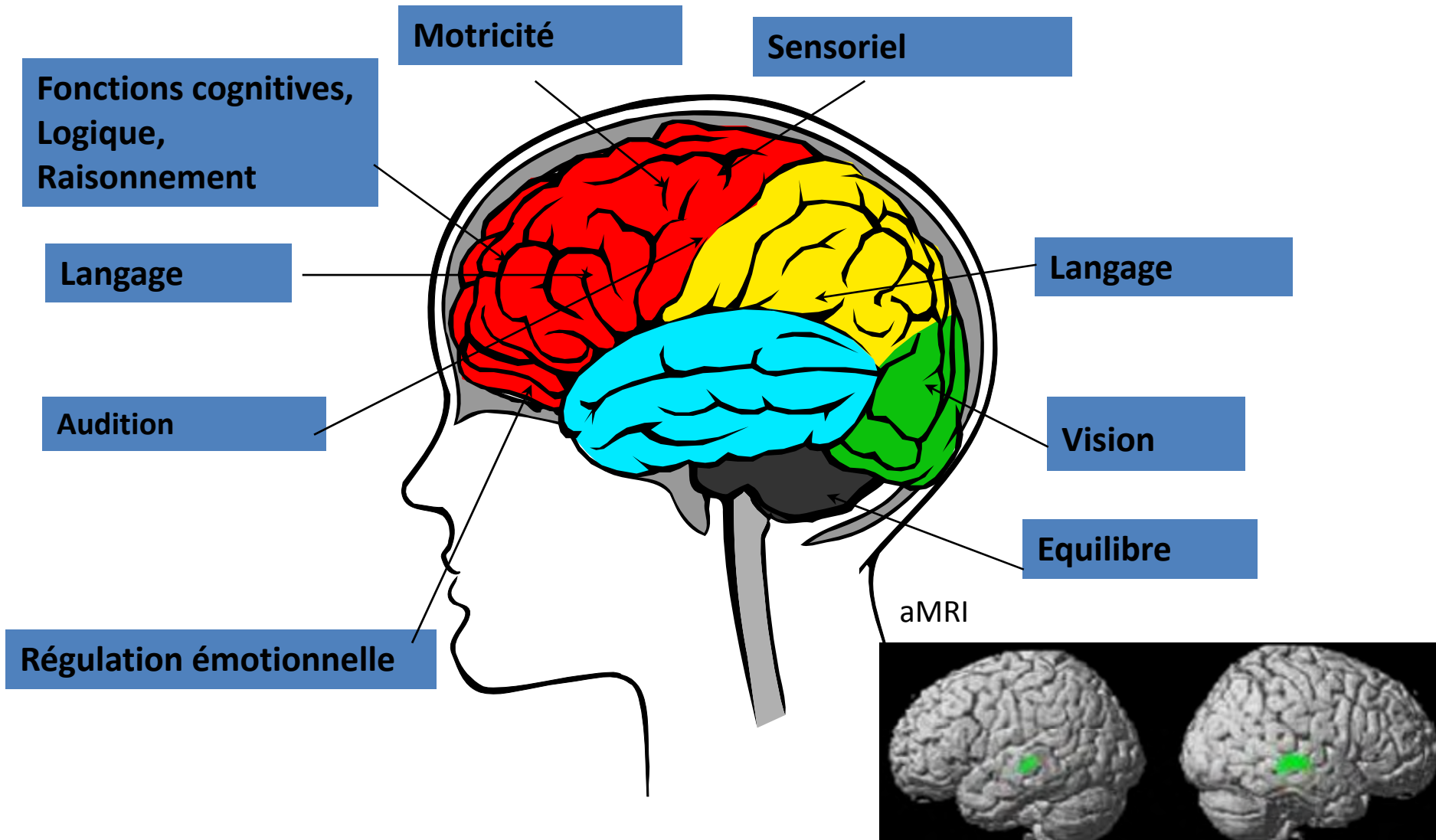
Possibles:

- Traitement prénatal aux antidépresseurs (SSRI)
- organophosphates (pesticides); interaction GxE.

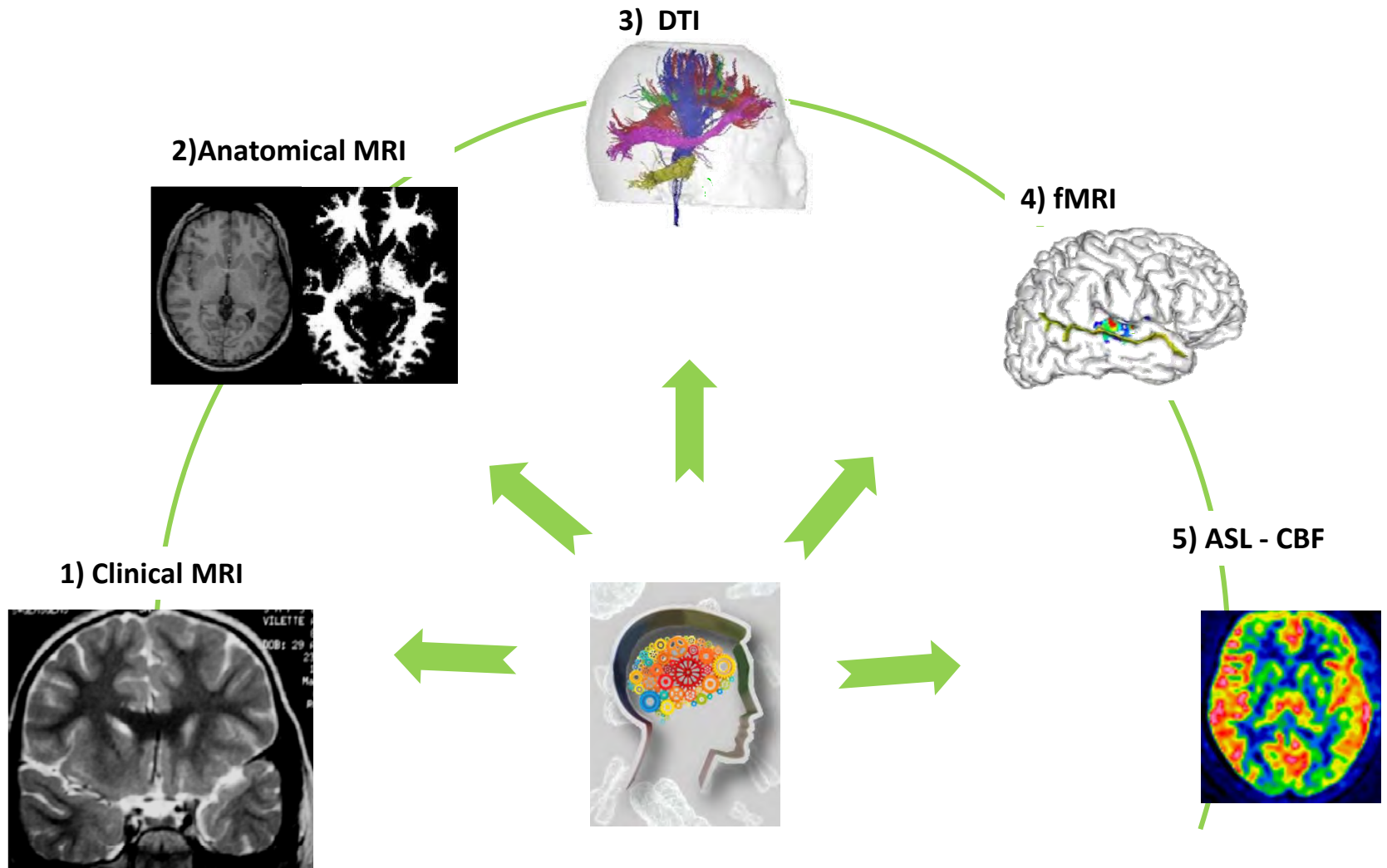
Non prouvés ou réfutés:

- Mercure, thimerosal (vaccin ROR).
- Attitude des parents
- Dépression maternelle

Un trouble neurodéveloppemental



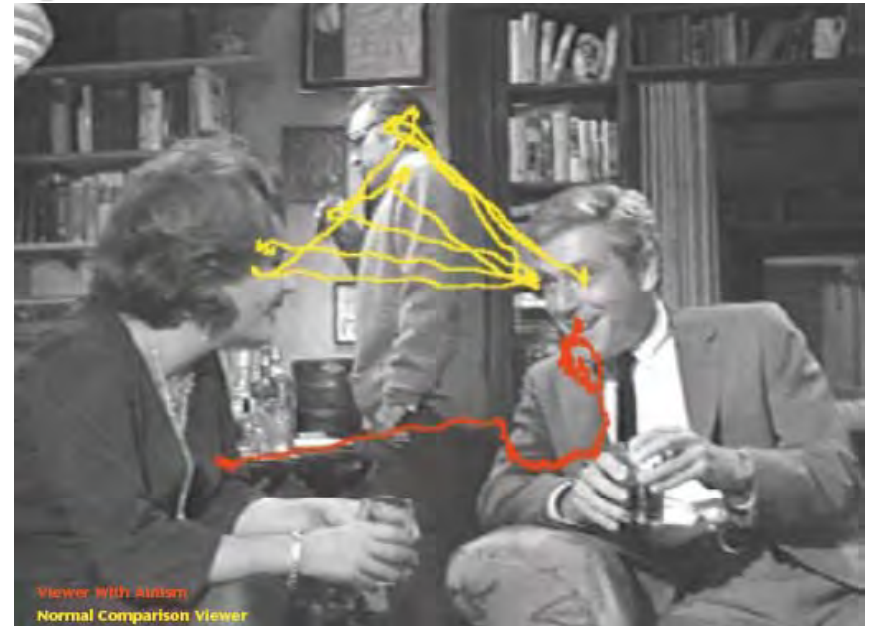
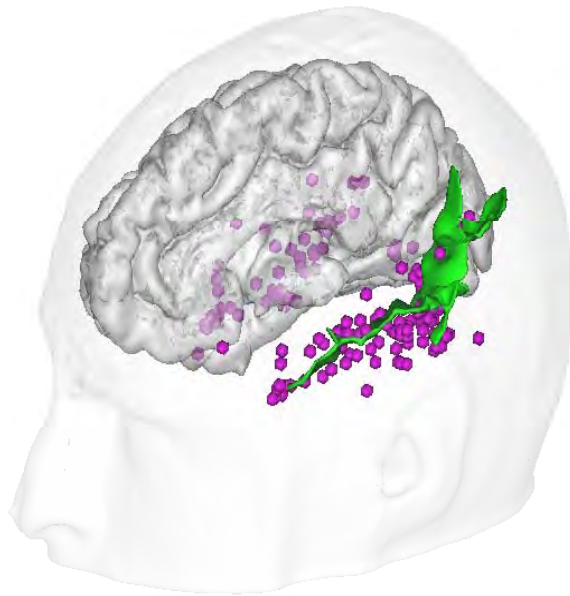
Neuro Imagerie et autisme



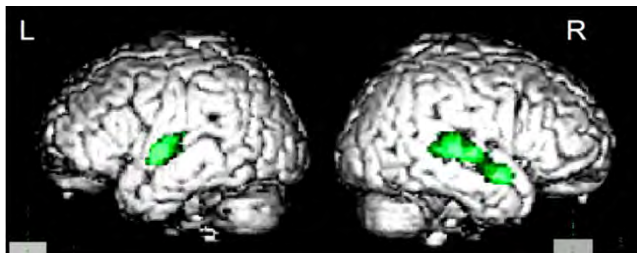
Taille cerveau, hypoplasie cervelet, hippocampe, dilatation ventriculaire,

INMED/TINS special issue

Autism, the superior temporal sulcus and social perception

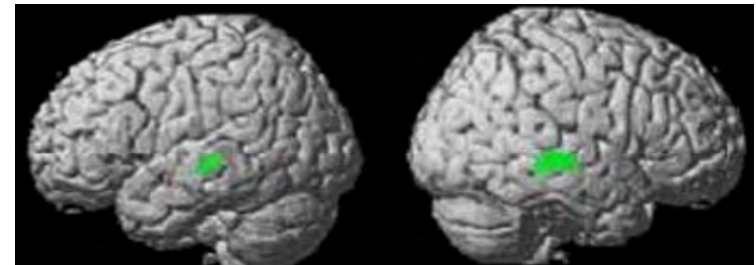


PET



Zilbovicius et al, 2000
Meresse et al, 2005
Duschenay et al, 2011

aMRI



Boddaert et al, 2004



La perception sociale dans les TSA

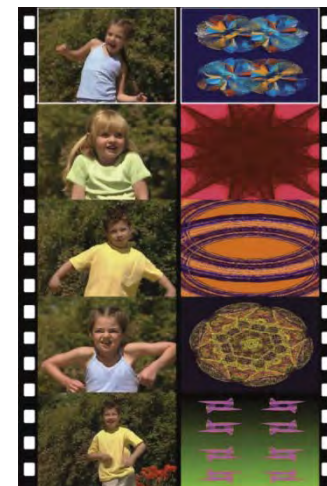
Le regard et la voix

Abnormal cortical voice processing in autism

Hélène Gervais¹, Pascal Belin^{2,3}, Nathalie Boddaert^{1,4},
Marion Leboyer⁵, Arnaud Coez¹, Ignacio Sfaello¹,
Catherine Barthélémy⁶, Francis Brunelle^{1,4}, Yves Samson^{1,7} &
Mônica Zilbovicius¹

