

# Les diagnostics complexes ou différentiels des TSA aux différents âges de la vie

## Pr. Carmen M. Schröder

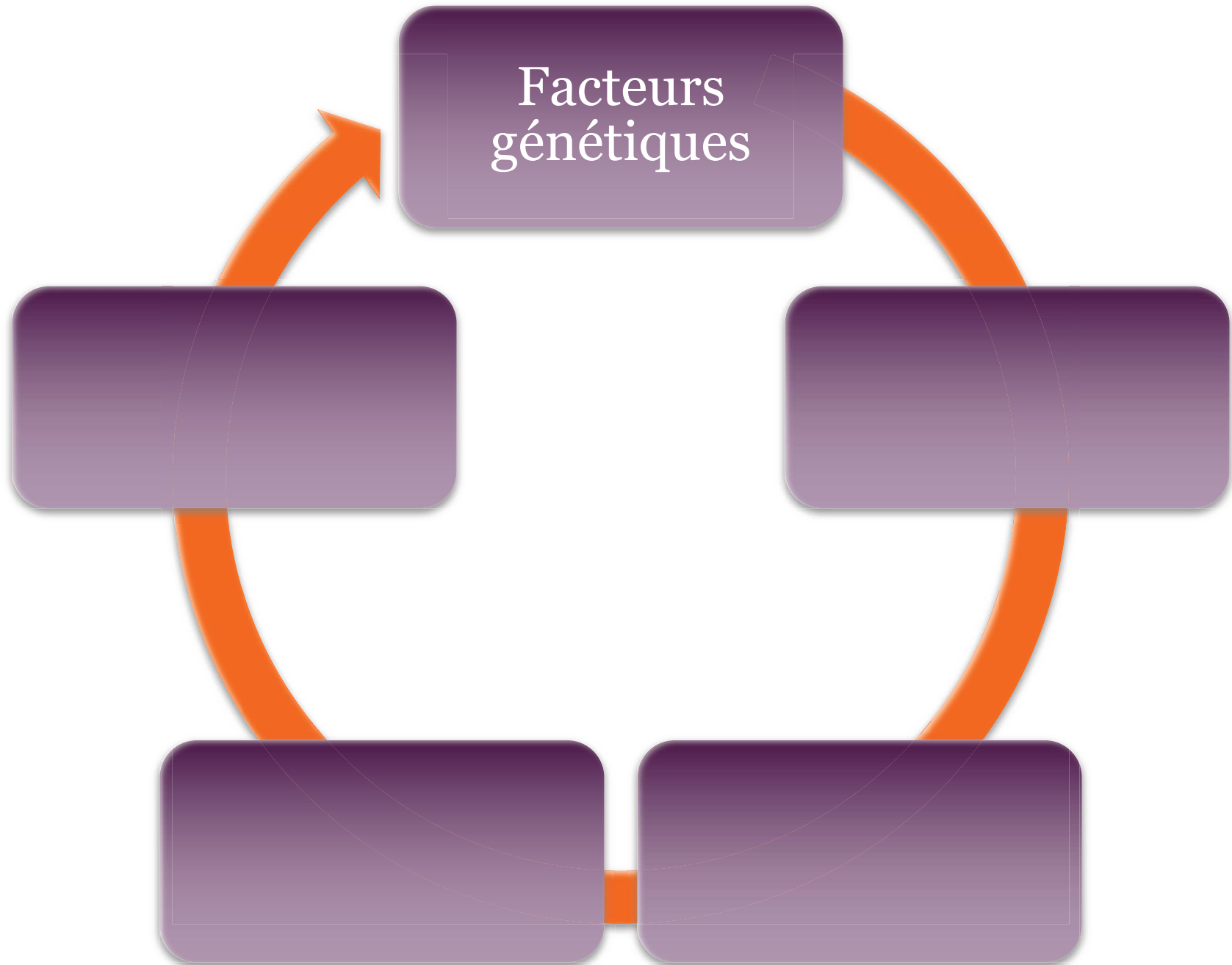
- Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescen, Pôle PSMA & CRA 67 (Pôle Enfants et Adolescents)
  - Centre Expert Asperger, Réseau de recherche FondaMental
  - Centre de Compétence Maladies Rares (CCMR) à expression psychiatrique
    - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg & Université de Strasbourg
  - CIRCSom & CNRS UPR-3212, Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives

*Obligation de déclaration des liens d'intérêts prévu à l'article L4113-13 du Code de la Santé Publique*

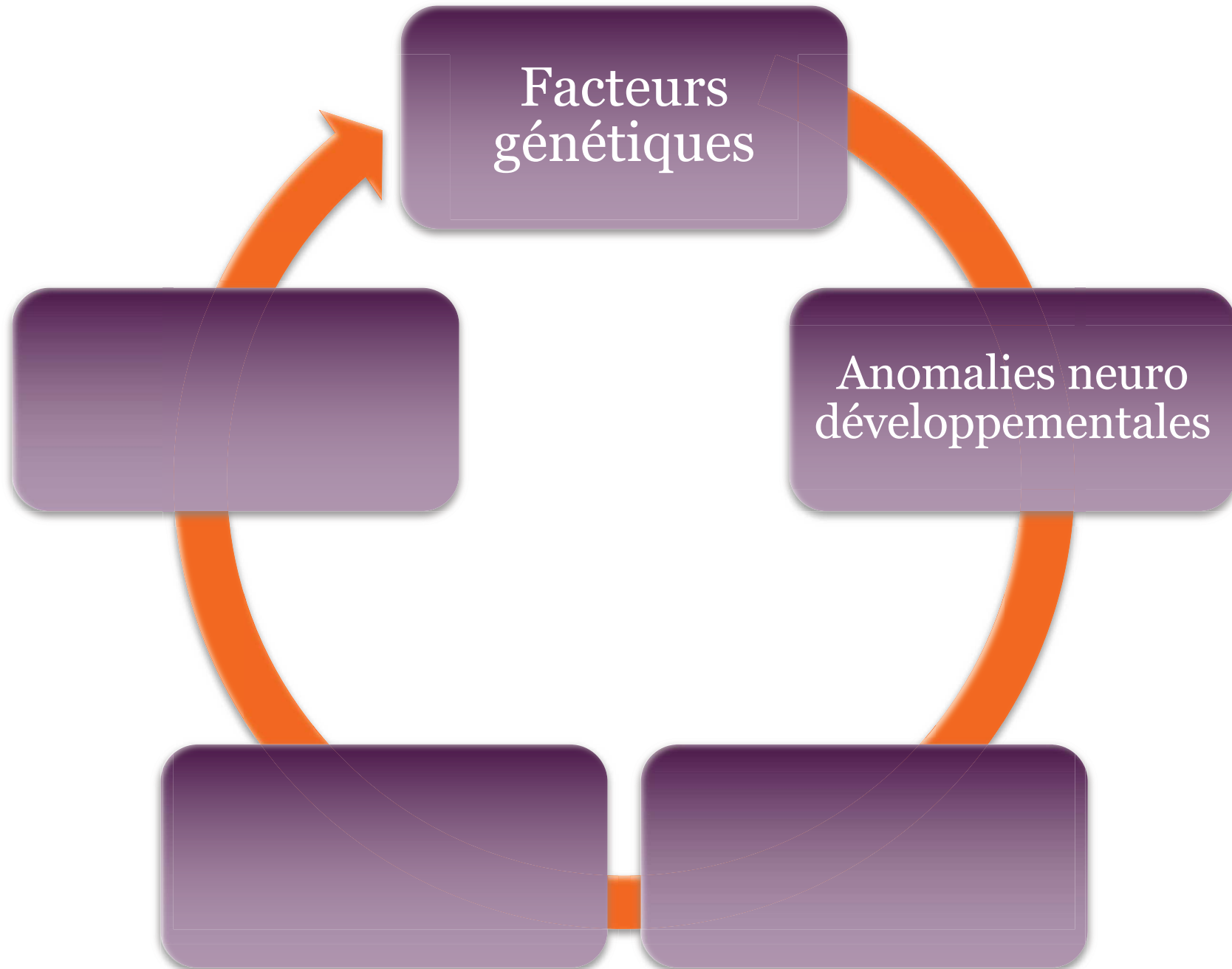
***Pr Carmen M. Schröder***

<b>Période 2015-2019</b>	Industrie pharmaceutique
Coordonnateur études	Neurim
Investigateur études	Neurim, Servier
Consultant	Neurim, Biocodex
Invitation à des congrès	Biocodex
Orateur rémunéré	Janssen; Biocodex
Actionnaire	N/A

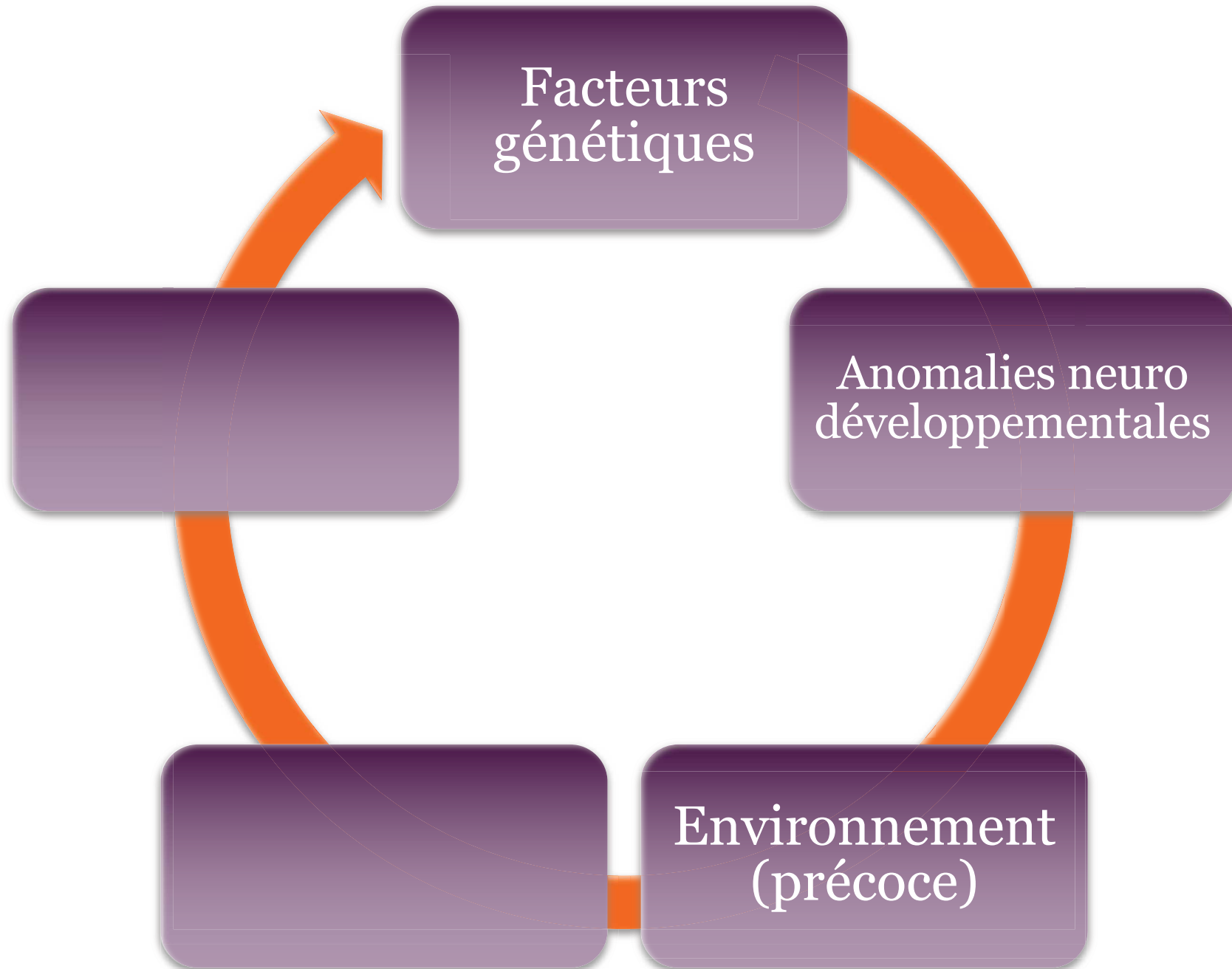
# Autisme = trouble neurodéveloppemental



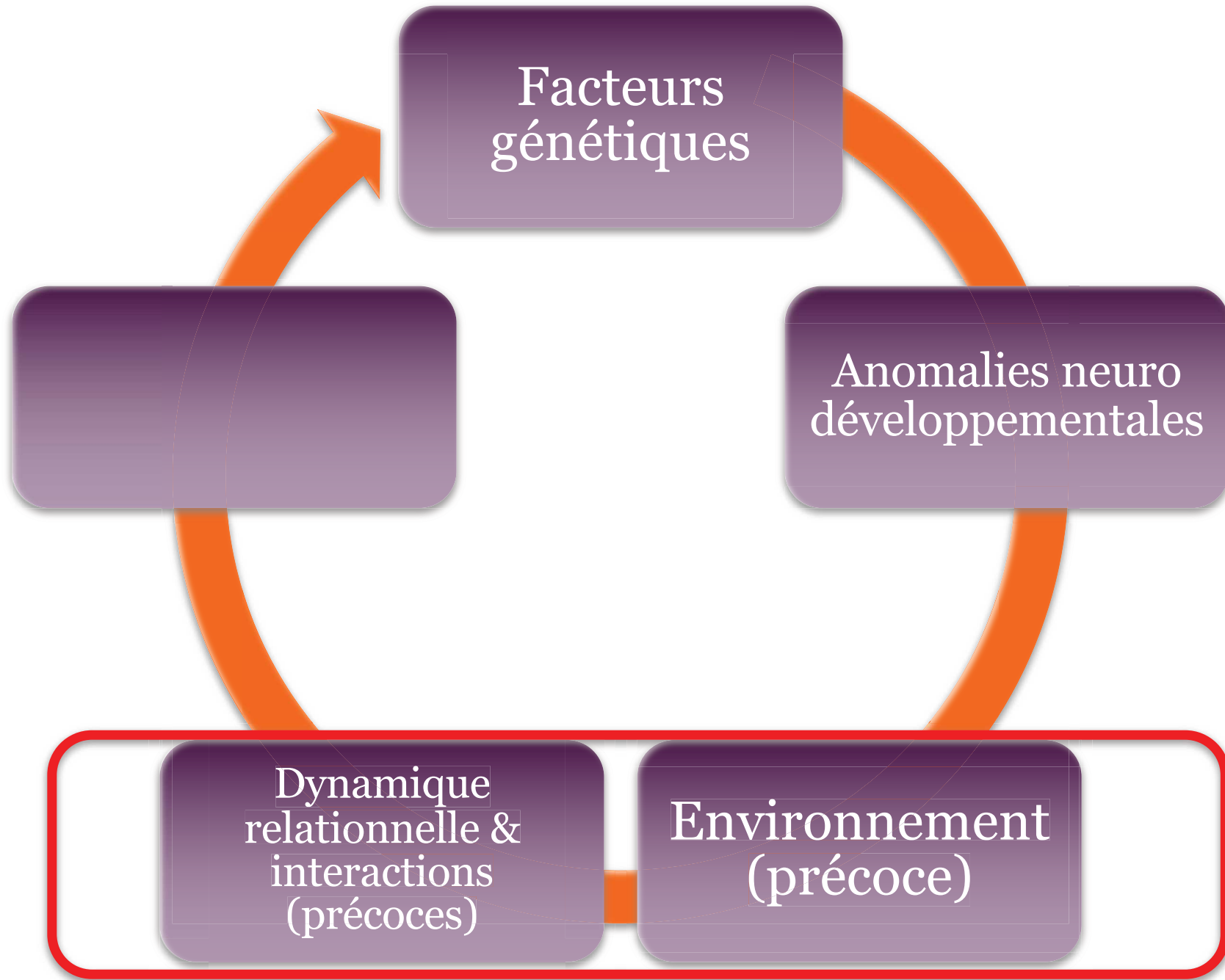
# Autisme = trouble neurodéveloppemental



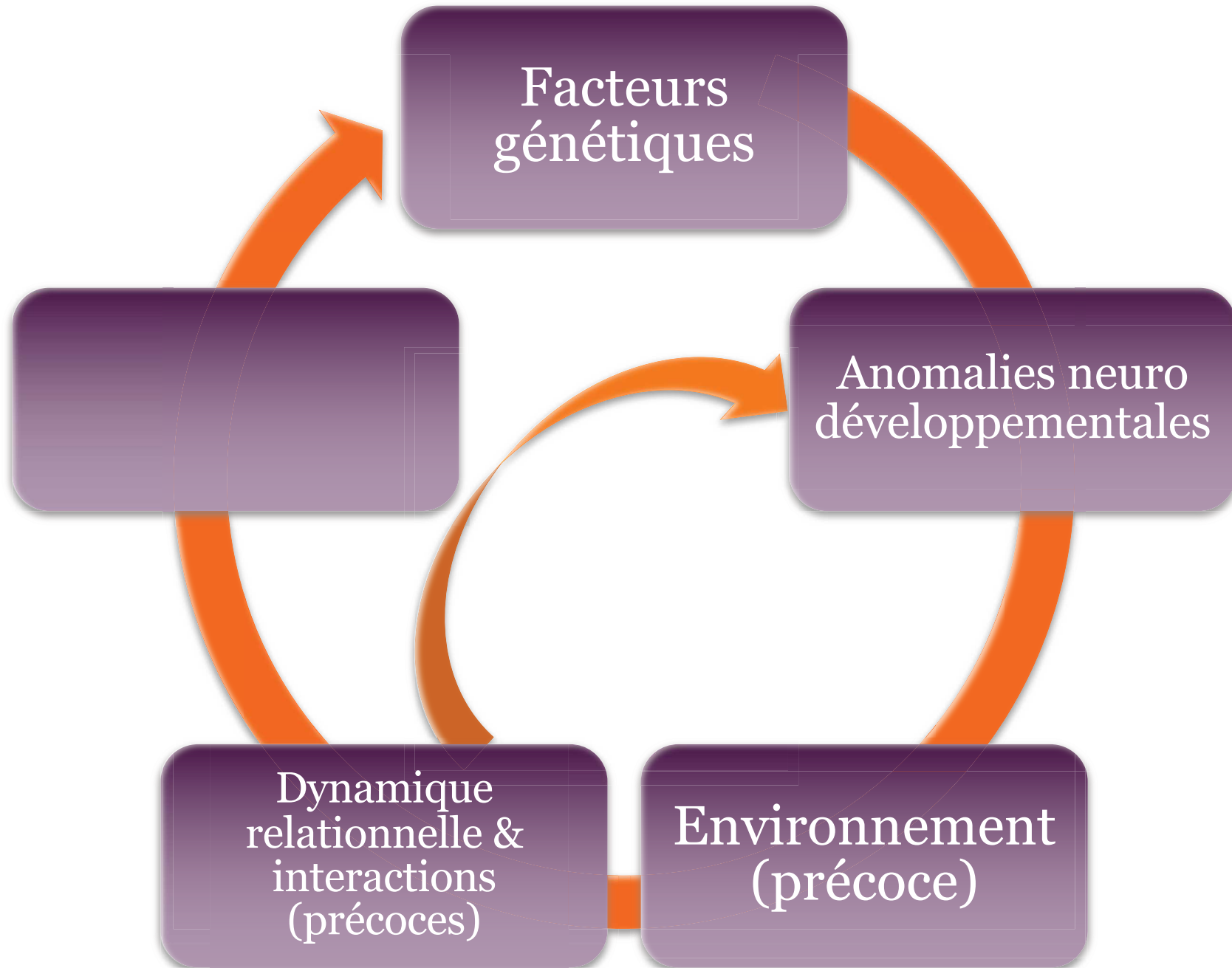
# Autisme = trouble neurodéveloppemental



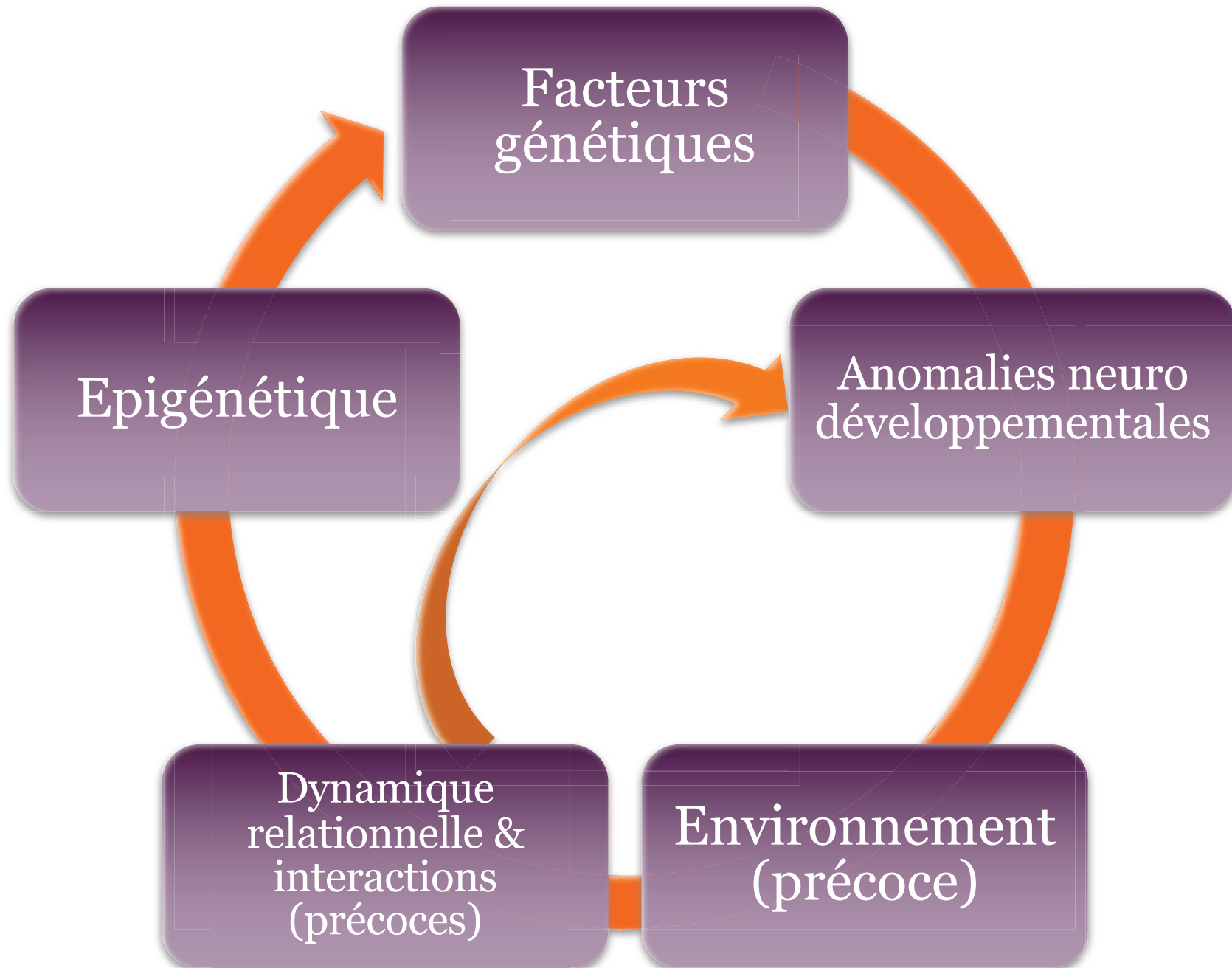
# Autisme = trouble neurodéveloppemental