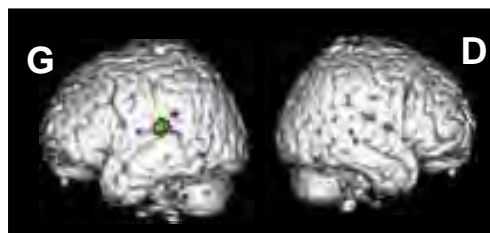
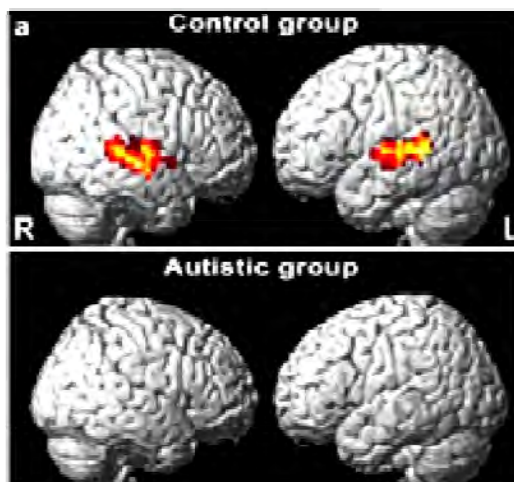


Klin et al, 2005

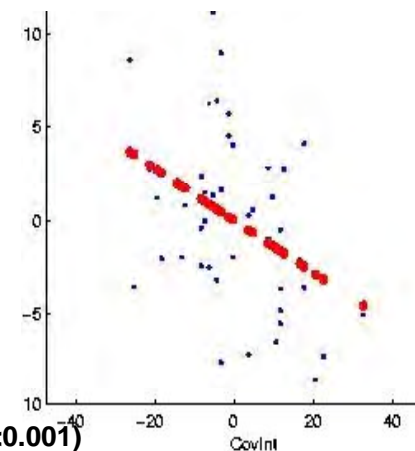


Pierce et al, 2011

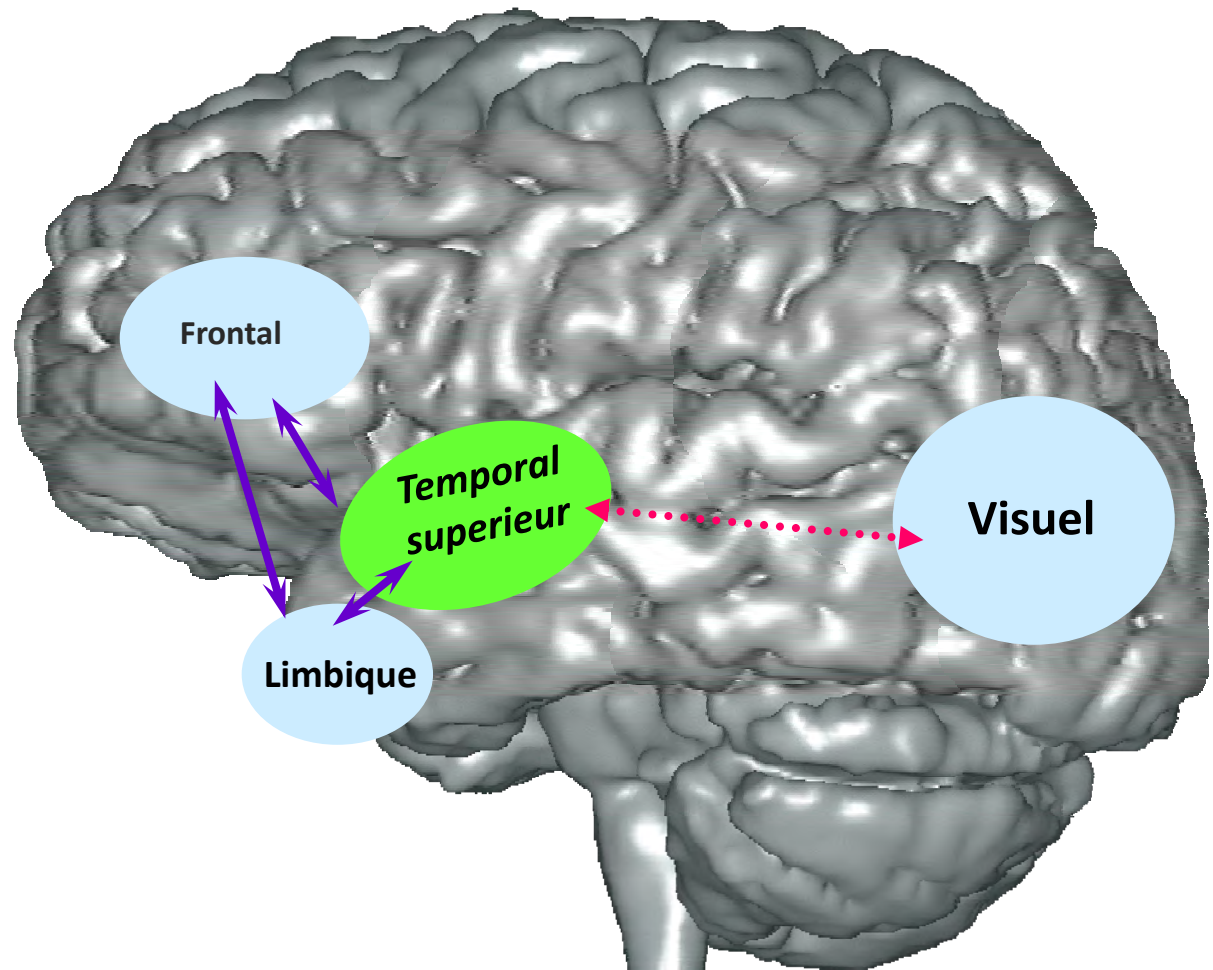
NATURE NEUROSCIENCE VOLUME 7 | NUMBER 8 | AUGUST 2004



Corrélation négative avec l'ADI global ($p < 0.001$)