# Autisme = trouble neurodéveloppemental

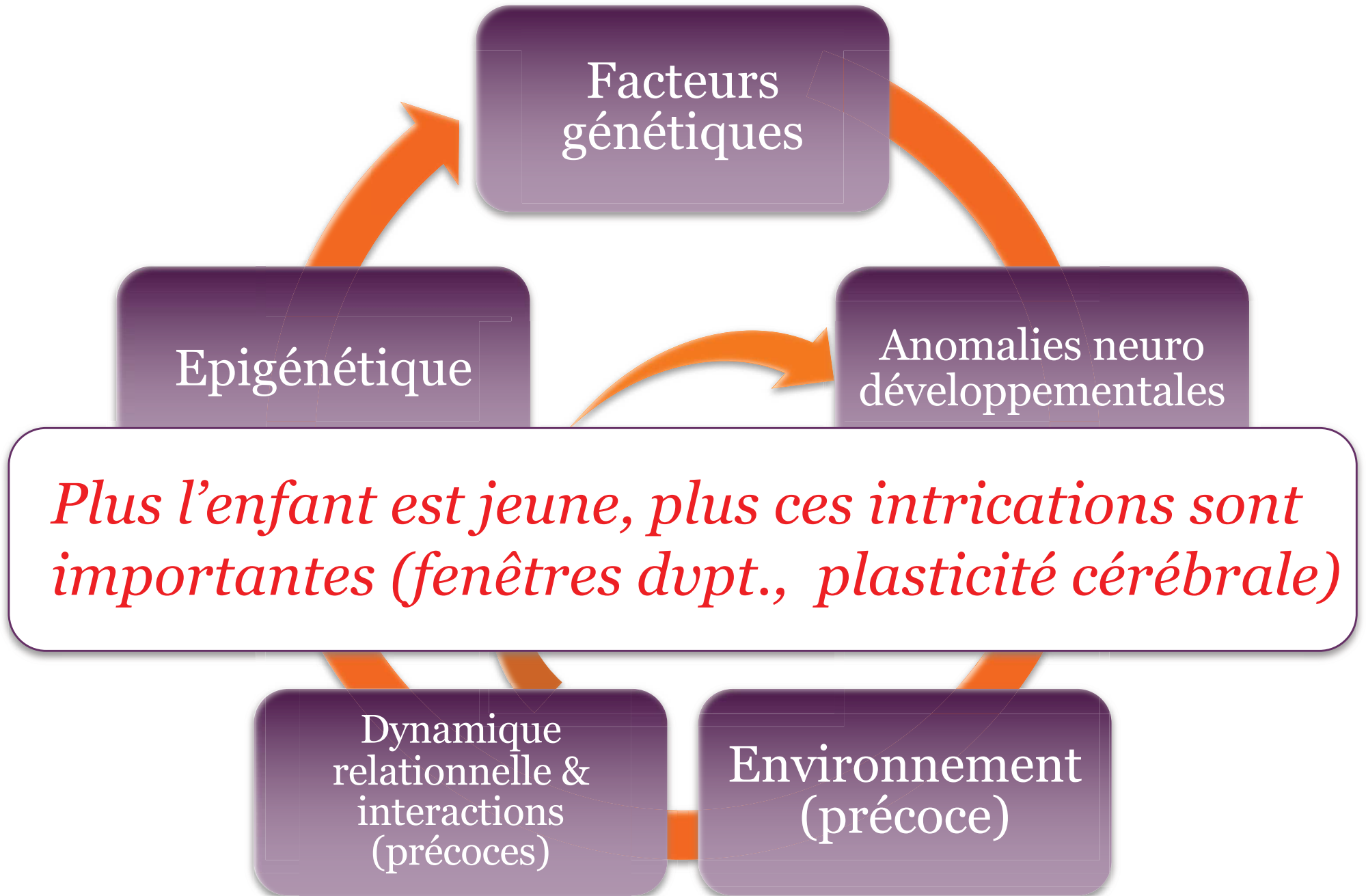


# Autisme = trouble neurodéveloppemental



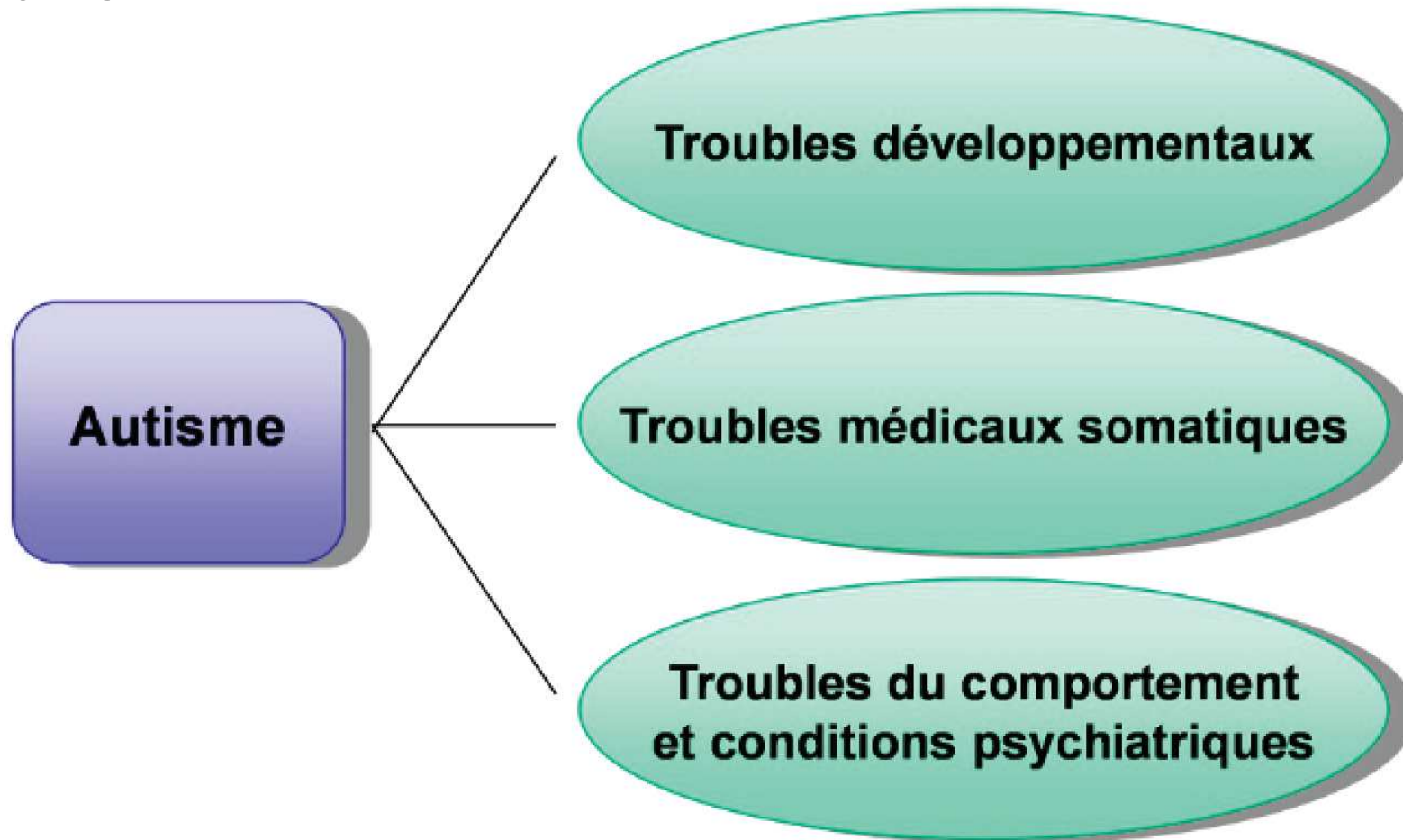


# Autisme = trouble neurodéveloppemental

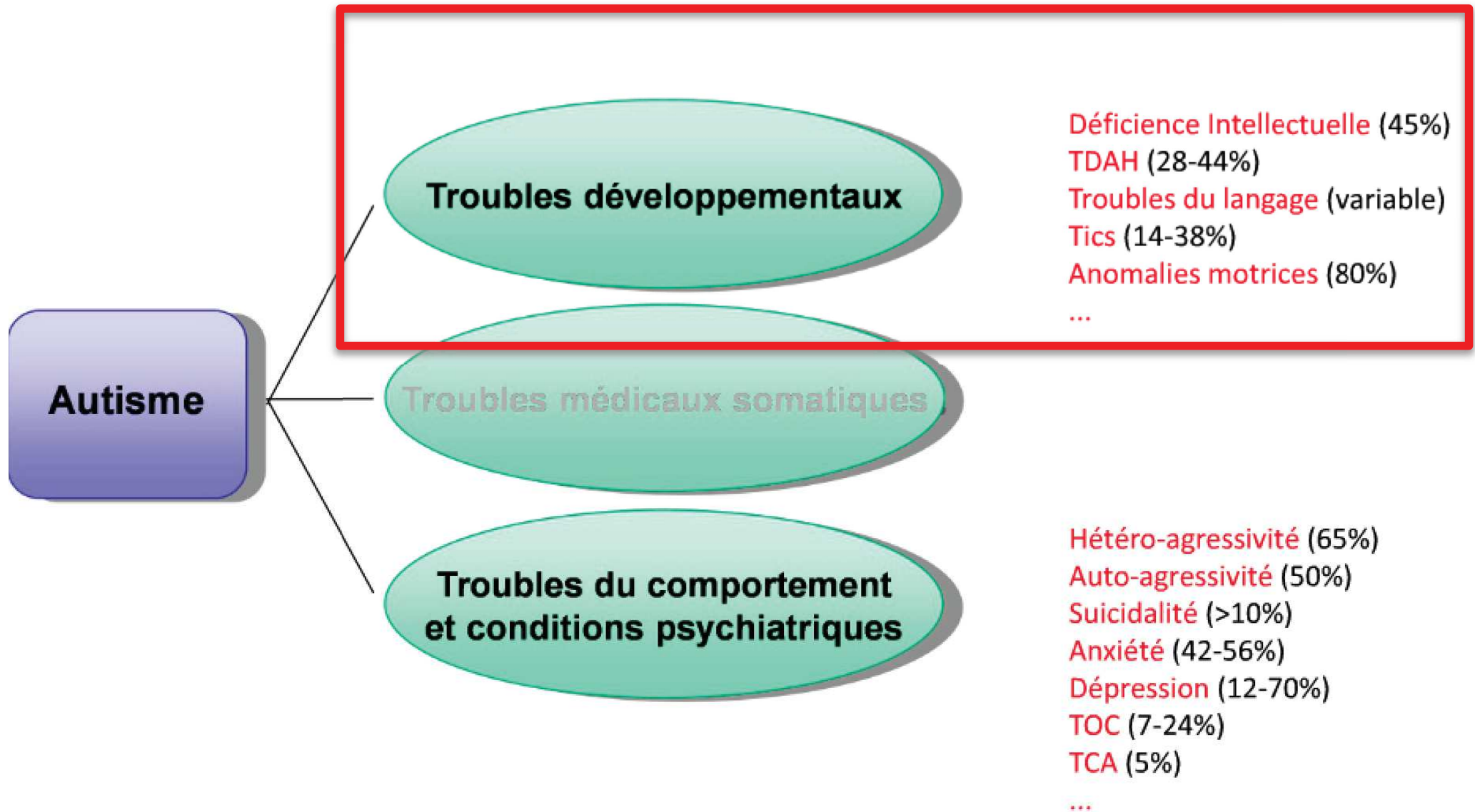


# + TSA et comorbidités

Comorbidité associée **chez >70%** des personnes avec autisme

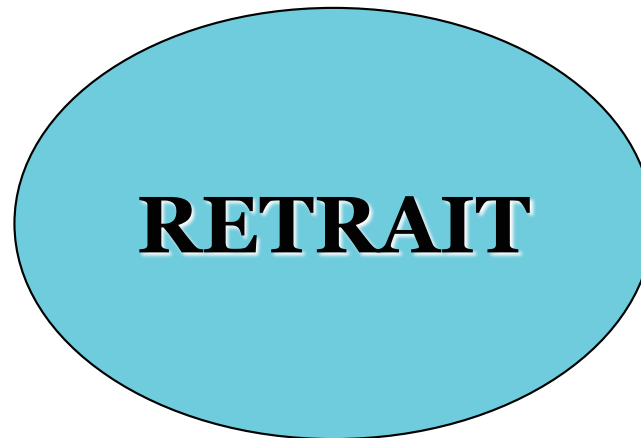


# + TSA et comorbidités



*Lai et al., Lancet 2014; Joshi et al., 2012*

**+ Le retrait relationnel et  
psychopathologie précoce:  
un signal d'alarme plutôt qu'un diagnostic**





## ALARME DETRESSE BEBE (ADBB)©

A.Guedeney, 2009©

Chaque item est coté de 0 à 4.

- 0 : Pas de comportement anormal de retrait
- 1 : Comportement discrètement anormal
- 2 : Comportement nettement anormal
- 3 : Comportement très nettement anormal
- 4 : Comportement massivement anormal

L'échelle est au mieux remplie par l'observateur lui-même, sur la base de ses propres observations, juste après la consultation. On évalue d'abord le comportement spontané, puis la réaction aux stimulations (sourire, voix, geste, toucher, etc.), en suivant l'évolution des réactions tout au long de l'examen. La valeur correspond à la réaction la plus significative pendant toute la durée de l'observation. En cas d'hésitation entre deux valeurs de l'échelle, on applique la gradation ci-dessus. En cas de doute, on applique la valeur la plus basse.

### 1 EXPRESSION DU VISAGE. Diminution de l'expressivité du visage:

- 0 : Le visage est spontanément mobile, expressif, animé par de fréquents changements d'expression.
- 1 : Visage mobile, expressif, mais sans changements fréquents d'expression.
- 2 : Peu de mobilité faciale spontanée.
- 3 : Visage immobile.
- 4 : Visage figé, froid, absent.

### 2 CONTACT VISUEL. Diminution du contact visuel:

- 0 : Contact visuel spontané facile et prolongé.
- 1 : Contact visuel spontané, mais bref.
- 2 : Contact visuel possible, mais seulement lorsqu'il est recherché.
- 3 : Contact visuel fugace, vague, fuyant.
- 4 : Evitement total du contact visuel.

### 3 ACTIVITE CORPORELLE. : Diminution de la mobilité de la tête, du torse et des membres, sans prendre en compte l'activité des mains et des doigts :

- 0 : Mouvements fréquents et spontanés du torse, de la tête et des membres.
- 1 : Activité générale spontanée légèrement réduite, peu d'activité de la tête ou des membres.
- 2 : Peu ou pas d'activité spontanée, mais activité présente en réponse à la stimulation.
- 3 : Faible activité en réponse à la stimulation.
- 4 : Enfant immobile et figé, quelle que soit la stimulation.

### 4 GESTES D'AUTO-STIMULATION. L'enfant se centre son corps (doigts, mains, cheveux, succion du pouce, frottement répétitifs...), d'une manière automatique, sans plaisir, et de façon apparaissant détachée du reste de son activité :

- 0 : Absence d'autostimulation, l'activité d'auto exploration est en rapport harmonieux avec le niveau d'activité général
- 1 : Autostimulation fugitive
- 2 : Autostimulation peu fréquente mais nette
- 3 : Autostimulation fréquente
- 4 : Autostimulation constante

### 5 VOCALISATIONS. Diminution des vocalisations, qu'elles traduisent le plaisir (gazouillis, rire, babil, lallations, cris aigus de plaisir), mais aussi le déplaisir, l'anxiété ou la douleur (cris, geignements et pleurs) :

- 0 : Vocalisations positives spontanées fréquentes, plutôt gaies et modulées ; cris ou pleurs brefs en réponse à une sensation désagréable.
- 1 : Vocalisations spontanées positives ou négatives brèves
- 2 : Vocalisations spontanées rares, seulement négatives.
- 3 : Geignement en en réponse à une stimulation.
- 4 : Aucune vocalisation, même en cas de stimulation nociceptive.