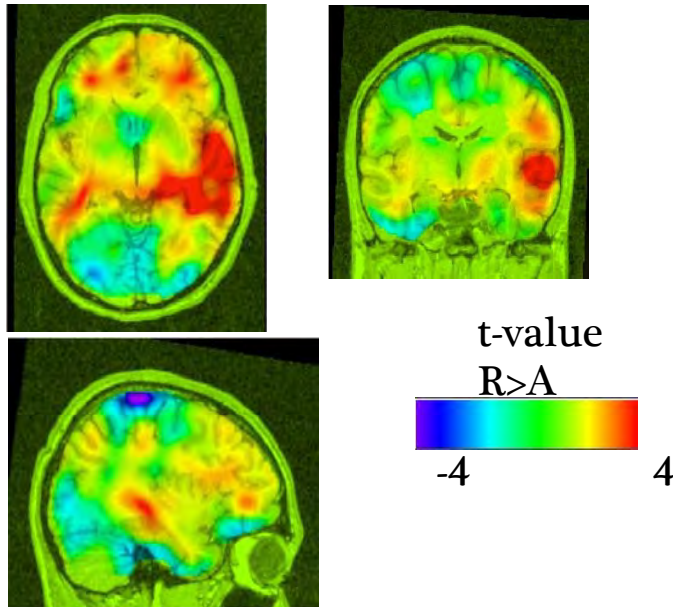


Meresse et al, 2005

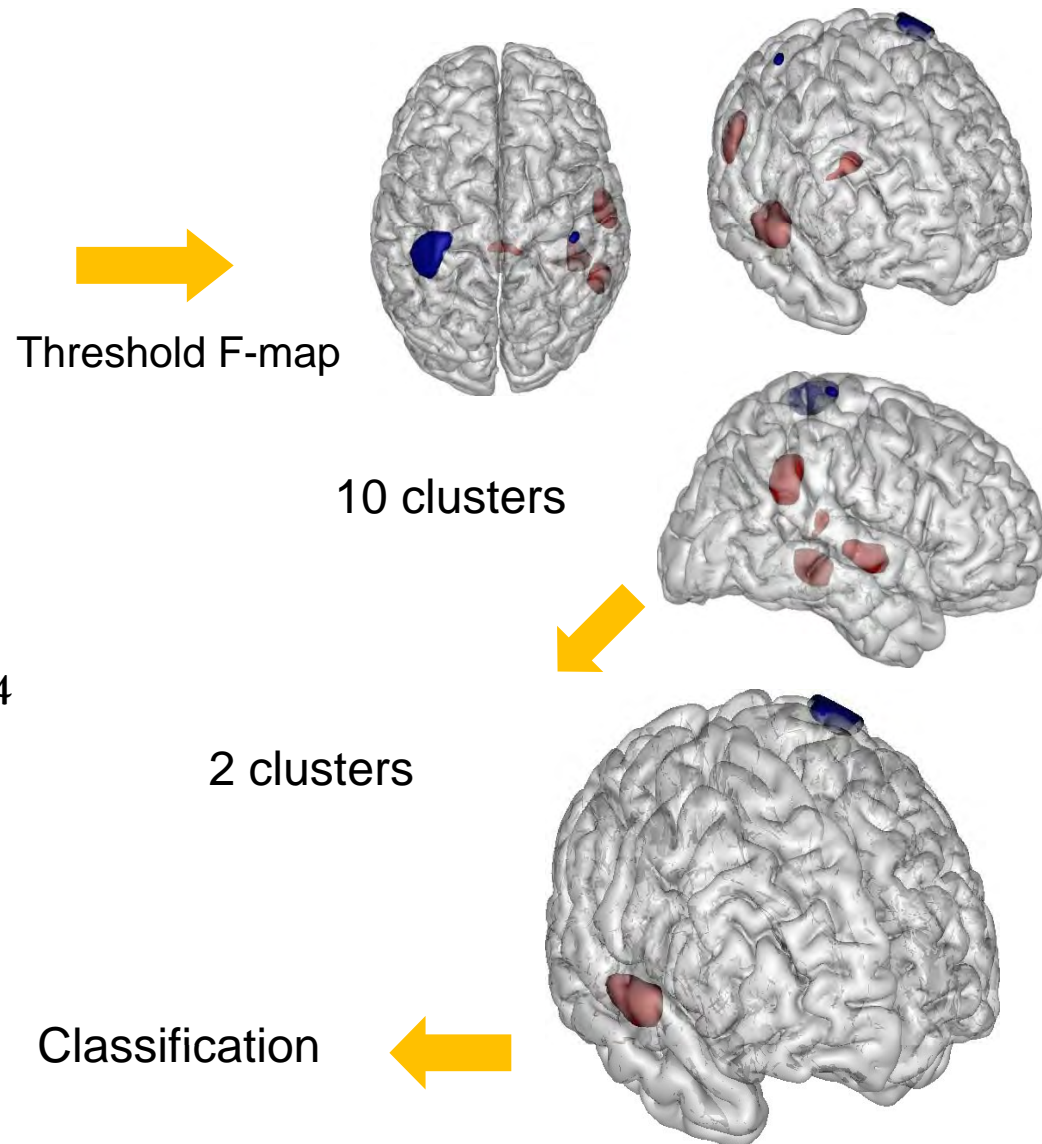


Analyse Multivariée & détection individuelle

45 A, 13 R (5-12 ans), TEP

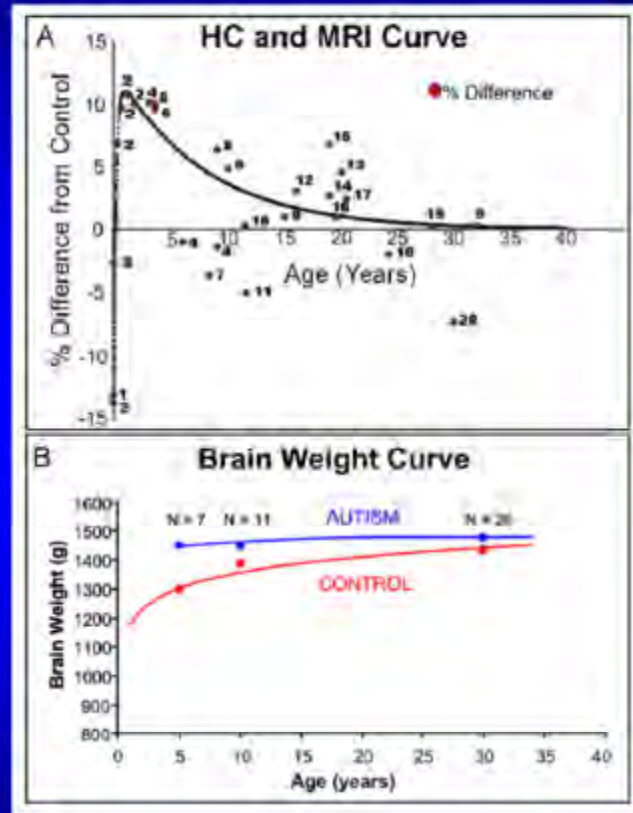
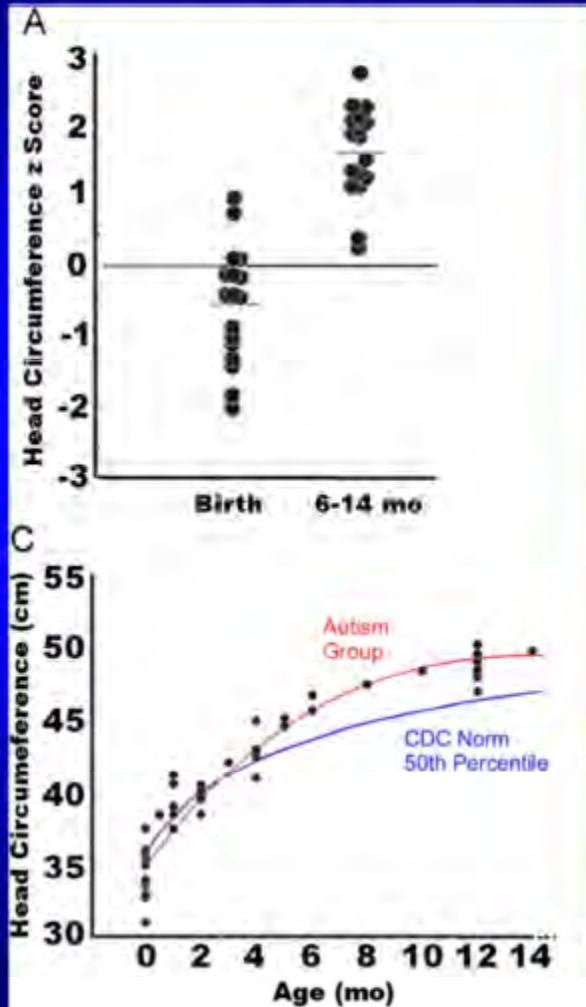


Detection individuelle : 88%
A: 91% (41/45)
R: 77% (10/13)



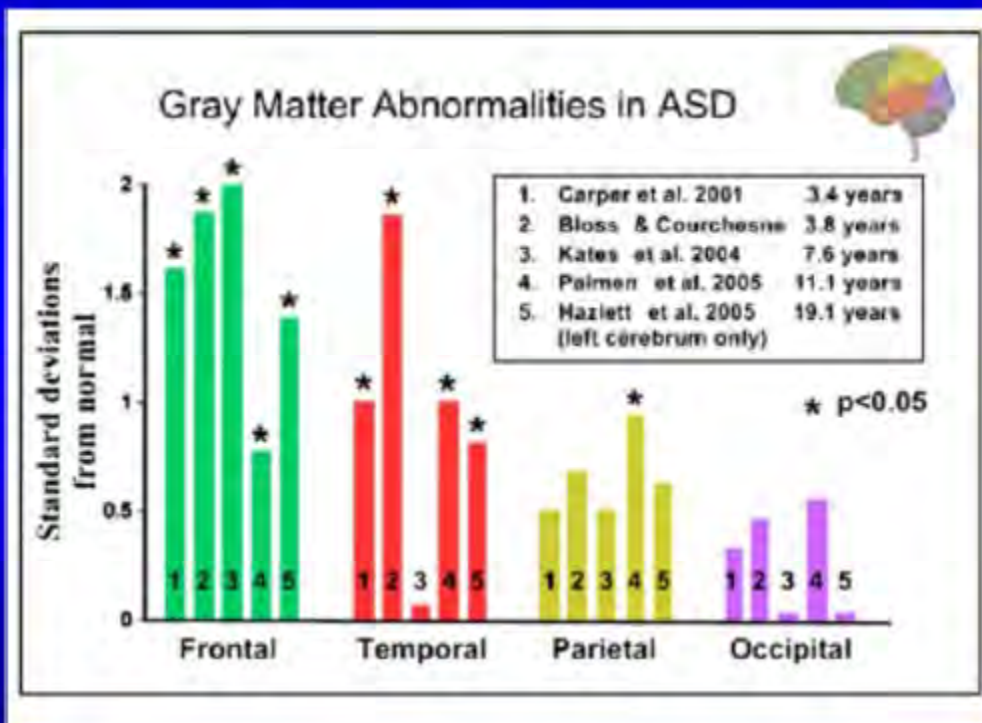
Duschenay et al., 2008, 2011

Croissance cérébrale anormale pour tous les TSA



Courchesne et al, 2007

Summary of Observed Gray Matter Abnormalities (Standard Deviations from Normal) from Studies of Children and Adolescents with ASD (Courchesne et al. 2007)



Neuron Number and Size in Prefrontal Cortex of Children With Autism

Courchesne et al. (2011) *JAMA*

Etude post-mortem de 7 enfants TSA (âge: 2-16 ans) et 7 enfants témoins appariés

- Dorsolateral prefrontal cortex
- Medial prefrontal cortex
- Orbital prefrontal cortex
- Precentral cortex
- Cingulate cortex

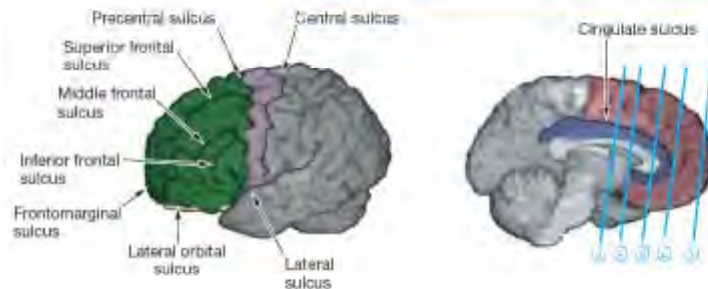
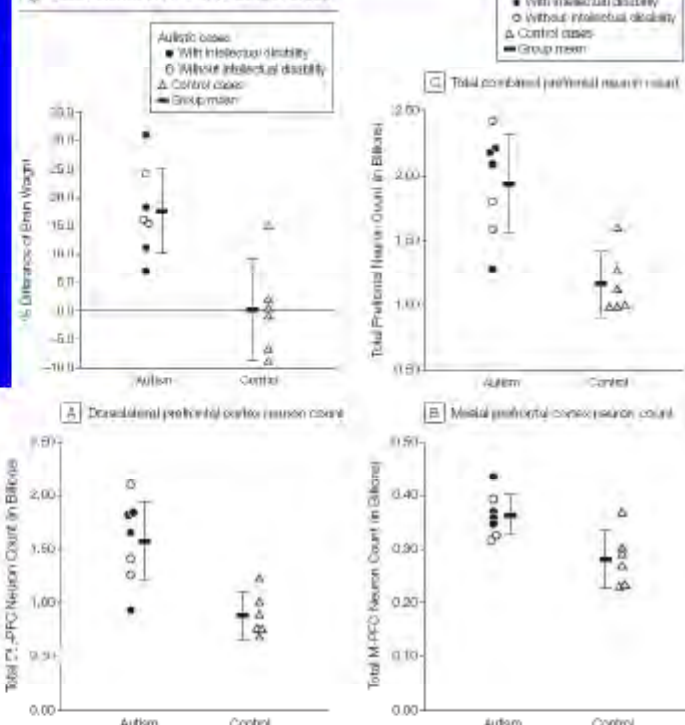


Figure 2. Difference in Brain Weight From Age-Based Norms in Autism vs Control Group

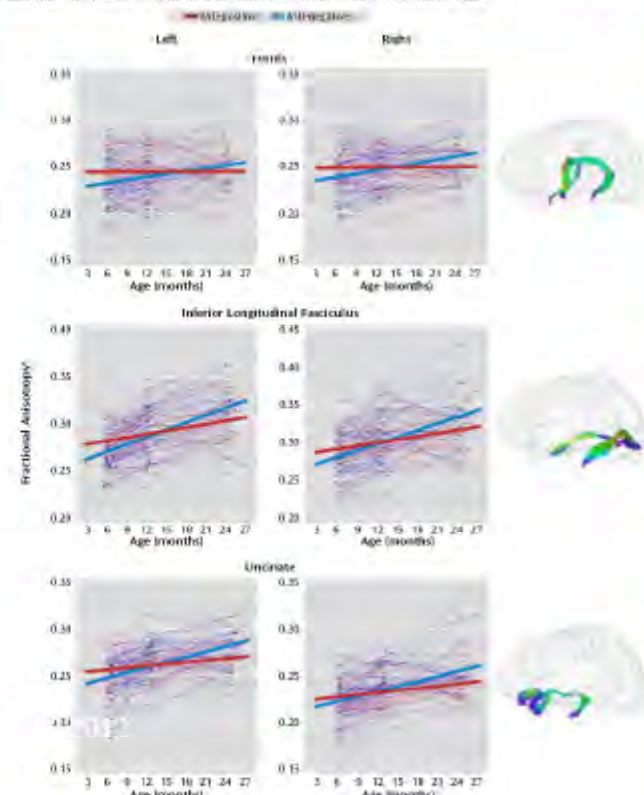


Connectivité des faisceaux de matière blanche (6-24 mois)

Wolff et al. (2012) *Am J. Psychiatry*

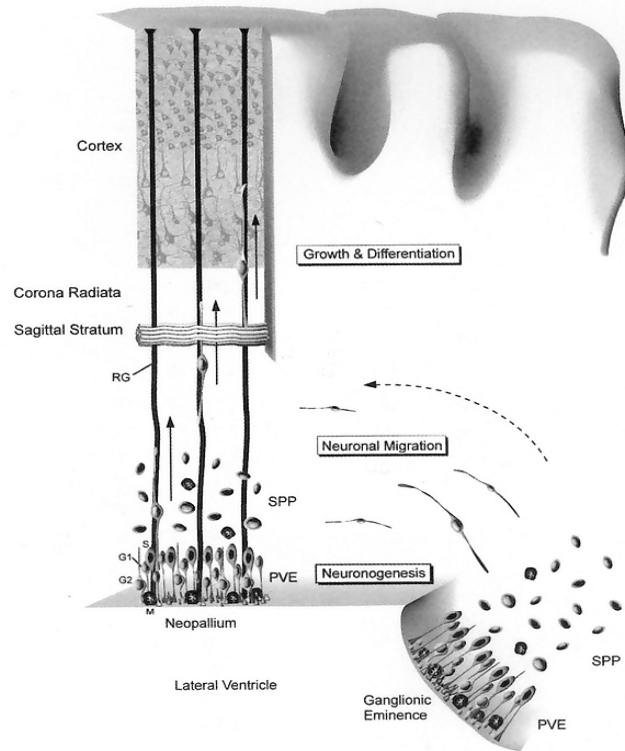
- Moindre croissance de la connectivité (FA) chez les enfants présentant des signes d'autisme à 24 mois.
- Faisceaux concernés: fornix, ILF, unciné, corps calleux, radiations thalamiques, capsule interne...