### 6 VIVACITE DE LA REACTION A LA STIMULATION. Diminution de la vivacité de la réaction à la stimulation, au cours de l'examen (sourire, voix, toucher). Note: ce n'est pas l'ampleur de la réponse qui est évaluée ici, mais le délai de la réponse :

- 0 : Réaction adaptée, vive et rapide.
- 1 : Réaction légèrement retardée.
- 2 : Réaction nettement retardée.
- 3 : Réaction nettement retardée, même en réponse à une stimulation désagréable.
- 4 : Réaction très retardée.

### 7 RELATION. Diminution de l'aptitude de l'enfant à entrer en relation, avec l'observateur, l'examinateur ou toute personne présente dans la pièce, exceptée celle qui s'occupe habituellement de l'enfant. La relation est évaluée par le comportement, le contact visuel, la réaction aux stimulations :

- 0 : La relation rapidement et nettement établie reste soutenue (après une éventuelle phase initiale d'anxiété).
- 1 : Relation identifiable, positive, ou négative, mais moins marquée ou soutenue qu'en 0
- 2 : Relation peu marquée, positive ou négative, peu soutenue.
- 3 : Relation à peine marquée.
- 4 : Absence de relation identifiable à l'autre.

### 8 - ATTRACTIVITE. Effort d'attention nécessaire pour rester en contact avec l'enfant, et sentiment de plaisir ou d'inquiétude que procure le contact avec l'enfant, et le sentiment subjectif de durée de l'examen :

- 0 : L'enfant attire l'attention par ses initiatives, sans aucun effort tout au long de l'examen, et inspire un sentiment d'intérêt et de plaisir, sans aucune inquiétude.
- 1 : Pas d'inquiétude, mais sentiment d'attraction moins marqué et soutenu.
- 2 : Sentiment neutre vis-à-vis de l'enfant, avec parfois du mal à garder durablement son attention centrée sur lui.
- 3 : Sentiment de malaise, d'être maintenu à distance, inquiétude nette.
- 4 : Contact éprouvant, sentiment d'un enfant hors d'atteinte, très préoccupant.

Total :

NOM :

PRENOM :

N° dossier :

DATE :

AGE

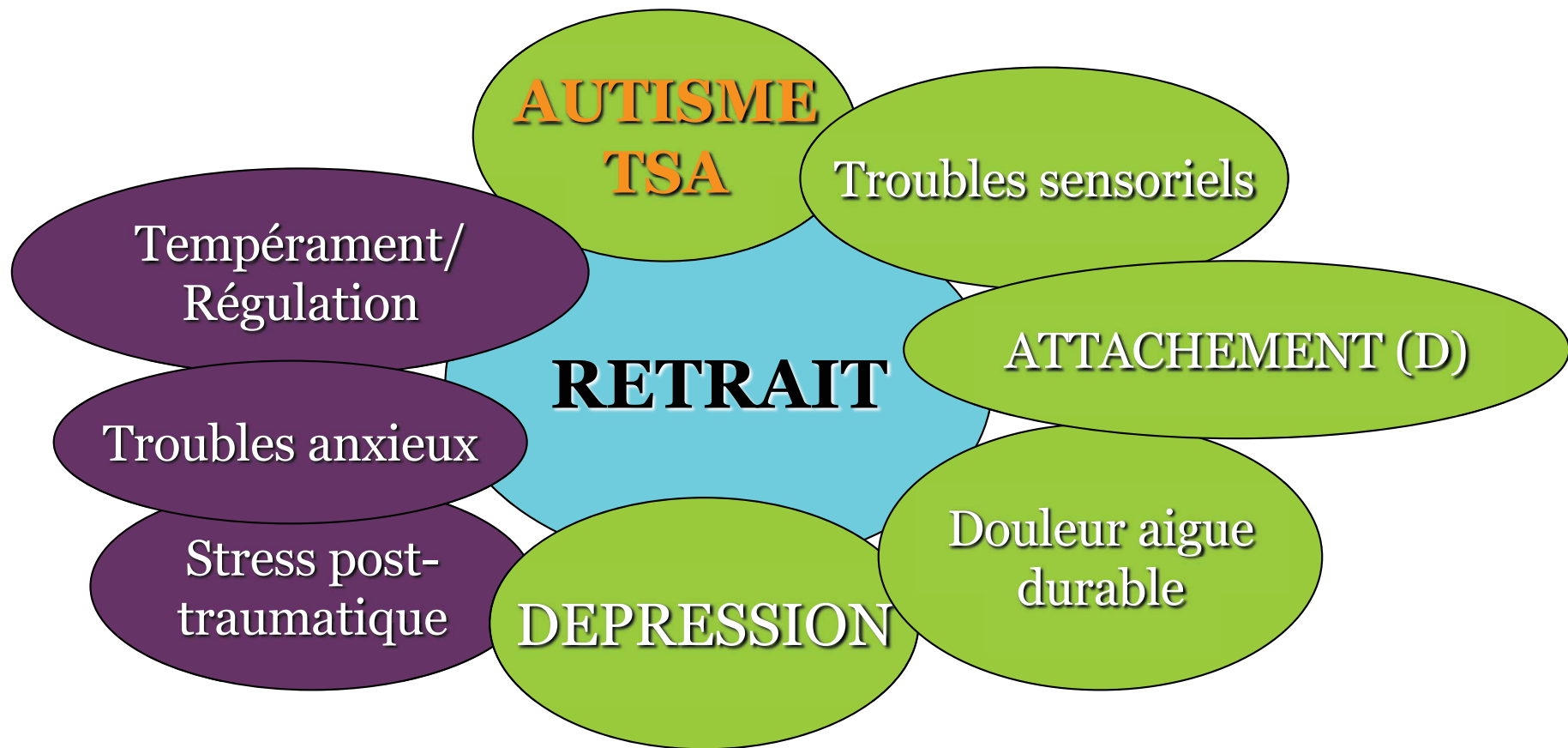
mois

jours

Examineur :

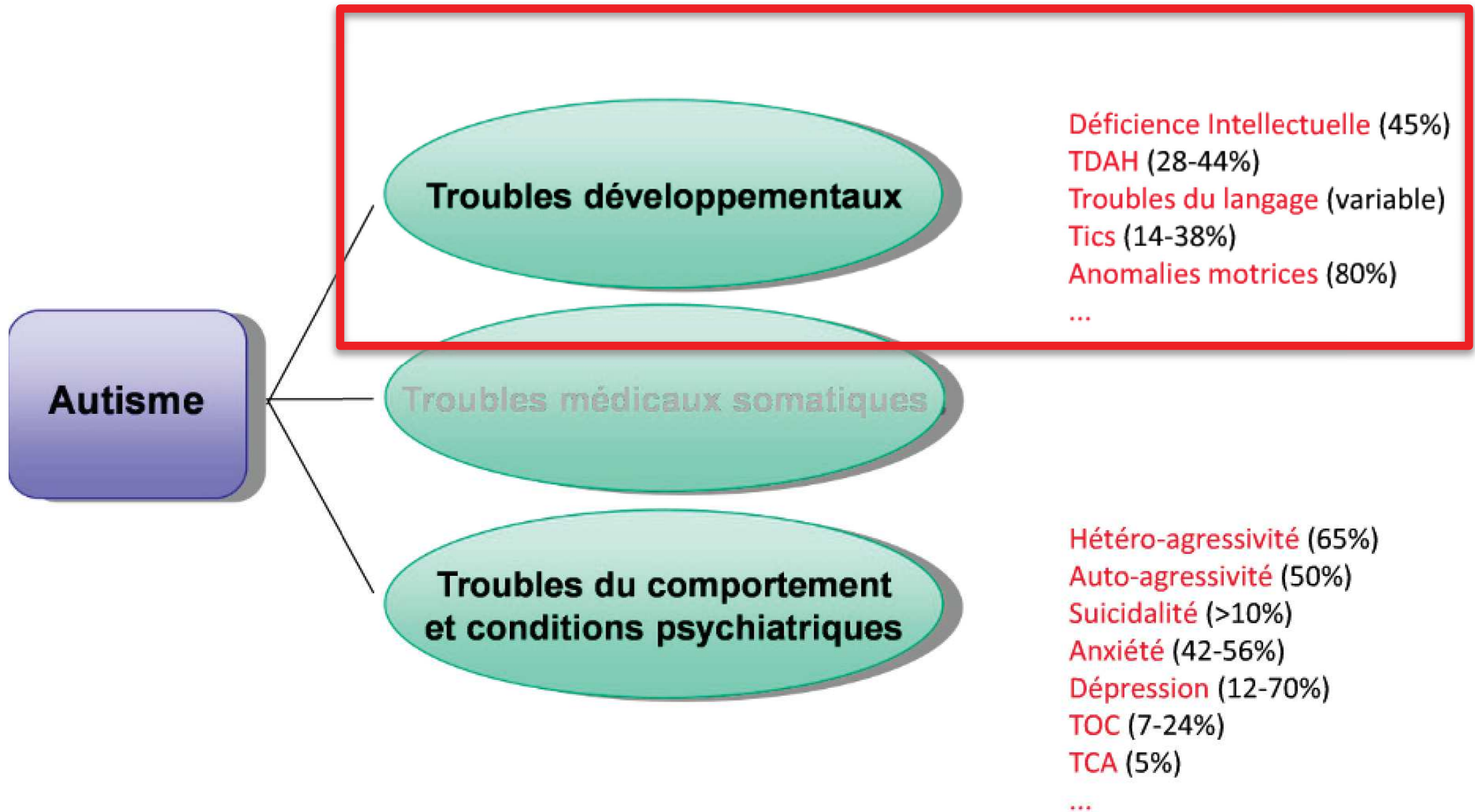


# + Le retrait relationnel et psychopathologie précoce: un signal d'alarme plutôt qu'un diagnostic



→ signe très fréquent de TSA, mais **non-spécifique**

# + TSA et comorbidités



*Lai et al., Lancet 2014; Joshi et al., 2012*

# + TSA et comorbidités

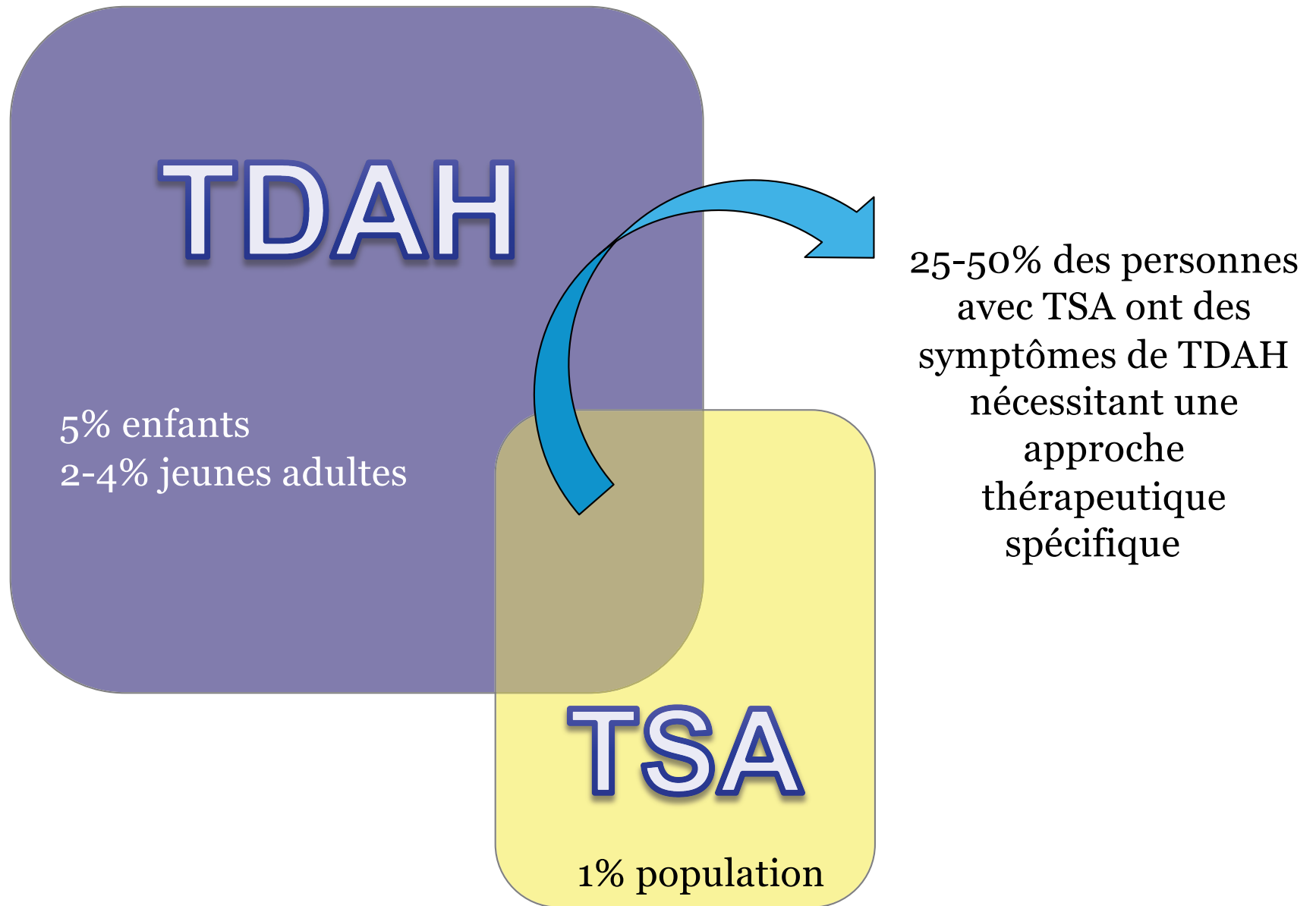
## - *approche diagnostique*

### Démarche pour l'analyse d'un symptôme

1. Est-il explicable par le niveau développemental ?
2. Cause-t-il un dysfonctionnement ?
3. Excède-t-il la réponse typique de l'autisme *sous stress* ?