FIGURE 1 Trajectories of Fractional Anisotropy in Limbic and Association White Matter Fiber Tracts in 52 High-Risk Infants With and Without Evidence of Autism Spectrum Disorders (ASDs) at 24 Months of Age*

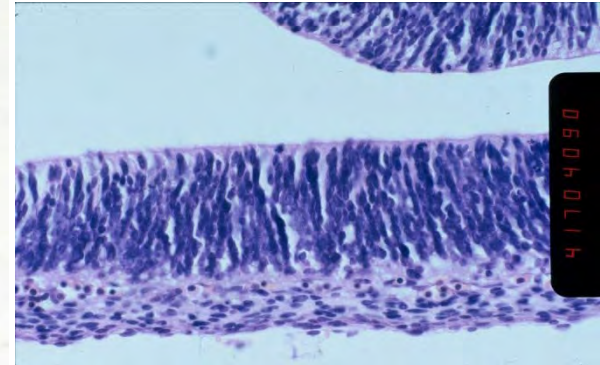


Anomalie de la migration cellulaire : modification de la structure en micro-colonnes

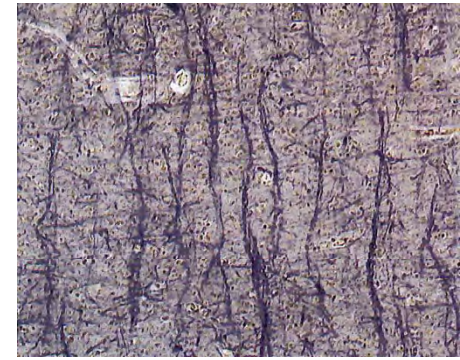
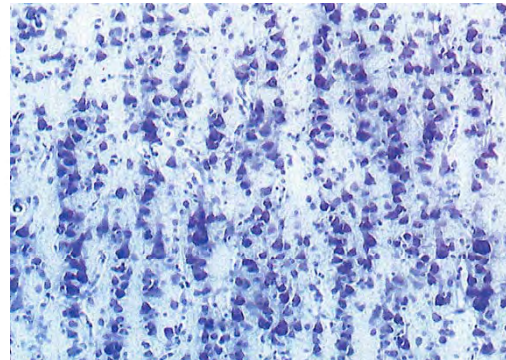
Pasko
Rakic



6 semaines



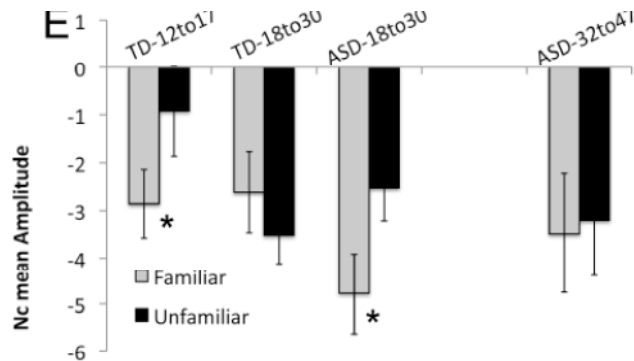
9 semaines



Migration neuronale entre 12 et 24 semaines

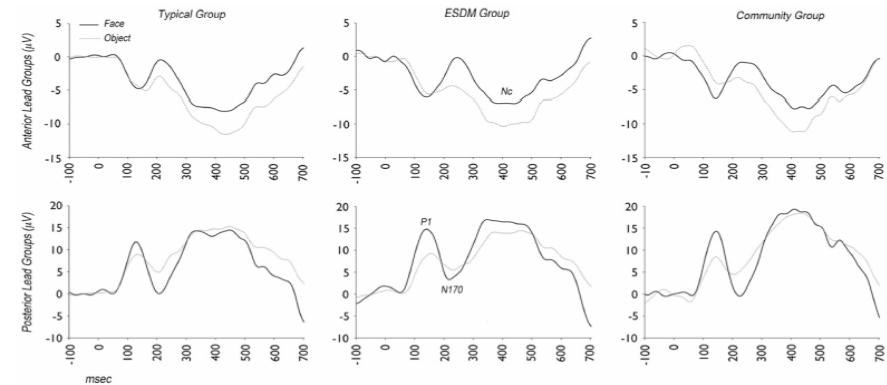
Developmental Change in the ERP Responses to Familiar Faces in Toddlers with Autism Spectrum Disorders Versus Typical Development

S.J. Webb, E.J.H. Jones, K. Merkle, K. Venema, J. Greenson, M. Murias, and G. Dawson



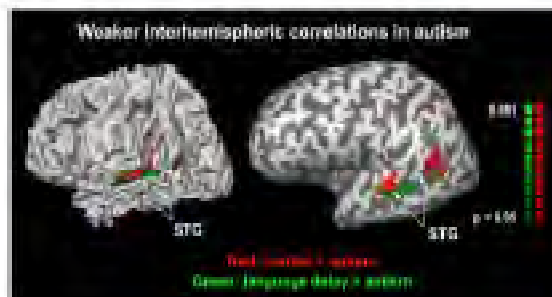
Early Behavioral Intervention Is Associated With Normalized Brain Activity in Young Children With Autism

Geraldine Dawson, Ph.D., Emily J.H. Jones, Ph.D., Kristen Merkle, B.S., Kaitlin Venema, B.S., Rachel Lowy, B.S., Susan Faja, Ph.D., Dana Kamara, B.S., Michael Murias, Ph.D., Jessica Greenson, Ph.D., Jamie Winter, Ph.D., Milani Smith, Ph.D., Sally J. Rogers, Ph.D., and Sara J. Webb, Ph.D.



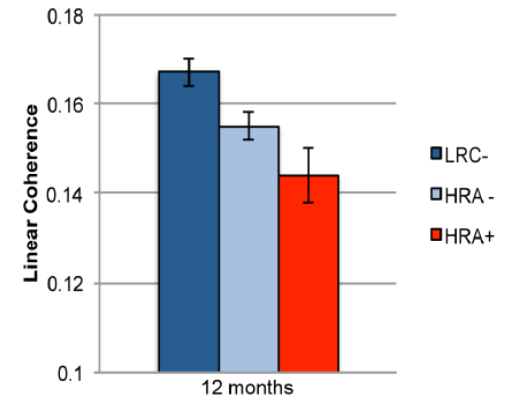
Disrupted neural synchronization in toddlers with autism

Ilan Dinien^{1,2}, Karen Pierce^{1,5}, Lisa Eyley^{1,3}, Stephanie Solso¹, Rafael Malach², Marlene Behrmann⁴, and Eric Courchesne^{1,5}

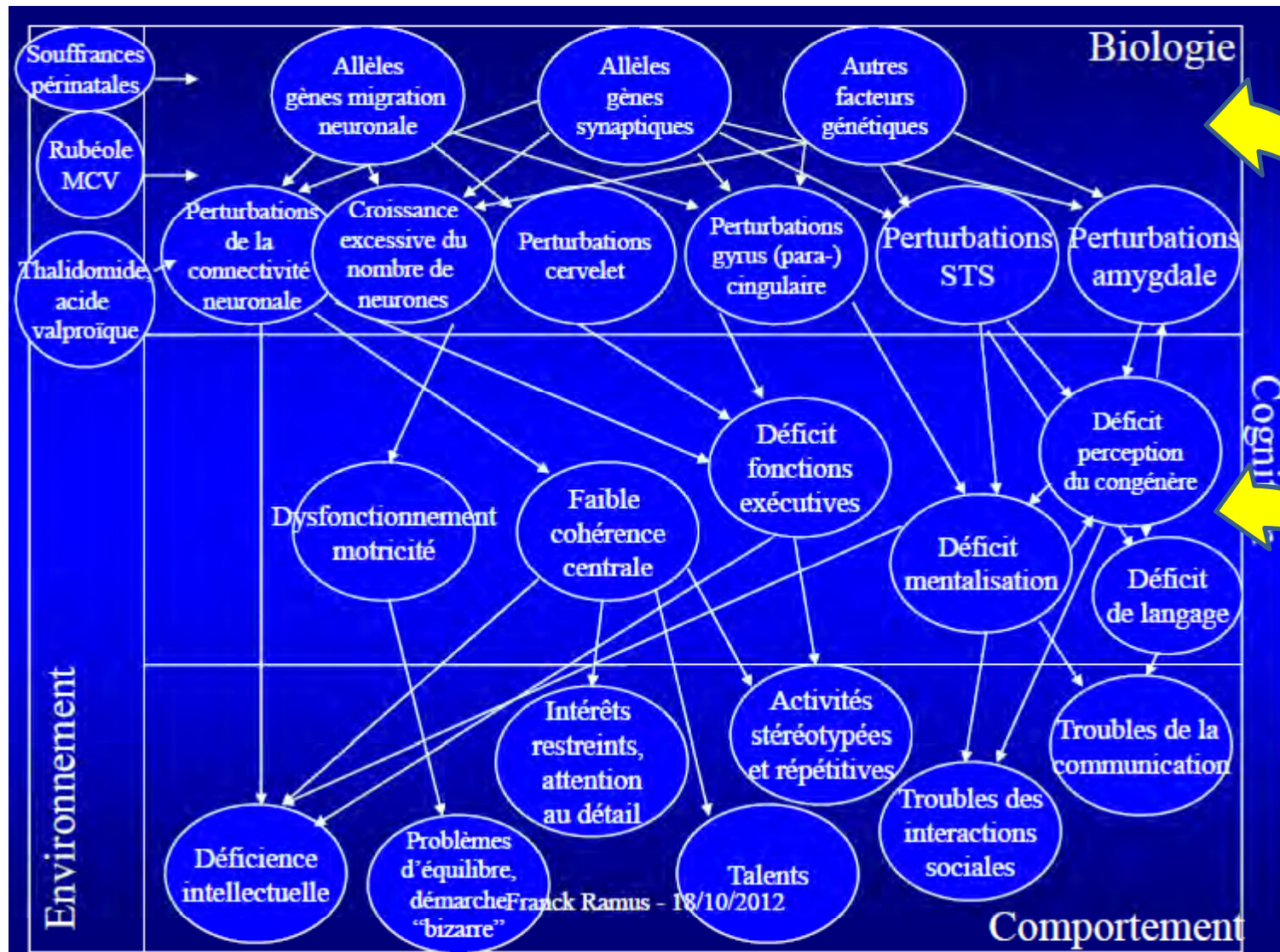


Functional Connectivity in the First Year of Life in Infants at Risk for Autism Spectrum Disorder: An EEG Study

Giulia Righi¹, Adrienne L. Tierney², Helen Tager-Flusberg³, Charles A. Nelson^{4,5,6*}



Modélisation : 35 ans de recherche....



Patterns d'émergence des symptômes de TSA : une lecture précoce

Début précoce : signes d'alerte

- Orientation au nom
- Regard vers le visage d'autrui
- Attention conjointe
- Partage affectif
- Imitation

- **Entre 12 et 24 mois : pattern le plus solide d'expression précoce**

Palomo et al, 2006, Wetherby et al, 2004, Werner et al, 2000, Baranek et al, 1999



De la naissance aux premiers signes

L'approche "Baby Sib"

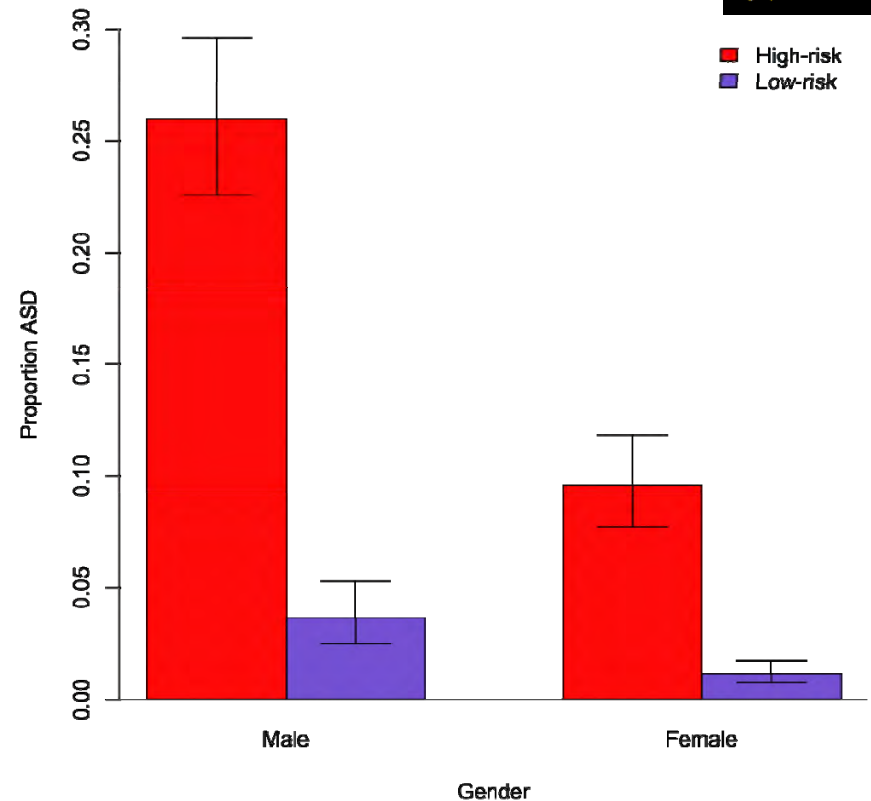
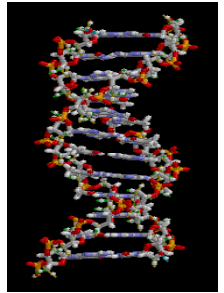