# TSA et **Inattention / Hyperactivité**



# TSA et **Inattention / Hyperactivité**

**TDAH**

5% enfants  
2-4% jeunes adultes

**TSA**

1% population

25-50% des personnes avec TDAH ont des déficits au niveau de la communication sociale et des interactions sociales *et/ou* ont des symptômes de TSA (*Green 1996, Goldstein 2004, Nijmeijer 2008...*)

*Review: Rommelse, Eur Child Adolescent Psychiatry, 2010*

# + TSA et **Inattention / Hyperactivité**

- Symptômes fréquents en autisme
  - Sont-ils *spécifiques* du TDAH ?

*En pratique:*

1. Importance d'un entretien **développemental** semi-structure (sur la période des 0-4 ans)

# + Diagnostic différentiel précoce: TSA vs. TDAH

Signes précoces communs – important  
pas ne permettant *PAS* le DD

- Grossesse et/ou accouchement compliqués (PN, prématurité, scores Apgar..)
- difficultés d'auto-apaisement / de régulation émotionnelle:
  - pleurs excessives
- Troubles du sommeil
- Troubles alimentaires
- Anomalies posturales
- -difficultés d'interaction précoce avec ses pairs, dès l'âge de nourrisson

Signes précoces plus **spécifiques** TSA  
> TDAH

- Déficit du développement social:
  - Sourire social
  - Visage inexpressive
  - Déficit attention conjointe (pointage)
  - Déficit de référence sociale
  - Peu d'intérêt pour jeux de nourrice
  - Peu de babillage
  - absence de réponse au nom
- Réactivité atypique aux stimuli sensoriels
  - Hypo- ou hyper...
- Mouvements répétitifs
- Comportements stéréotypés, intérêts restreints
- Préférence à jouer seul
- Bébé trop calme (activité réduite), surtout en première année de vie (alors que parfois activité mortice ++ en 2e et 3e année de vie)

# + TSA et **Inattention / Hyperactivité**

- Symptômes fréquents en autisme
  - Sont-ils *spécifiques* du TDAH ?

*En pratique:*

1. Importance d'un entretien **développemental** semi-structure (sur la période des 0-4 ans)
2. Importance de l'observation directe pour trancher

# + TSA et **Inattention / Hyperactivité**

- Inattention
  - *ou* concentration sur intérêts ?
  - *ou* incompréhension du contexte ?
- Agitation psychomotrice
  - *ou* autostimulation due au manque d'activités structurées ?
  - *ou* autorégulation par incompréhension du contexte ?

# + TSA et **Comportements répétitifs**

- Autistiques ou non?

- **Tics** : mouvements involontaires, rapides, non rythmiques
- **TOC** : obsessions organisées, causant détresse, souvent un même thème qui augmente en intensité
- **TSA** : comportements répétitifs plutôt que préoccupations organisées, souvent liés aux intérêts avec recherche de plaisir, détresse seulement si empêchés; variation des thèmes

# + TSA et comorbidités

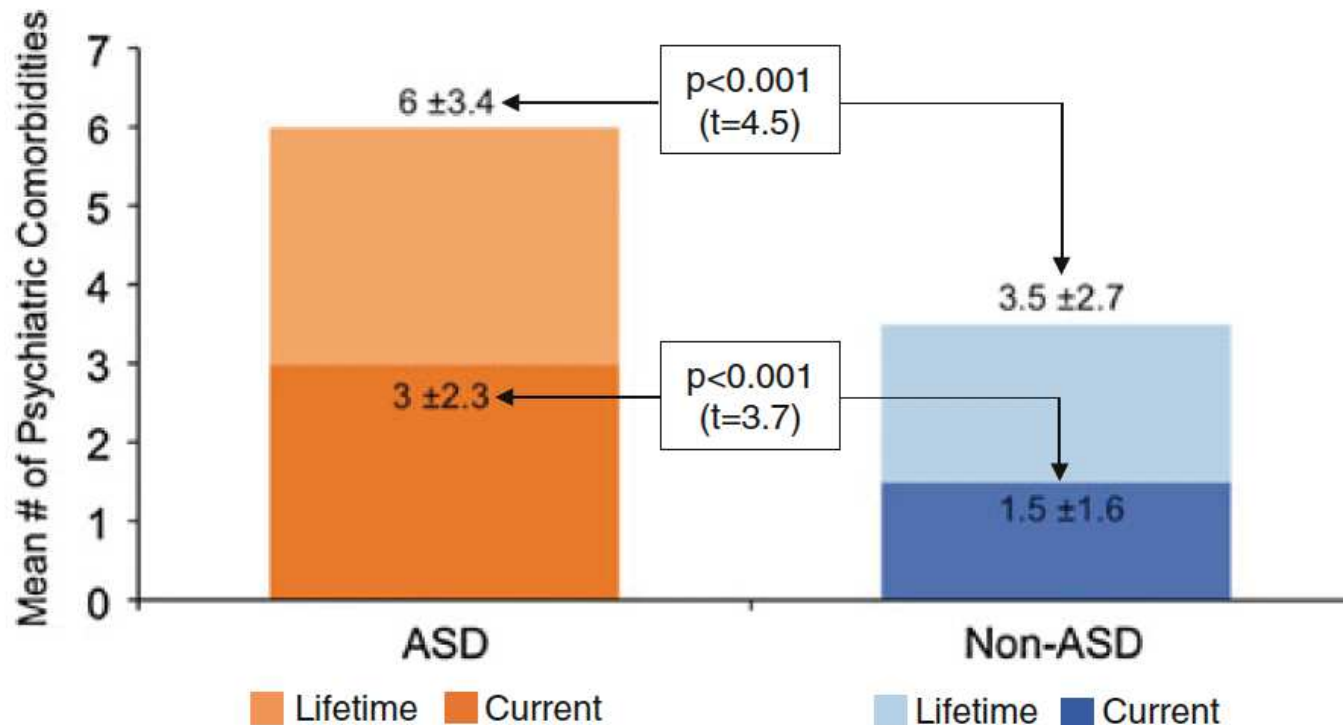


*Lai et al., Lancet 2014; Joshi et al., 2012*



# + TSA et comorbidités *psychiatriques*

Davantage de symptômes et troubles psychiatriques dans les TSA vs. population générale



- confusion sur les termes : symptôme *vs* trouble formel
  - prévalences plus élevées par questionnaires *vs* entretiens
  - incidence sur les traitements

## + TSA et **Anxiété**

- Émotion normale, contextuelle
  - Incompréhension ou imprévisibilité du contexte
- *vs Réactivité ?*

# + TSA et **Anxiété**

- Exemples diagnostiques d'anxiété
  - Anxiété de séparation *vs* de changement de routine
  - Anxiété sociale *vs* de socialisation
  - Questions répétitives
    - pour s'informer sur ses sujets d'intérêts (TSA)
    - pour recherche de rassurance (TAG)

# + TSA et **Psychoses**

- La fausse psychose chez un TSA
  - Délire *vs* cognitions idiosyncrasiques
  - Hallucinations *vs* atypies sensorielles ou soliloquie
- La vraie psychose
  - Remplace un faux TSA ?
- La vraie comorbidité
  - **Histoire longitudinale ++**

# + TSA et **Dépression / Tr. bipolaire**

- **Dépression:**

- Prévalence plus élevée qu'en population générale
- Symptômes d'autisme (retrait social) *vs* changement clinique

- **Trouble bipolaire:**

- Prévalence semble la même qu'en population générale
- Symptômes d'autisme (intrusions sociales) *vs* manie
- Cycles, épisodes, symptômes thymiques

*De la Iglesia et al., 2015; Rosen et al., 2018*

# + TSA et **Agression / Agressivité / Irritabilité**

- Non synonymes mais souvent regroupés dans la littérature
- Analyse nécessaire de la **fonction** du symptôme
- Importance d'agir tôt pour prévenir les conséquences lors de la poussée de croissance chez les non verbaux

+

# Comorbidités / diagnostics différentiels à l'âge adulte ?

- L'expérience du Centre Experts TSA sans déficience intellectuelle de Strasbourg

■ Création *de novo* du **Centre Expert TSA – SDI** en 2017

- Circulaire DGOS du 9 mai 2017



Les Hôpitaux  
Universitaires  
de STRASBOURG

RÉSEAU DES CENTRES EXPERTS  
FONDAMENTAL  
AUTISME DE HAUT NIVEAU

fondation  
**fondamental**  
RÉSEAU DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE EN SANTÉ MENTALE

**STRASBOURG :**  
Chef de service :  
Pr Carmen M. SCHRÖDER

Médecins coordonnateurs :  
Dr Romain COUTELLE, Pr Carmen M. SCHRÖDER

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg  
1 place de l'Hôpital – BP 426  
67091 STRASBOURG CEDEX

Secrétariat médical : 03 88 11 52 48  
johanna.ollivier@chru-strasbourg.fr





# Création *de novo* du Centre Expert TSA- ADI Strasbourg en 2017

Circulaire DGOS du 9 mai 2017



Les Hôpitaux  
Universitaires  
de STRASBOURG

RÉSEAU DES CENTRES EXPERTS  
FONDAMENTAL  
AUTISME DE HAUT NIVEAU

fondation  
fondamental  
RÉSEAU DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE EN SANTÉ MENTALE

**STRASBOURG :**  
Chef de service :  
Pr Carmen M. SCHRÖDER

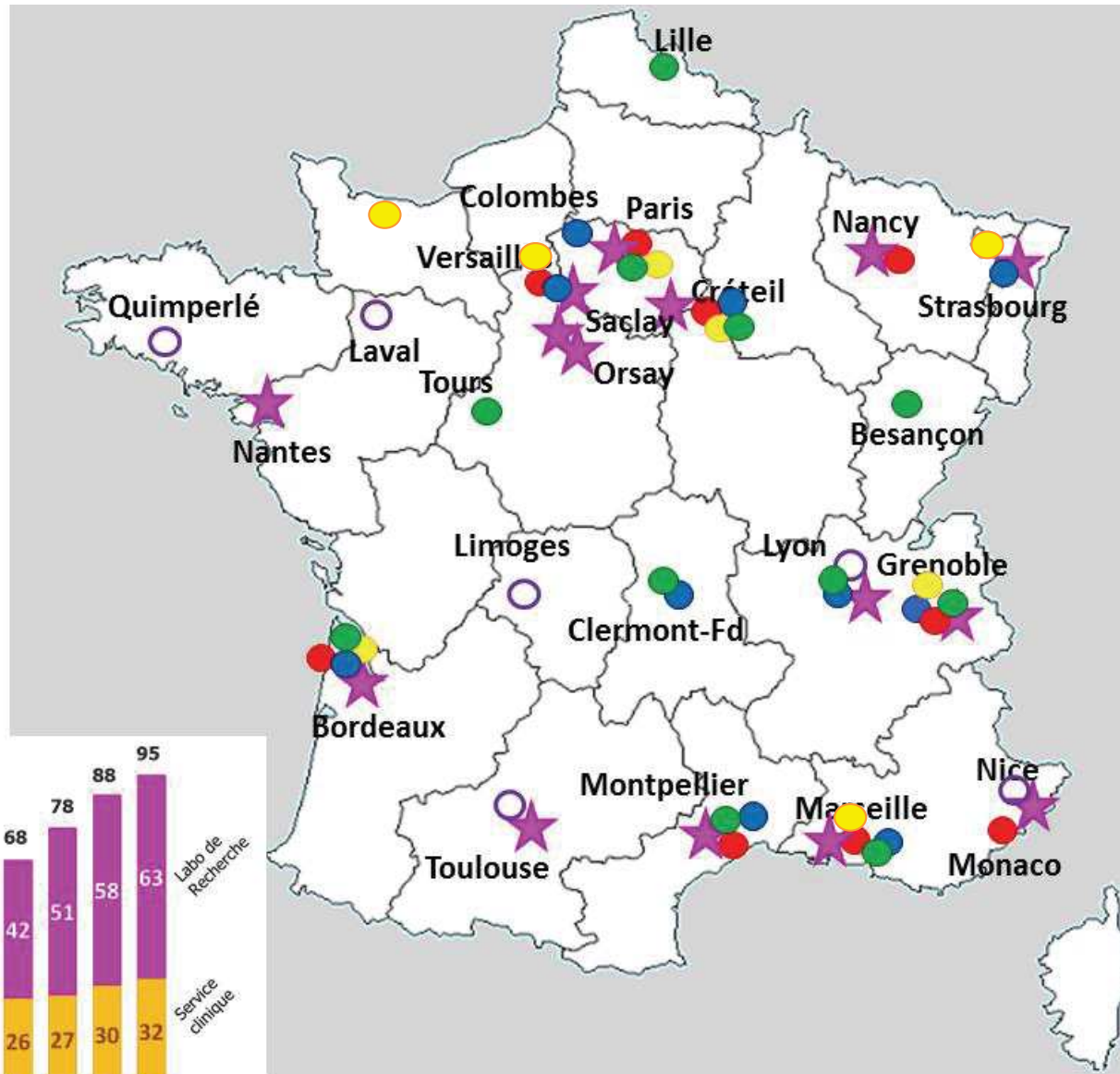
Médecins coordonnateurs :  
Dr Romain COUTELLE, Pr Carmen M. SCHRÖDER