80-85%

15-20%

Normal

TSA



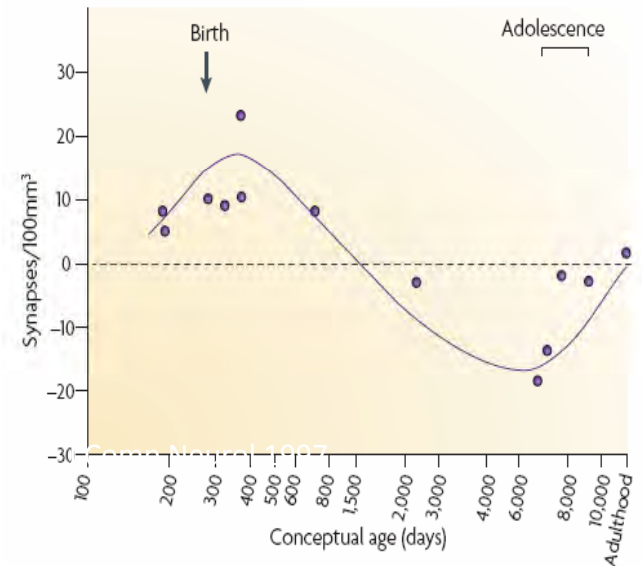
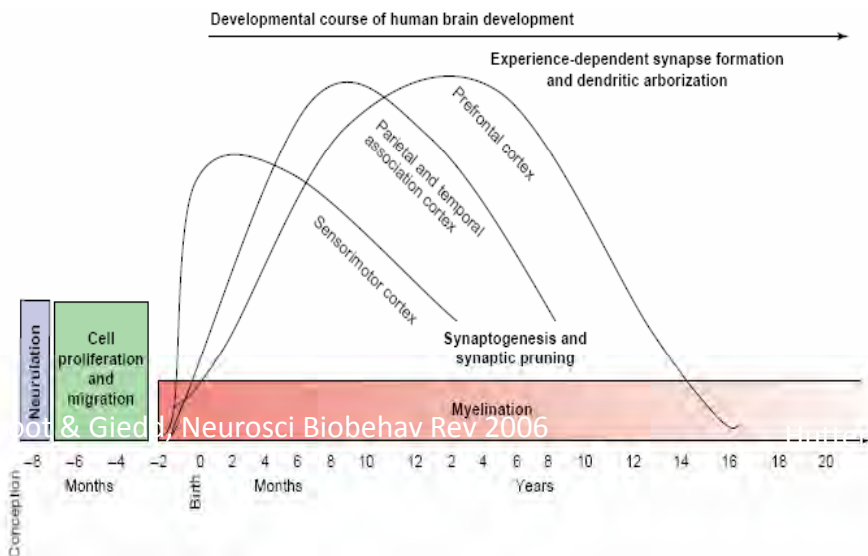
Ozonoff et al. (2011).
Recurrence risk for ASD:

Pistes de recherche

Identifier :

- Quels comportements peuvent être modifiés?
- Quand?
- Comment?

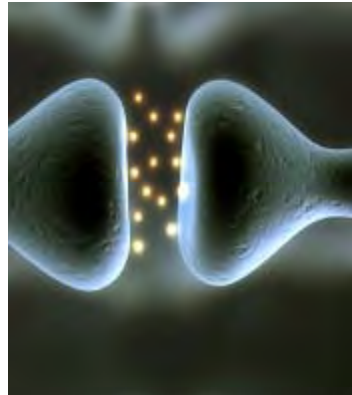
Important: aspects développementaux



Modèles animaux, stimulation précoce et plasticité cérébrale

SYNAPSES

Rampon et al., 2000
Turner et al., 2003
Greenough
and Chang, Review



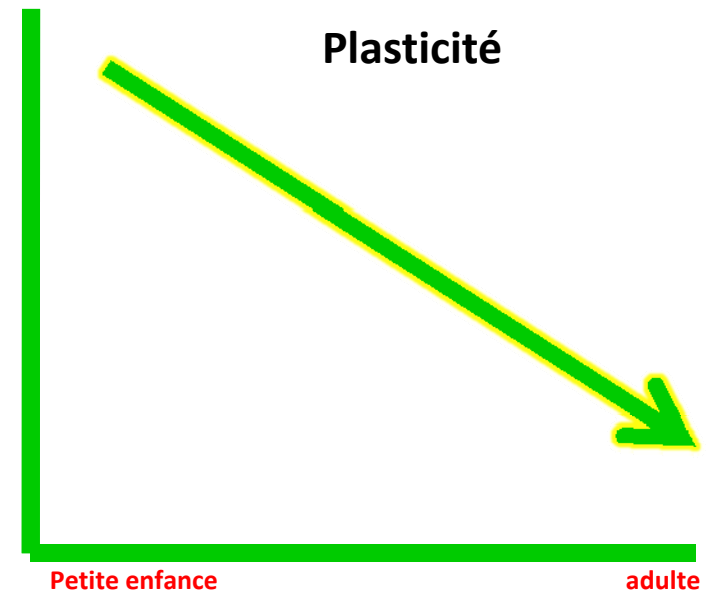
CONNECTIONS DENDRITIQUES

Volkmar&Greenough, 1972
Greenough et al., 1986

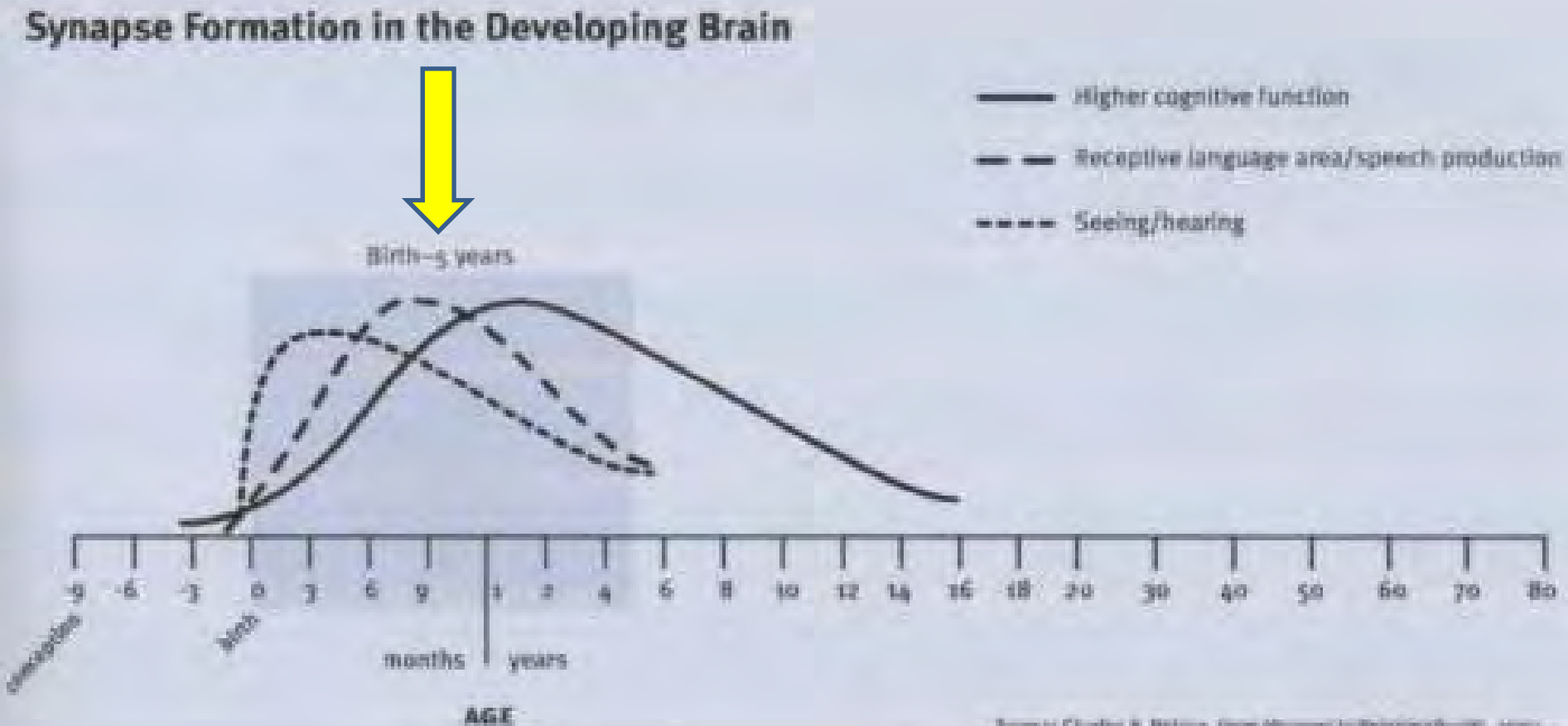


PERFUSION CAPILLAIRE

Black et al., 1987
Sirevaag et al., 1988



The timing and quality of early experiences combine to shape brain structure.
Center on the Developing Child, Harvard University (February 2008)



Les signes d'alerte : outils de détection

Modified Checklist for Autism in Toddlers M-CHAT

Robins et al, 2001

- Questionnaire court rempli par les parents (23 items)
- Sensibilité 85%
- Spécificité 65%
- Cotation rapide et simple

82% des pédiatres recherchent un retard de développement
Plus de 50% sans outil validé
Seuls 8% font un screening TSA

(dosReis et al, 2006)

Passation du M-CHAT



- Fourni aux parents lors d'une visite entre 18 et 24 mois (23 items)
- Cotation rapide pour discussion avec les parents lors de la consultation.
- Questions et inquiétudes abordées en entretien de follow-up interview

2- votre enfant s'intéresse -t'il à d'autres enfants?

7- votre enfant utilise-t'il son index en pointant pour vous montrer les choses qui l'intéressent?

9 - votre enfant amène-t'il des objets pour vous les montrer

13- votre enfant vous imite-t'il? (exp : grimace)

14 - votre enfant répond-il à son nom quand vous l'appellez?

15 - Si vous pointez vers un objet de l'autre coté de la pièce, votre enfant suivra-t'il des yeux?

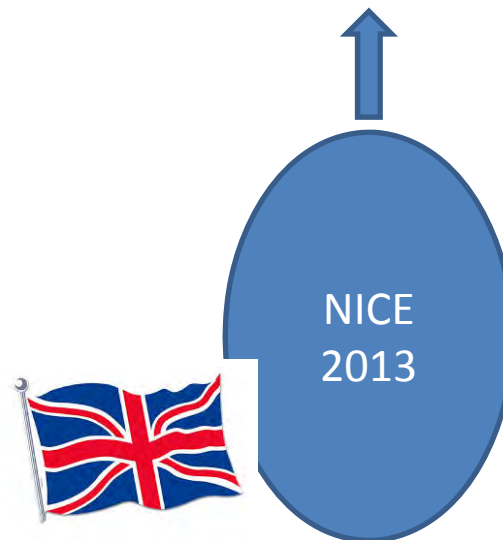
2 items critiques ou 3 items

Recommandations de screening, AAP, 2006

pour tout enfant de 18 mois

*“early and continuous surveillance
and screening for ASD to ensure that
children are identified and receive
access to services as early as
possible”*

(retrieved from <http://www.aap.org>)



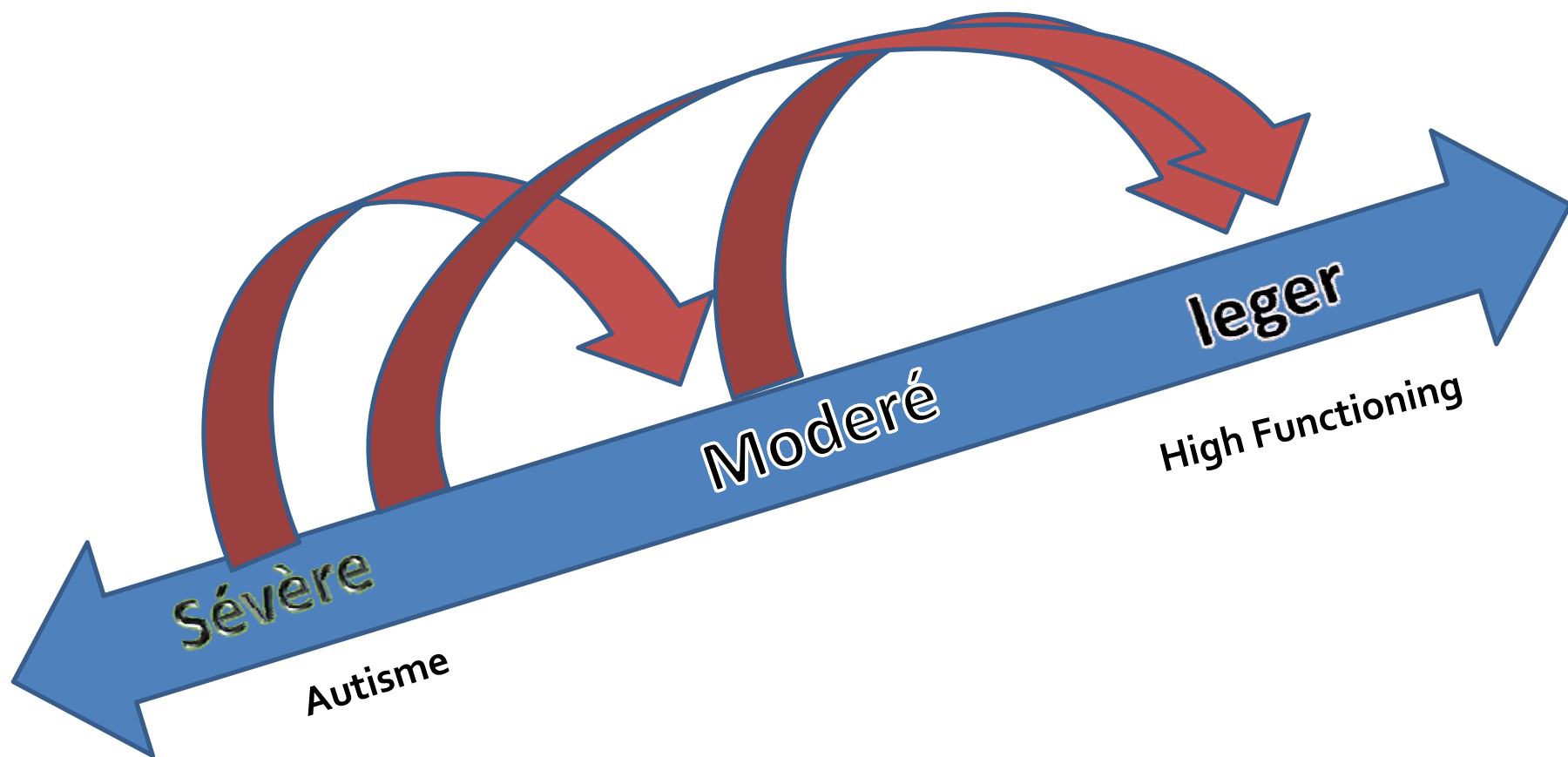
Le diagnostic chez le très jeune enfant

- Procédures spécifiques, avec outils spécifiques
- Equipe pluridisciplinaire formée
- Accompagnement au diagnostic
- Articulation avec **l'intervention précoce++++**

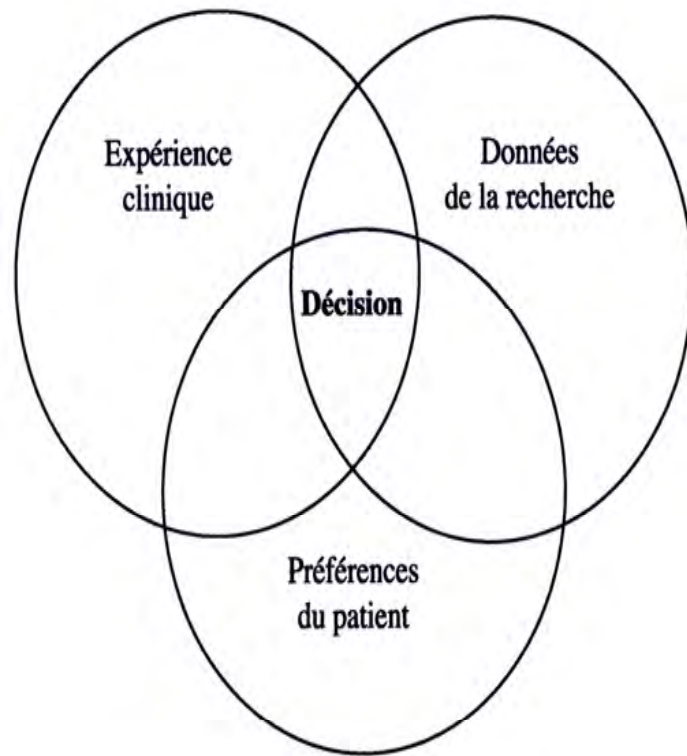


Troubles du spectre autistique

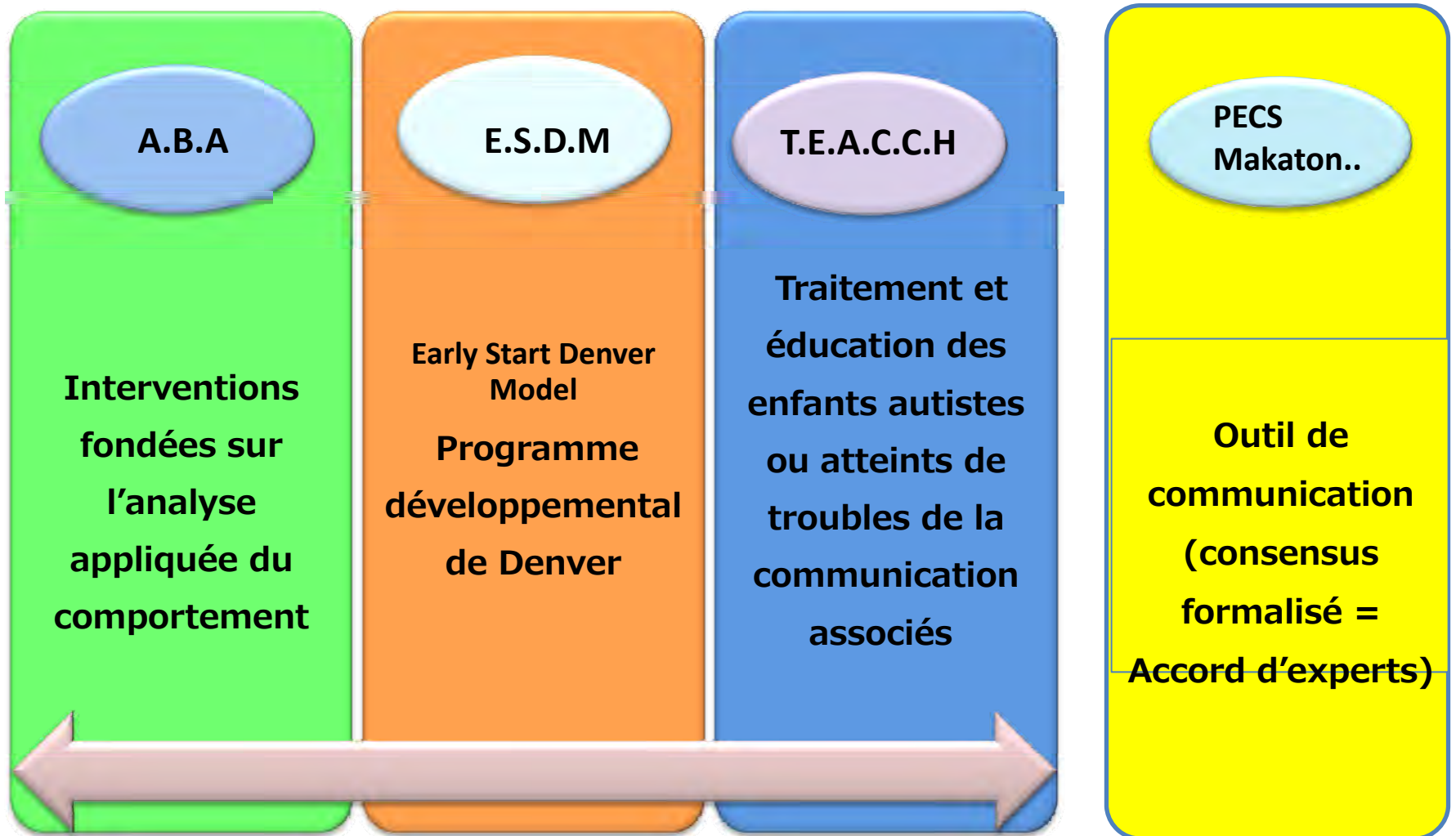
Sous intervention intensive et précoce, les enfants évoluent dans le spectre



Pratiques basées sur la preuve



Approches comportementales/développementales recommandées :



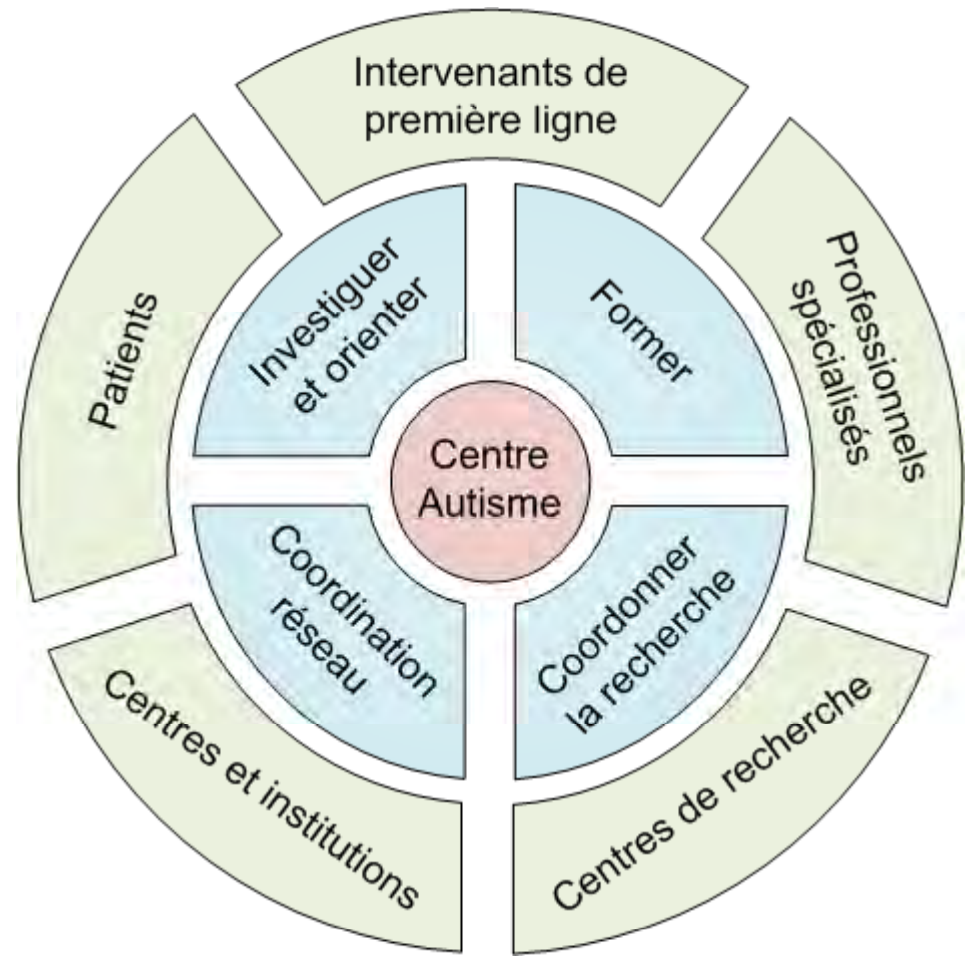
Early Start Denver Model (ESDM)

- Approche développementale associée au modèle comportemental ABA :
motivation et imitation
- Renforcer les aptitudes présentes
- Implication parentale accentuée
- 20 à 25h/S, avec l'enfant et les parents (domicile)
- Modèle évalué sur 2 ans
- *Amélioration comportementale*
- *Amélioration cognitive et de la communication (80% langage avant 5 ans)*
- *Amélioration de la socialisation et des capacités interactives*
- *Amélioration de l'autonomie*