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg  
1 place de l'Hôpital - BP 426  
67091 STRASBOURG CEDEX

Secrétariat médical : 03 88 11 52 48  
johanna.ollivier@chru-strasbourg.fr



# Les Centres Experts Autisme de Haut Niveau: Un réseau national de cliniciens et chercheurs



○ Services de soins (32)

34 Centres Experts:

● 9 Troubles Bipolaires

● 10 Schizophrénie

● 8 Autisme Haut Niveau

● 11 Dépression résistante

★ Labos de Recherche (63)

Epidémiologie

Génétique

Imagerie

Immunologie

Médico-économie

Méthodologie

Neurobiologie

Pharmacogénétique

Pharmacologie

Physiologie

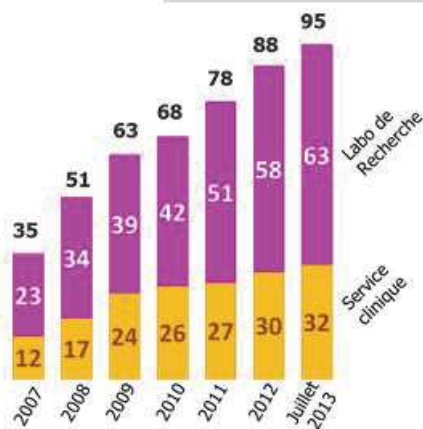
Sciences Cognitives

Biobanques

NeuroBioSource

CICs

ECRIN



# Centre Expert Autisme de Haut Niveau - Strasbourg

## ■ Public:

- Patients grands adolescents et adultes (>16 ans) sans déficience intellectuelle
- Familles
- Non-sectorisé

## ■ Ancrage institutionnel:

- *Sanitaire:*
  - Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Pôle PSMA, HUS
- *Recherche:*
  - Laboratoire INSERM U1114
  - Laboratoire CNRS UPR 3212
  - CIC
- *Universitaire*

Les Hôpitaux  
Universitaires  
de STRASBOURG

RÉSEAU DES CENTRES EXPERTS  
FONDAMENTAL  
AUTISME DE HAUT NIVEAU

fondation  
**fondamental**  
RÉSEAU DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE EN SANTÉ MENTALE

### STRASBOURG :

Chef de service :  
Pr Carmen M. SCHRÖDER

Médecins coordonnateurs :  
Dr Romain COUTELLE, Pr Carmen M. SCHRÖDER

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg  
1 place de l'Hôpital – BP 426  
67091 STRASBOURG CEDEX

Secrétariat médical : 03 88 11 52 48  
johanna.ollivier@chru-strasbourg.fr

# Centre Expert Autisme de Haut Niveau - Strasbourg

## ■ Equipe :

- Dr. Romain Coutelle / Pr. Carmen Schröder

- *coordination nationale*

- Dr. Julien Pottelette, CCA

- Priscille Schneider, neuropsychologue

## ■ Premières screenings / évaluations depuis janvier 2018

Les Hôpitaux  
Universitaires  
de STRASBOURG

RÉSEAU DES CENTRES EXPERTS  
FONDAMENTAL  
AUTISME DE HAUT NIVEAU

fondation  
**fondamental**  
RÉSEAU DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE EN SANTÉ MENTALE

### STRASBOURG :

Chef de service :  
Pr Carmen M. SCHRÖDER

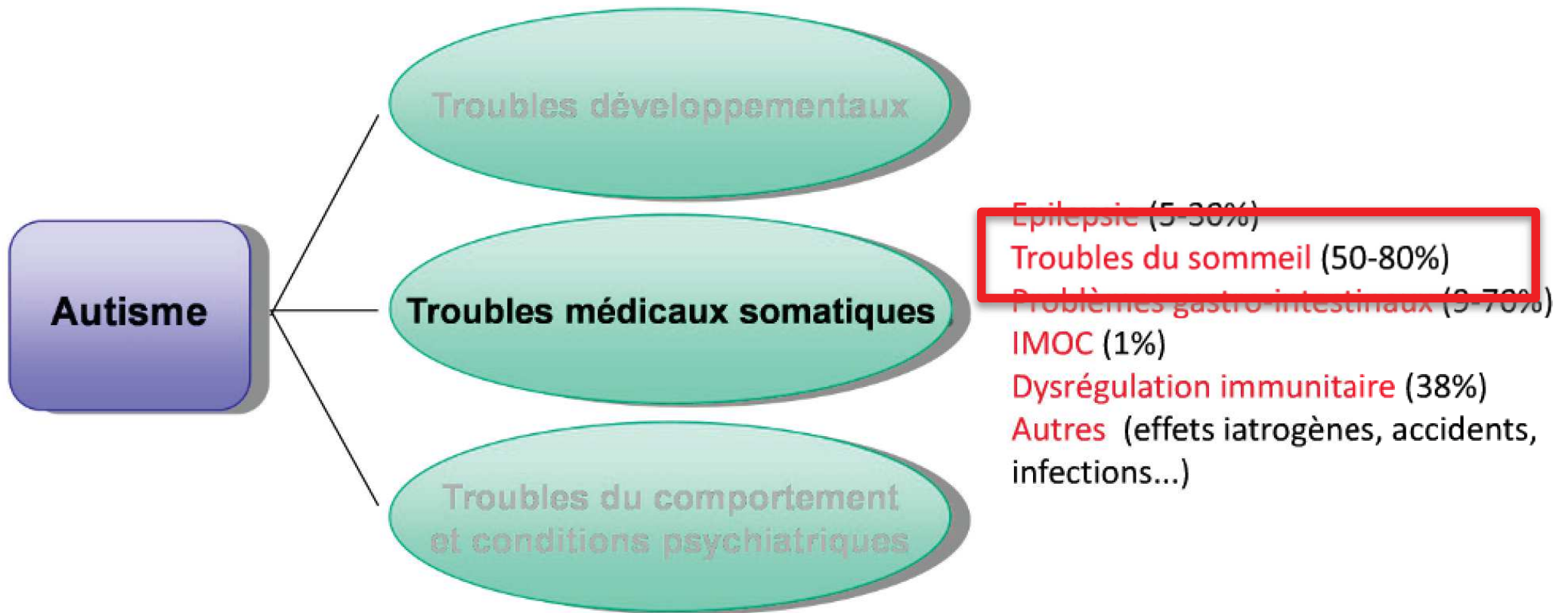
Médecins coordonnateurs :  
Dr Romain COUTELLE, Pr Carmen M. SCHRÖDER

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg  
1 place de l'Hôpital – BP 426  
67091 STRASBOURG CEDEX

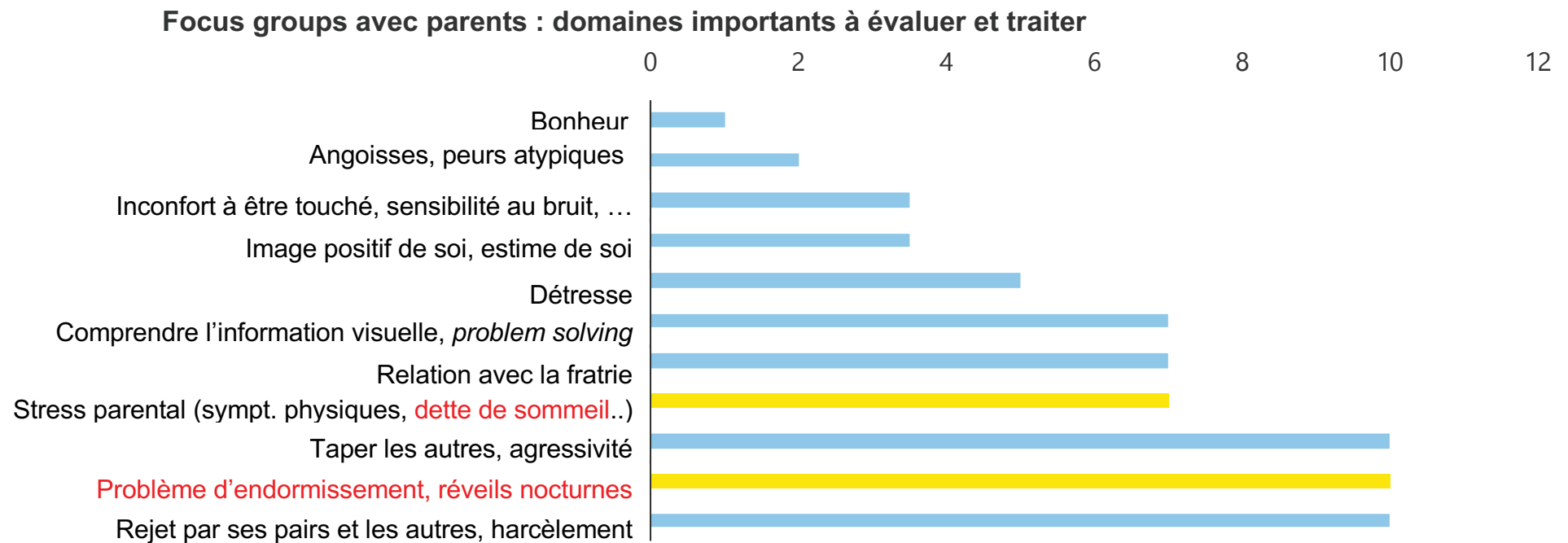
Secrétariat médical : 03 88 11 52 48  
johanna.ollivier@chru-strasbourg.fr



# + TSA et comorbidités



# Les parents d'enfants avec TSA indiquent que les troubles du sommeil sont une de leurs *priorités* pour la recherche (the MeASURe project – UK)



# + TSA et **Troubles du sommeil**

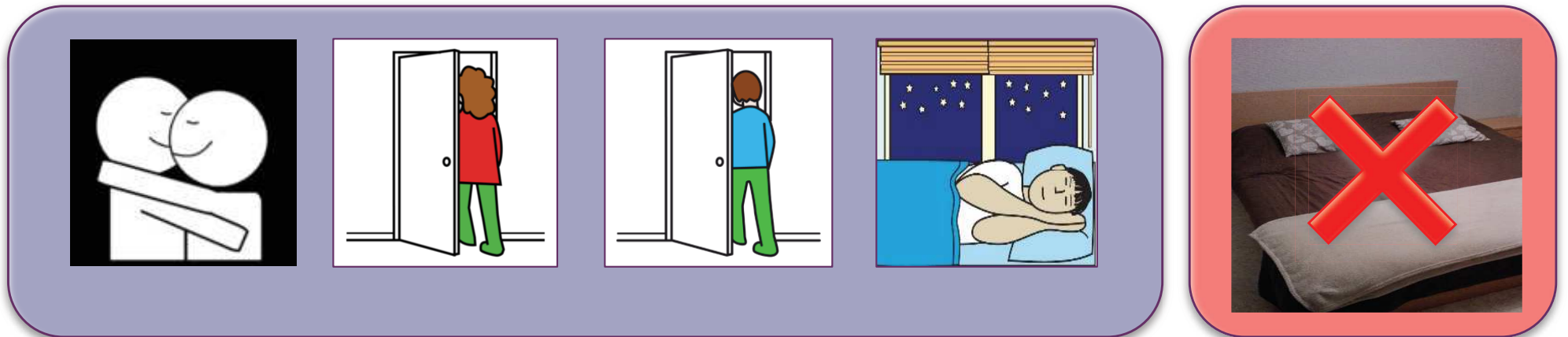
- Vulnérabilité connue (prévalence 2-4x plus important qu'en population générale)
- Vs non apprentissage du (ré)endormissement
- **Intervention prioritaire** pour diminuer d'autres symptômes
- Approches comportementales efficace dans environ 25%
  - Ritualisation, structuration visuelle (séquences), traitement comportementaux

# + ... quelques exemples de support visuel

- séquentiel pour la **salle de bain**



- séquentiel pour la **chambre**







## Le sommeil de 0 à 18 ans

Accueil

Bébé ▾

Enfant ▾

Adolescent ▾

En savoir plus ▾

Actus

Qui sommes-nous? ▾

Ressources ▾

Rechercher sur le site



### Sommeil de Bébé

[Le sommeil de bébé](#)

[Les bonnes pratiques](#)

[L'environnement du sommeil de bébé](#)

[Pathologies / Syndromes](#)

[Questions fréquentes](#)



### Sommeil de l'Enfant

[Le sommeil de l'enfant](#)

[Les bonnes pratiques](#)

[L'environnement du sommeil de l'enfant](#)

[Pathologies / Syndromes](#)

[Questions fréquentes](#)



### Sommeil de l'Adolescent

[Le sommeil de l'adolescent](#)

[Les bonnes pratiques](#)

[L'environnement du sommeil de l'adolescent](#)

[Pathologies / Syndromes](#)

[Questions fréquentes](#)

Accueil

Bébé ▾

Enfant ▾

Adolescent ▾

En savoir plus ▾

Actus

Qui sommes-nous? ▾

Ressources ▾

Rechercher sur le site

# Sommeil et handicap



© Sharon McCutcheon|Pexels

## Sommeil de Bébé

Le sommeil de bébé

Les bonnes pratiques

L'environnement du sommeil du bébé

Pathologies / Syndromes

Questions fréquentes

## Sommeil de l'Enfant

Le sommeil de l'enfant

Les bonnes pratiques

L'environnement du sommeil de l'enfant

Pathologies / Syndromes

Questions fréquentes

## Sommeil de l'Adolescent



# TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME ET MALADIES NEUROGÉNÉTIQUES DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