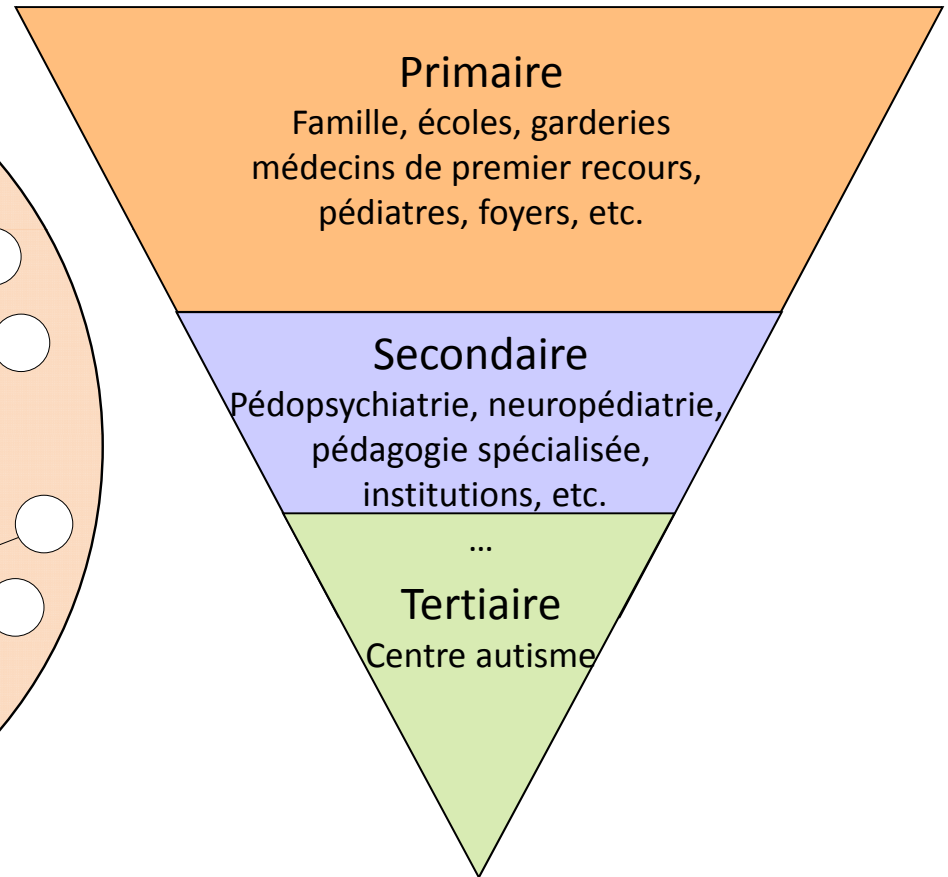
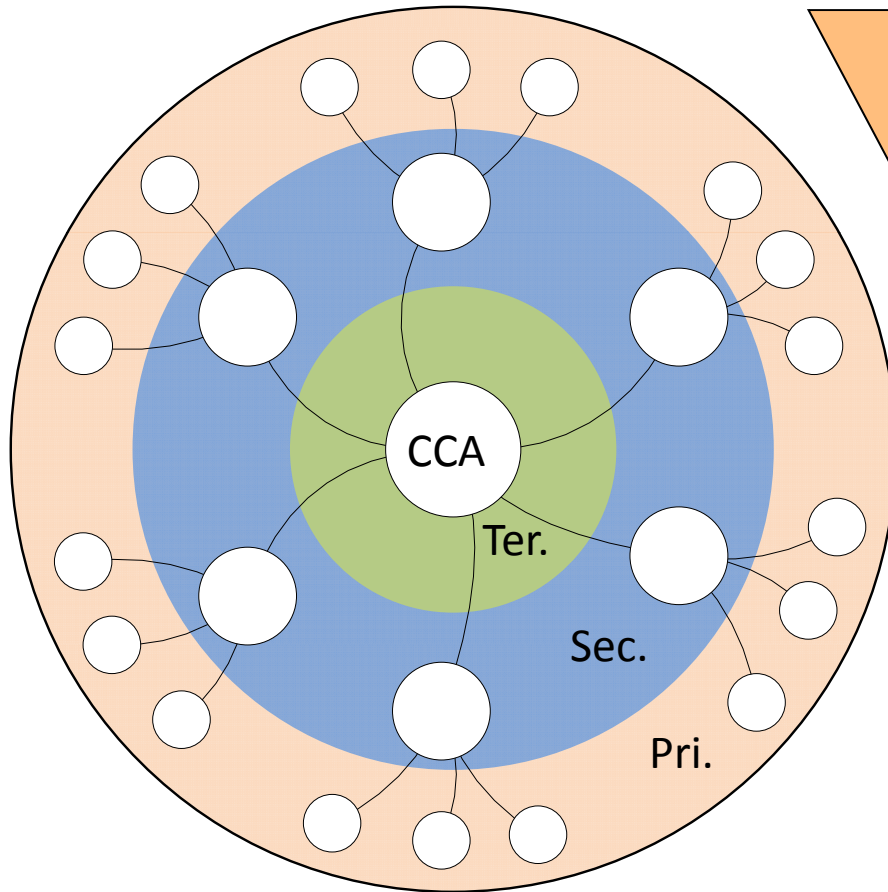


Le Centre Cantonal Autisme

1. Investigation et orientation de situations cliniques complexes
2. Evaluation et coordination du réseau cantonal de prises en charge dans le cadre d'une gouvernance intégrant tous les partenaires de l'Etat et des milieux concernés
3. Coordination et conduite de recherches
4. Formation pluridisciplinaire et communication auprès des publics concernés



MODÈLE DE DÉVELOPPEMENT



Axe clinique : consultations, bilans diagnostiques, orientation

Population concernée : enfants, ados, adultes

- Primo-diagnostics
- Demande de 2ème avis
- Avis spécialisés dans le contexte de maladies déjà diagnostiquées (collaboration avec la neuropédiatrie...)
- Réévaluations, avis d'orientation, avis thérapeutique
- Détection précoce avec suivi des sib-pairs
- Groupes et guidance parentale

Modèle de prise en charge (1)

1. Consultations en binôme

Demandes : professionnels, famille, adultes

2. Bilan diagnostic clinique pluridisciplinaire

- Organisation sur six sessions (six ½ journées), entre 8 à 12 séances d'évaluation
- Bilan communication, socio cognitif, neuropédiatrique, psychomotricité, entretiens et tests diagnostiques spécifiques, neuropsychologiques
- Synthèse en invitant le ou les professionnels déjà impliqués
- Annonce diagnostique
- Compte-rendu complet écrit du bilan (adressé aux professionnels et aux parents)
- Mesures sociales (BPSE, Pro Infirmis)
- Réévaluation entre 18 et 24 mois

3. Bilan paraclinique

- **Bilan génétique (clinique et tests)**
- EEG
- IRM cérébrale
- Bilan métabolique (en fonction de la clinique)

Demandes de consultations spécialisées : génétique, neurologique, dermatologique, ORL, neuropsychologie

Modèle de prise en charge (2)

1. Accompagnement au diagnostic pour la famille

- Deux consultations à une semaine d'intervalle
- Ecole des parents (6 sessions)
- Référent dans l'équipe pour chaque situation
- Groupe fratrie
- **Suivi des puinés +++**

2. Contact et mise en place du réseau

- Prise de contact avec l'adresseur et synthèse commune
- Prise de contact avec l'ensemble des professionnels déjà impliqués (médecins, rééducateurs, école, structure spécialisée, petite enfance, SEI.....)
- Identification et contact des professionnels à impliquer

3. Accompagnement à la formation des partenaires

- Présentation et discussion des objectifs avec les partenaires
- **Formation si demande des partenaires**

Suivi sib-pairs

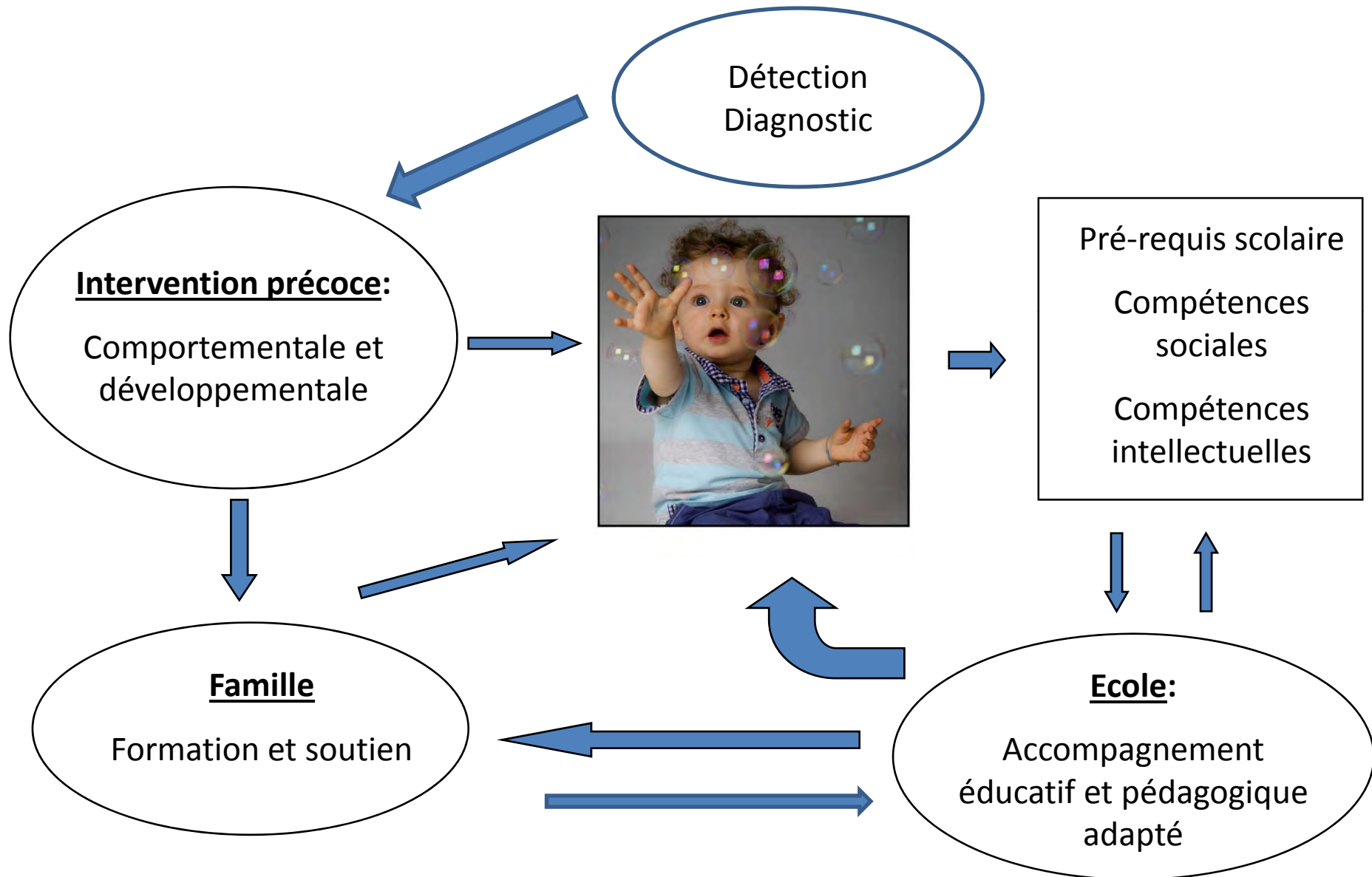
- Enfants à risque (**20%** de risque si un aîné TSA)
- Recherche systématique de signes d'alerte
- Suivi à 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois pour confirmer ou infirmer le diagnostic, *notion de diagnostic transitoire*
- Mise en place d'une intervention précoce si nécessaire
- *Dix familles concernées*

Un enjeu : détection et diagnostic précoce

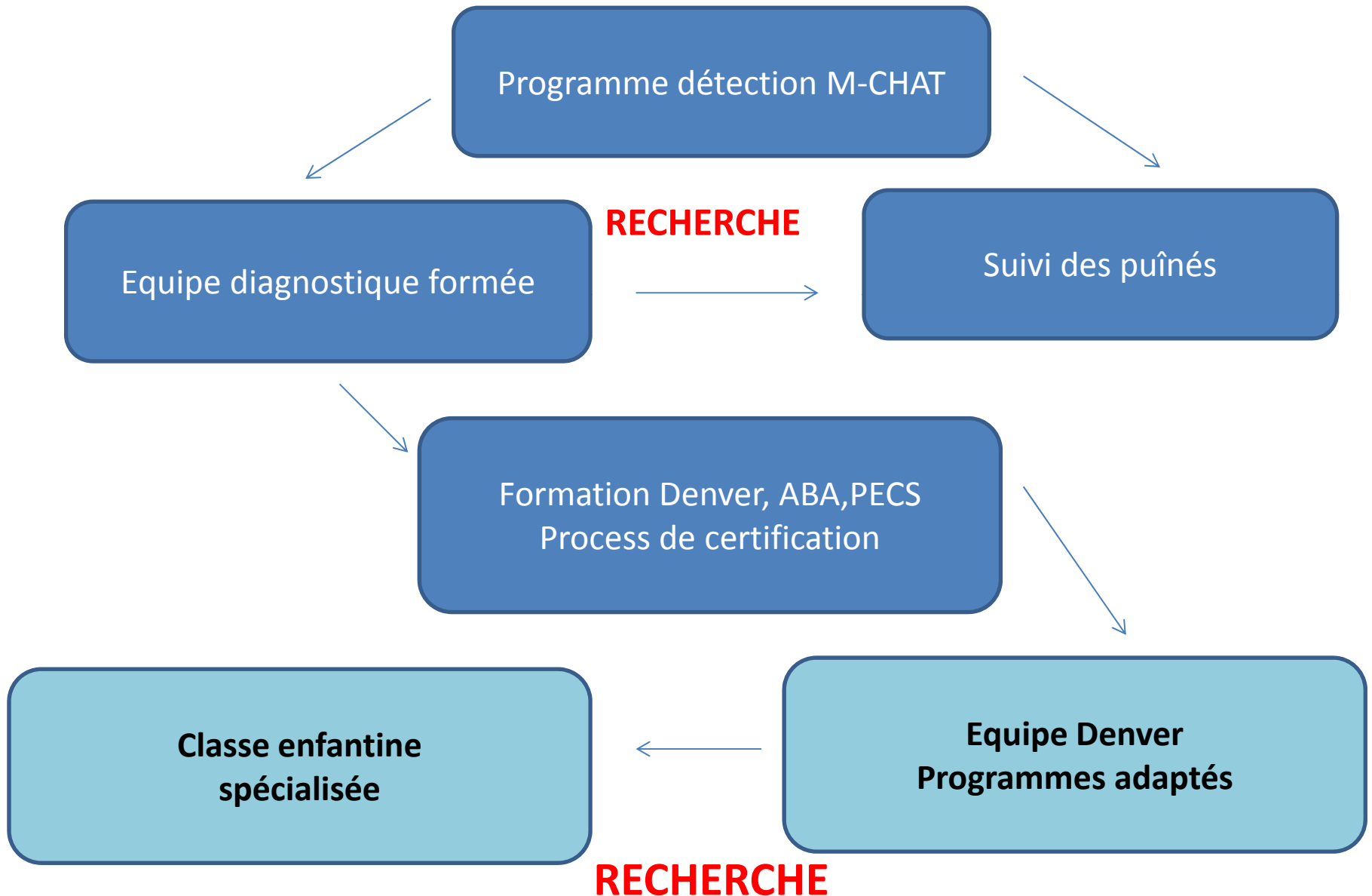
- Avant 30 mois
- Consultation commune avec la neuropédiatrie
- Batterie spécifique avec instruments validés pour très jeunes enfants
- Formation équipe
- Diffusion et formation aux professionnels impliqués