## MIEUX COMPRENDRE ET TRAITER LES TROUBLES DU SOMMEIL : UNE PRIORITÉ



**AUTISME :**  
LE SOMMEIL,  
SOURCE D'ÉVEIL

### GRUPE D'EXPERTS

Document réalisé avec la contribution des Experts suivants :

**PR. CARMEN SCHRÖDER**

Pédopsychiatre  
Chef du Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent  
Pôle Psychiatrie, Santé Mentale et Addictologie  
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg & Université de Strasbourg  
Centre International de Recherche en Chronosomnologie (CIRCSom)  
CNRS UPR 3212, Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives

**PR. SYLVIE TORDJMAN**

Pédopsychiatre  
Chef du Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (PHUPEA),  
Université de Rennes 1 et Centre Hospitalier Guillaume Rognier - Rennes  
Laboratoire Psychologie de la Perception (LPP), Université Paris Descartes et  
CNRS UMR 8242 - Paris

**PR. PATRICIA FRANCO**

Neuropédiatre  
Responsable de l'unité de sommeil pédiatrique  
Chef de service Adjoint du Service d'épileptologie clinique, des troubles du sommeil et de  
neurologie fonctionnelle de l'enfant (ESEFNP)  
Responsable du Centre de référence des narcolepsies et hypersomnies rares  
Responsable d'un DIU de Physiologie et pathologie sommeil/ DIU du sommeil de l'enfant  
Hôpital Femme Mère Enfant - CHU de Lyon HCL - GH Est & INSERM U1028, CRNL,  
Université Lyon 1

**PR. RICHARD DELORME**

Pédopsychiatre  
Chef du service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent  
Hôpital Robert-Debré, Paris

**DR. MICHEL LECENDREUX**

Pédopsychiatre  
Coordonnateur du Centre Pédiatrique des Pathologies du Sommeil  
Responsable du Centre de Référence pour la Narcolepsie et les Hypersomnies Idiopathiques  
Président du comité scientifique de l'association HyperSupers TDAH France  
C.U.I.L. D'Avant-Paris, Paris

**DR. MARION BROQUERE**

Pédopsychiatre  
Responsable de l'unité régionale d'évaluation des Troubles du Spectre de l'Autisme - CRA Midi-  
Pyrénées  
Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (SUPEA)  
Centre Hospitalier Universitaire Toulouse

**DR. BRUNO CLAUSTRAT**

Docteur en Pharmacie  
Biologiste honoraire - Hôpitaux de Lyon

<https://sommeilenfant.reseau-morphee.fr/ressources-pedagogiques/>



## Le sommeil de 0 à 18 ans

Accueil

Bébé ▾

Enfant ▾

Adolescent ▾

En savoir plus ▾

Actus

Qui sommes-nous? ▾

Ressources ▾

Rechercher sur le site

### Ressources sur le sommeil de 0 à 18 ans



Sommaire



Les ressources pour les parents

#### Sommeil de Bébé

[Le sommeil de bébé](#)

[Les bonnes pratiques](#)

[L'environnement du sommeil du bébé](#)

[Pathologies / Syndromes](#)

[Questions fréquentes](#)

#### Sommeil de l'Enfant

[Le sommeil de l'enfant](#)



# <https://sommeilenfant.reseau-morphee.fr/ressources-pedagogiques/>

## Brochure "Autisme : le sommeil, source d'éveil"

Guide pratique pour les parents – Conseils pour améliorer le sommeil des enfants avec des troubles du spectre de l'autisme.



## Agenda du sommeil et mode d'emploi pour les parents

Nom	Prénom	Agenda du	au	AVANT la prise en charge
Jour	Date	Heures	Appartenance	Remarques particulières
Lundi			OS OR FJ	
Mardi				
Merci				
Vendredi				
Samedi				
Dimanche				
Lundi				
Mardi				
Merci				
Vendredi				
Samedi				
Dimanche				
Lundi				
Mardi				
Merci				
Vendredi				
Samedi				
Dimanche				

Legend:  
S - Séquence  
P - Pleurs  
N - Nage  
L - Long réveil  
S - Sommeil suinte  
H - Heures de coucher  
L - Heure du lever  
OS - Qualité de sommeil  
OR - Qualité du réveil  
FJ - Forme de la journée  
TM - Très bon  
B - Bon  
M - Moyen  
M - Mauvais  
TM - Très mauvais

## Carte Sommeil

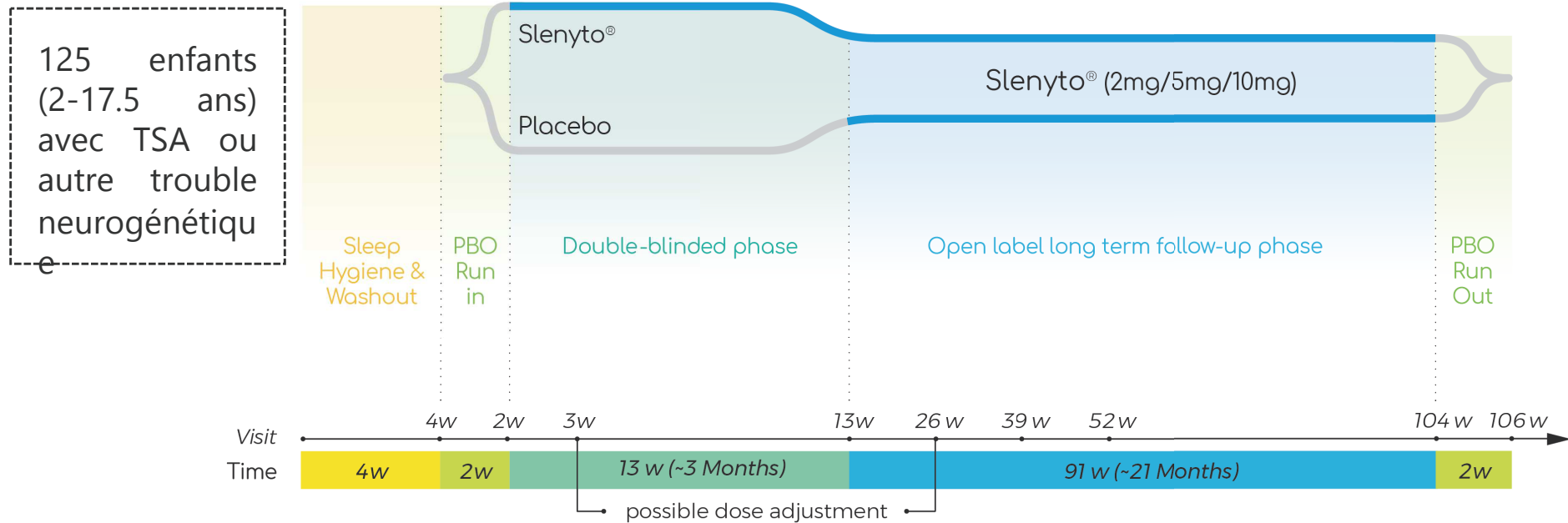


## + TSA et **Troubles du sommeil**

- Vulnérabilité connue (prévalence 2-4x plus important qu'une population générale)
- Vs non apprentissage du (ré)endormissement
- **Intervention prioritaire** pour diminuer d'autres symptômes
- Approches comportementales efficace dans **environ 25%**
  - Ritualisation, structuration visuelle (séquences), traitement comportementaux
- **Mélatonine** efficace chez < 18 ans; peu de données chez l'adulte

# Mélatonine LP pédiatrique chez l'enfant avec autisme

## Phase III - clinical trial design



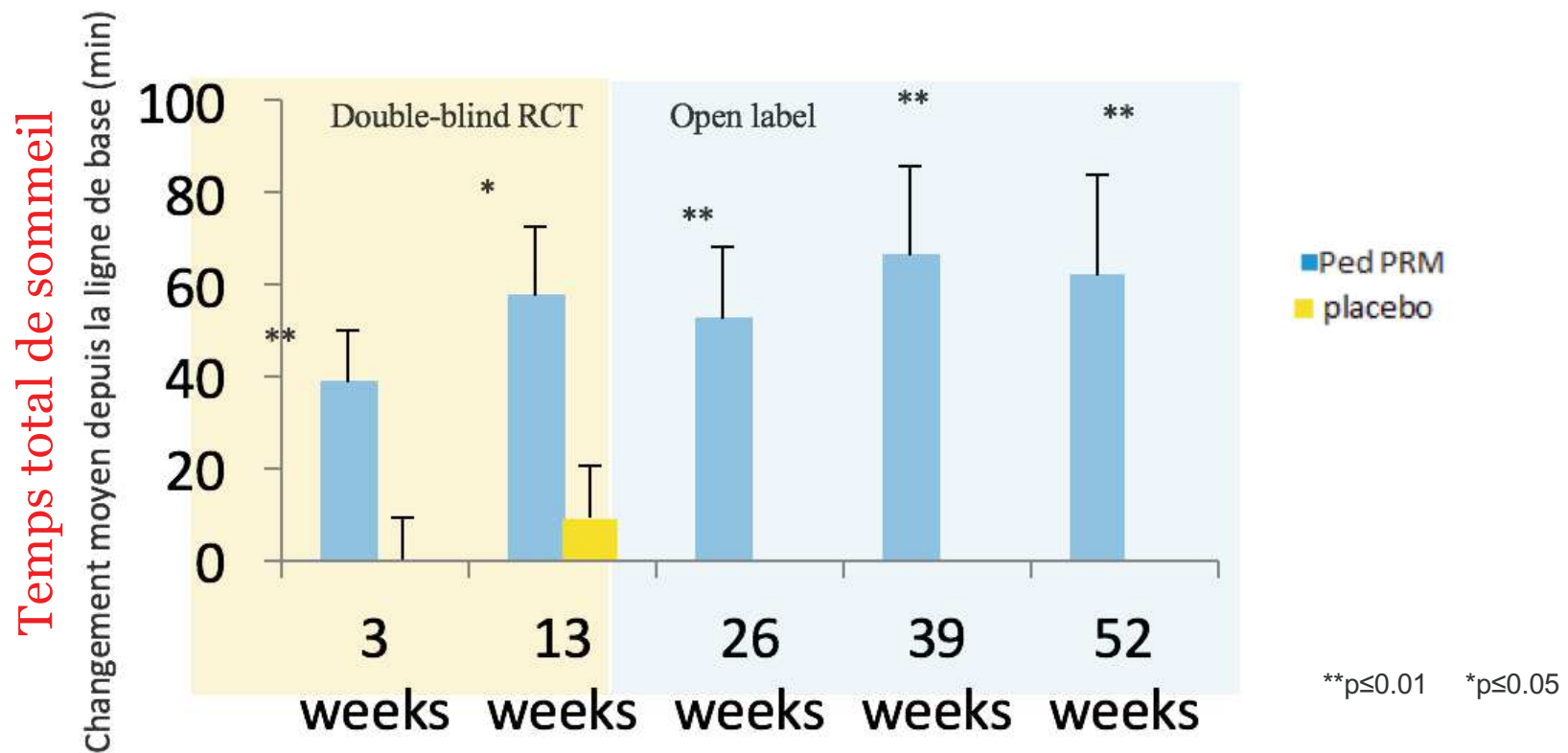
- 24 sites in EU (10) and US (14) under FDA-IND





## Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver's Quality of Life

Carmen M. Schroder<sup>1,2</sup> · Beth A. Malow<sup>3</sup> · Athanasios Maras<sup>4</sup> · Raun D. Melmed<sup>5</sup> · Robert L. Findling<sup>6</sup> · John Breddy<sup>7</sup> · Tali Nir<sup>8</sup> · Shiri Shahmoon<sup>8</sup> · Nava Zisapel<sup>8</sup> · Paul Gringras<sup>9</sup>