**Accompagnement des parents et programme d'intervention
articulé**

Le Centre Cantonal Autisme : vers un modèle d'influences précoces

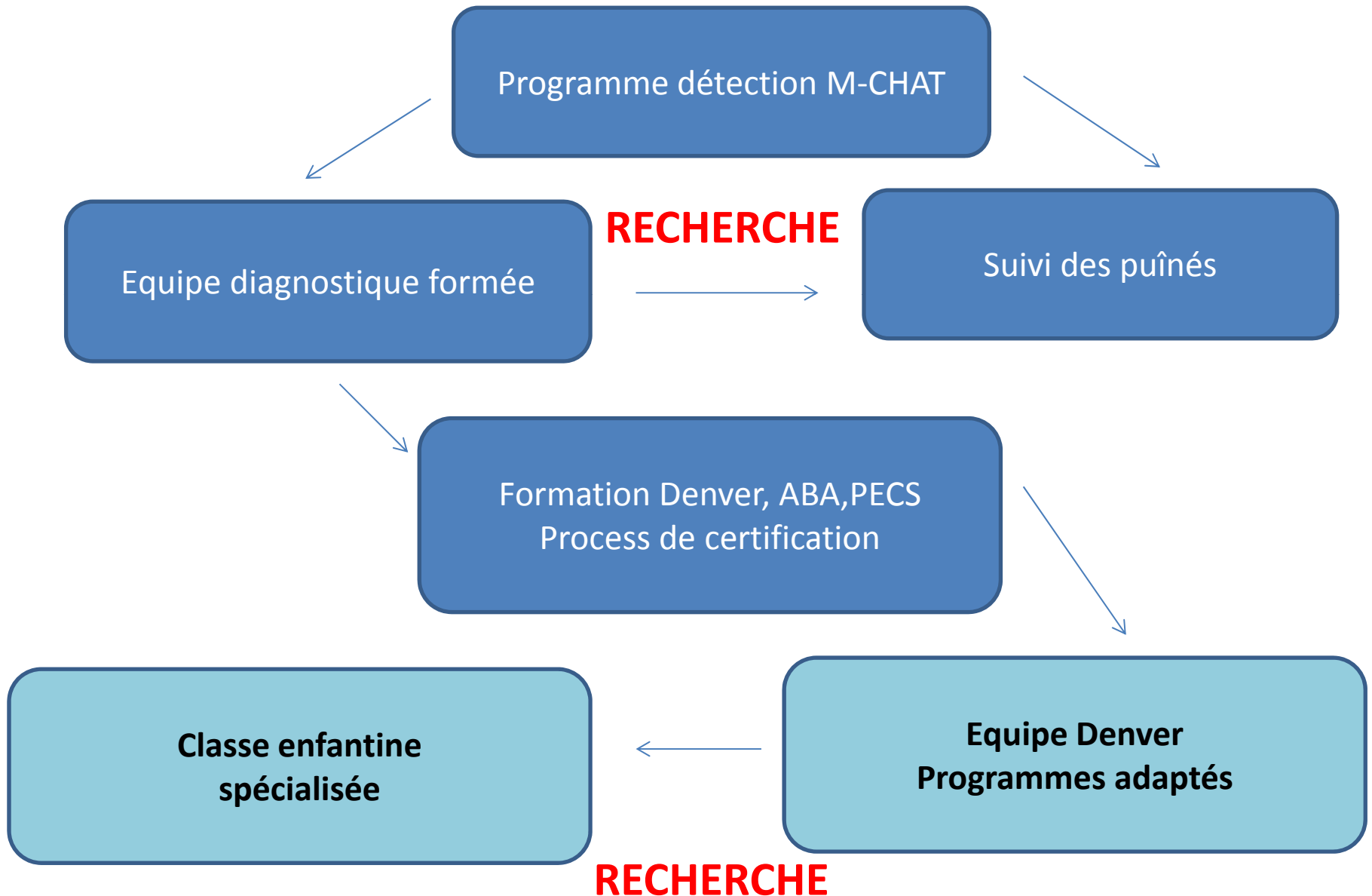


Développement du triptyque 2016-2017

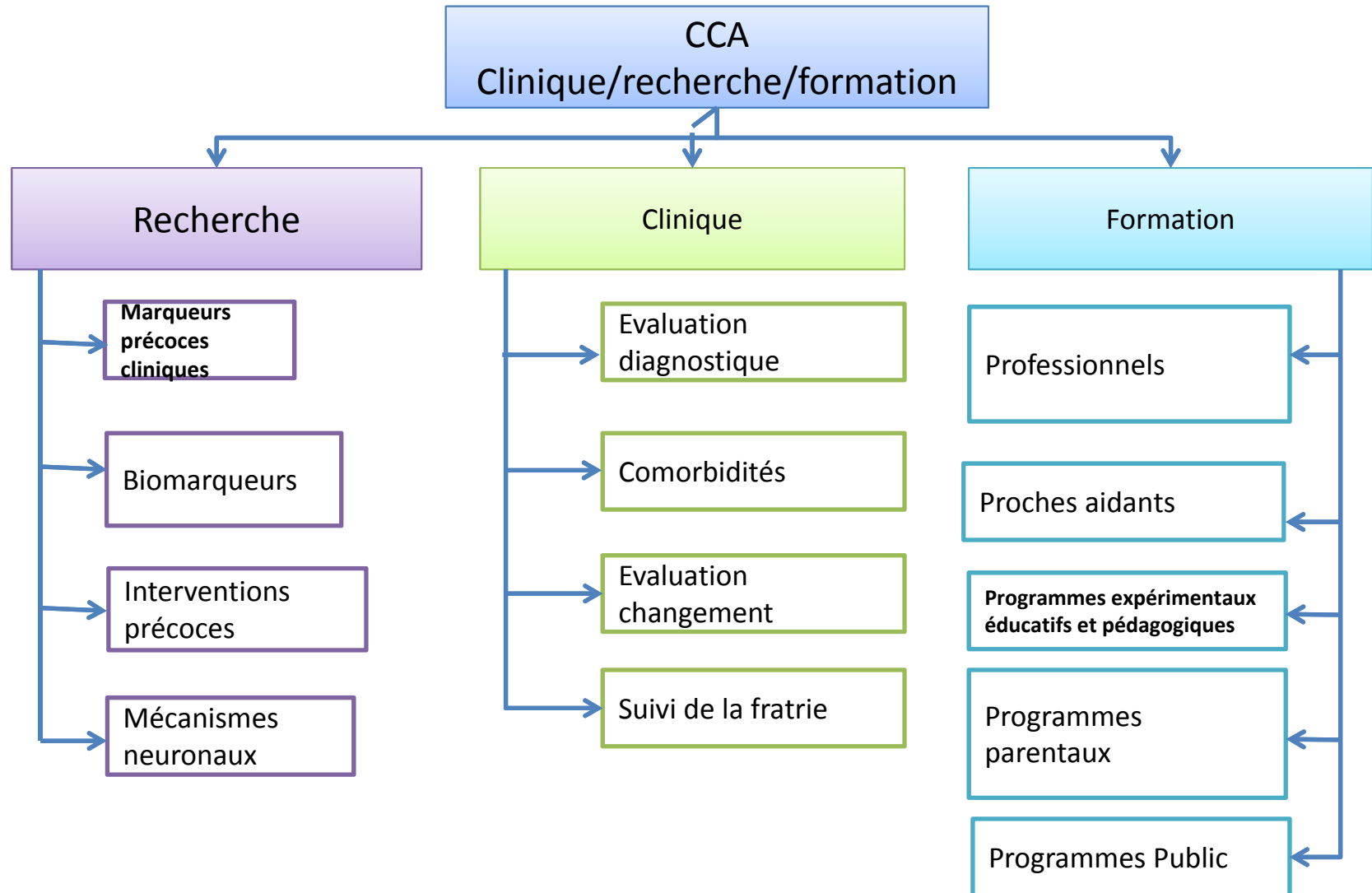


- Organisation d'une activité diagnostique structurée en utilisant les bonnes pratiques internationales et articulation fluide avec un réseau formé et informé (plan de communication)
- Plateformes communes avec la neuropédiatrie et articulation avec la neurologie (enfants-adultes) et la psychiatrie (enfants-adultes, DP)
- Sensibilisation des principaux partenaires petite enfance aux signes d'alerte + diagnostic précoce, selon les recommandations de l'OFAS et internationales
- Mise en place de DIP

Développement du triptyque 2016-2017



CCA : organisation du Triptyque



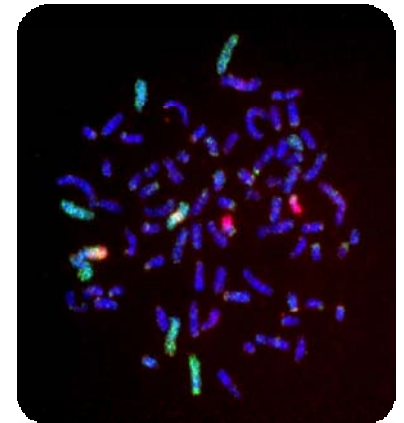
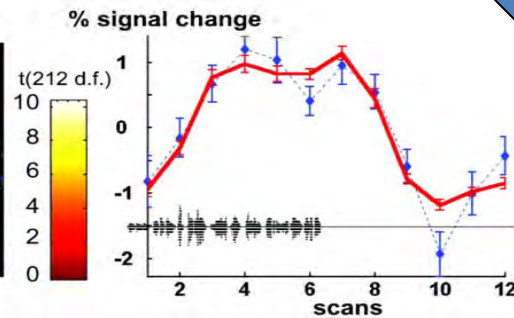
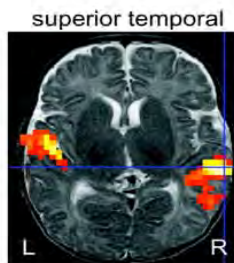
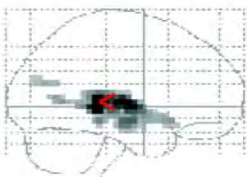
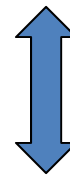
Mesurer la neuroplasticité *in vivo*?

Modèle interventionnel/longitudinal



Intervention:
court-term vs. long-term

Biomarqueurs diagnostiques/biomarqueurs de changement



- Etudes longitudinales chez le très jeune enfant
- Sib studies



Le CCA, une équipe pluridisciplinaire

Dr Sabine Magnificat, médecin adjoint

Dr Marine Jequier-Gygax, neuropédiatre

Jane Simon, logopédiste

Sonia Klein, coordinatrice projets et pédagogie

Giliane Pittet, psychomotricienne

Rachel Marchitelli, psychologue associée

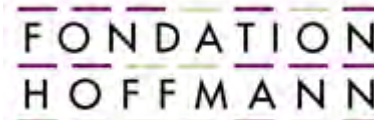
Isabelle Tromme, psychologue assistante

Giorgia Bottinelli, psychologue assistante

Belice Bortone, psychologue assistante

Rose-Marie Parisod, secrétaire

Fabrice Maurer, secrétaire



SESAF