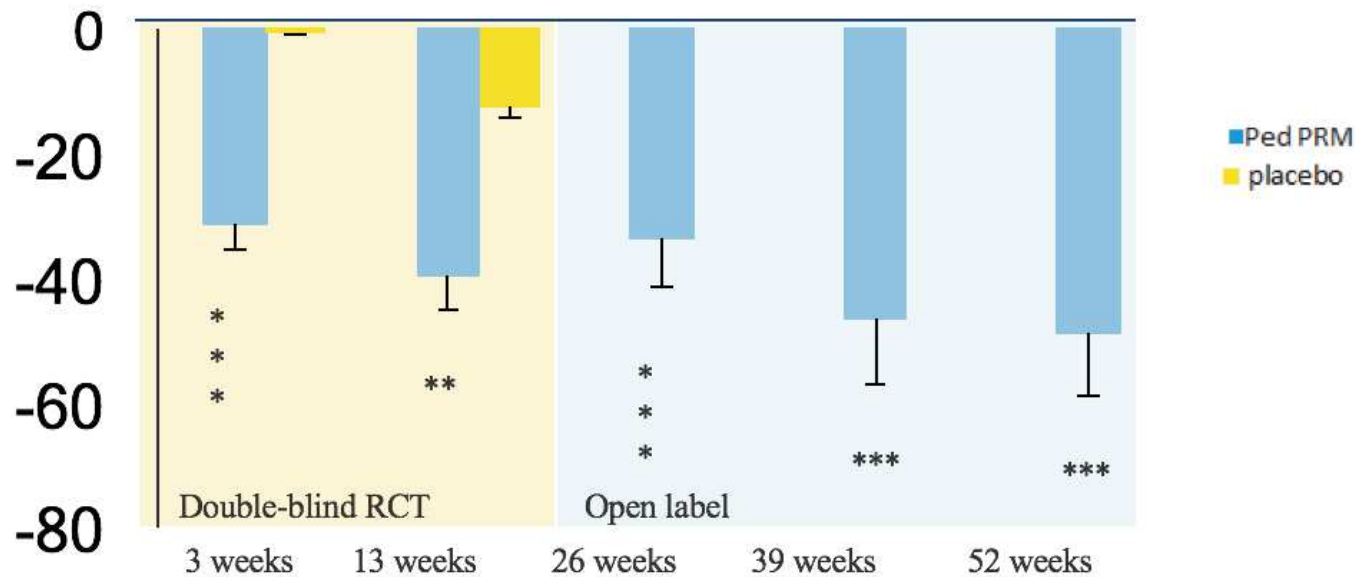
Gringras et al., JAACAP 2017; Maras, Schröder et al., Journal of Child and Adolescent Pharmacology 2018, Schröder et al., 2019



# Amélioration significative de la **latence** d'endormissement (SL) sous mélatonine PedPRM

Latence d'endormissement

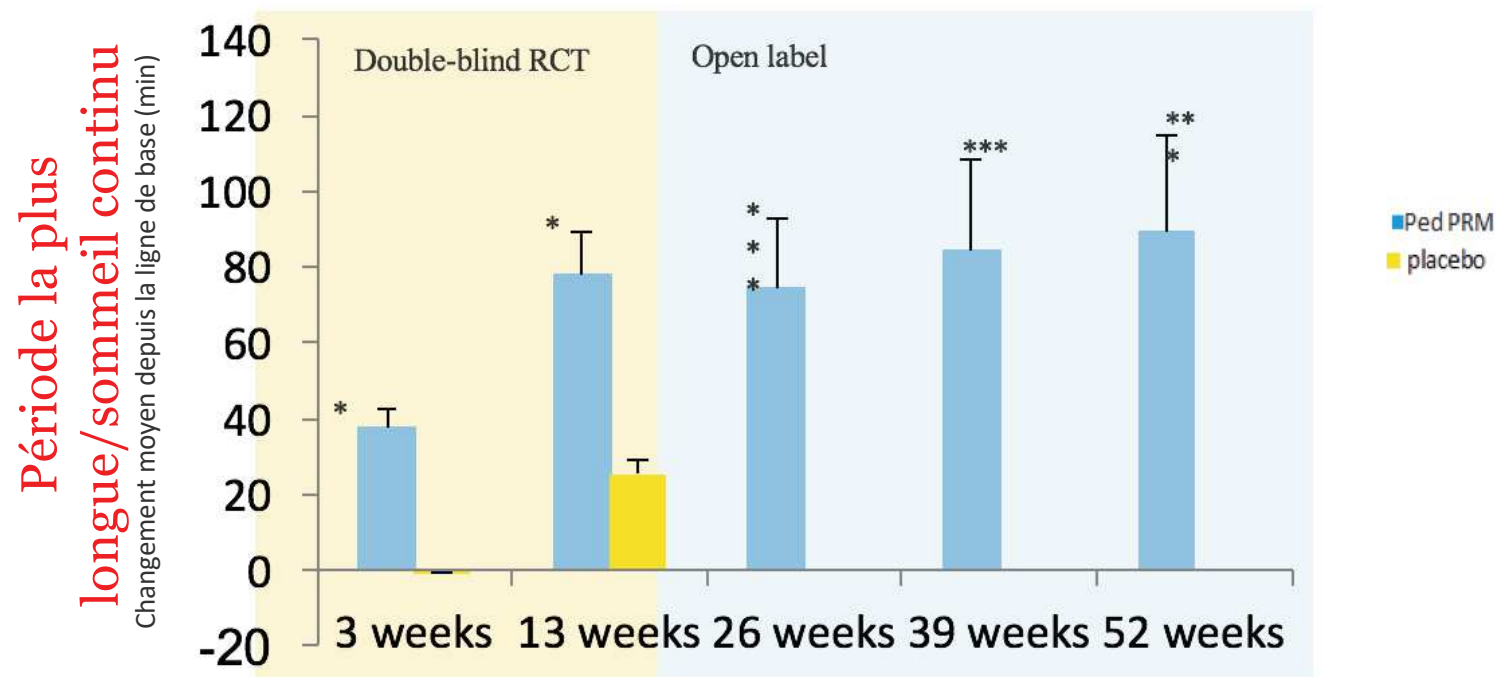
Changement moyen depuis la ligne de base (min)



\*\*\* p≤0.001 \*\*p≤0.01

Gringras et al., JAACAP 2017; Maras, Schröder et al., Journal of Child and Adolescent Pharmacology 2018, Schröder et al., 2019

# Amélioration significative de la période la plus longue de sommeil continu

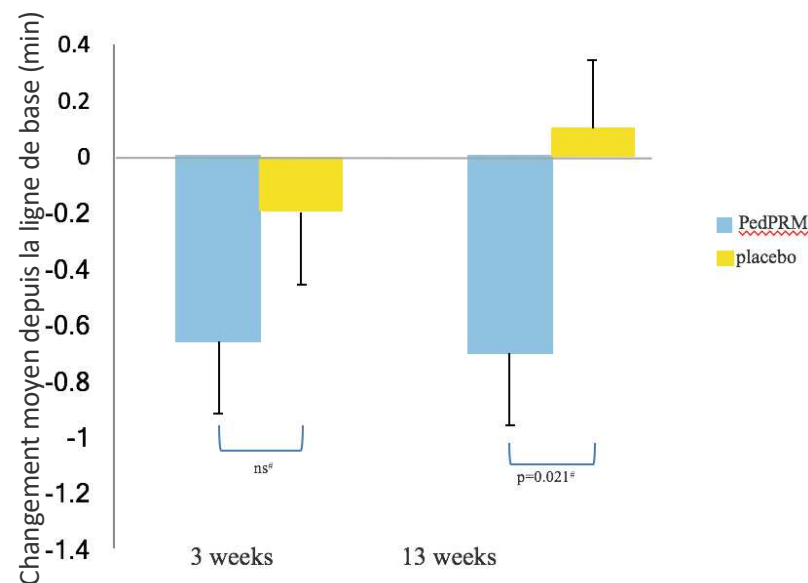


Gringras et al., JAACAP 2017; Maras, Schröder et al., Journal of Child and Adolescent Pharmacology 2018, Schröder et al., 2019

# Impact de 13 sem de tt par mélatonine PedPRM sur le **comportement** des enfants avec TSA après 13 sem

(SDQ : Strength and Difficulties Questionnaire)

Variable	Group	Adjusted treatment means (SE) [95% CI]	Treatment difference (SE)	95% CI	p-value*
<b>SDQ</b>					
Externalizing Behavior	PedPRM	-0.70 (0.244)[-1.19;-0.22]	-0.83 (0.355)	-1.54,-0.13	0.021
	Placebo	0.13(0.258)[-0.38; 0.64]			
Total score	PedPRM	-0.84 (0.387) [-1.61, -0.07]	-1.01 (0.563)	-2.12, 0.11	0.077
	Placebo	0.17 (0.409) [-0.64, 0.98]			
Impact score	PedPRM	-0.57 (0.283) [-1.13, -0.01]	-0.74 (0.411)	-1.55, 0.08	0.076
	Placebo	0.16 (0.298) [-0.43, 0.76]			
<b>SDQ items</b>					
Emotional symptoms	PedPRM	-0.11 (0.226) [-0.56, 0.34]	-0.10 (0.328)	-0.75, 0.55	0.770
	Placebo	-0.02 (0.238) [-0.49, 0.45]			
Conduct problems	PedPRM	-0.24 (0.138) [-0.51, 0.04]	-0.29 (0.199)	-0.69, 0.11	0.149
	Placebo	0.05 (0.144) [-0.23, 0.34]			
Hyperactivity/ Inattention	PedPRM	-0.47 (0.200) [-0.87,-0.08]	-0.54 (0.290)	-1.12, 0.03	0.065
	Placebo	0.07 (0.210) [-0.35, 0.48]			
Peer relationship problems	PedPRM	-0.02 (0.152) [-0.32, 0.28]	-0.05 (0.222)	-0.49, 0.39	0.811
	Placebo	0.03 (0.161) [-0.29, 0.35]			



**NNT=3.8**

Schröder et al., 2019

\*MMRM analysis

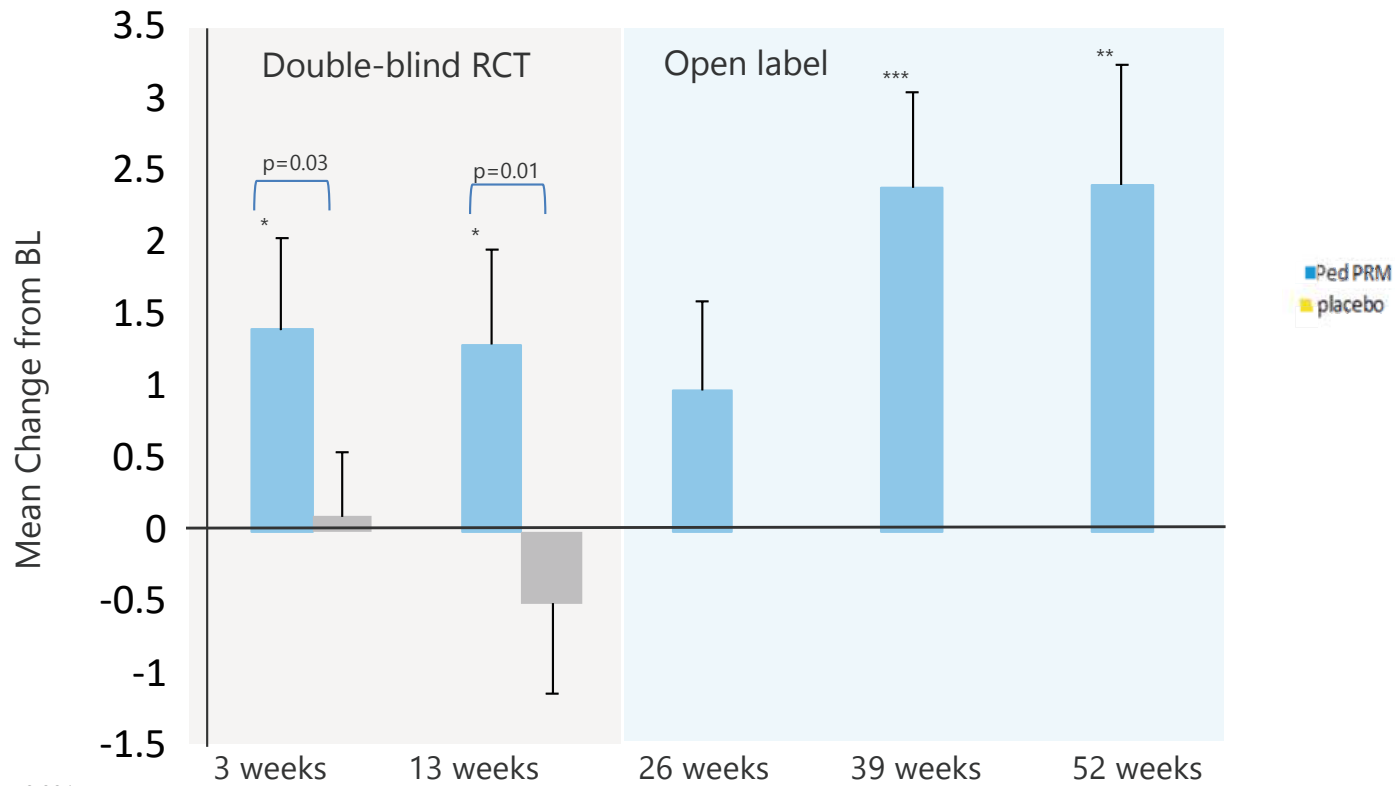
... et sur les **troubles du comportement** chez les enfants avec scores anormaux à la ligne de base

Subpopulation	N (PedPRM: Placebo)	Total SDQ Adjusted treatment means (SE) [95% CI] at 13 weeks	Pval*	Respective Behavior Adjusted treatment means (SE) [95% CI] at 13 weeks	Pval*
Abnormal SDQ score $\geq$ 20	54 (32:22)	-1.24(0.496) [-2.22,-0.25]	0.012	-1.24(0.496) [-2.22,-0.25]	0.012
Abnormal- hyperactivity score $\geq$ 7	73 (42:31)	-1.06(0.428) [-1.91,-0.21]	0.013	-0.69(0.221) [-1.13,-0.26]	0.002
Abnormal Conduct score $\geq$ 5	15 (8:7)	-0.51(1.026) [-2.54,1.53]	0.64	-0.78(0.355) [-1.48,-0.08]	0.028
Abnormal peer relationship score $\geq$ 6	37 (20:17)	-1.03(0.598) [-2.22,0.16]	0.079	-0.50(0.229) [-0.96,-0.04]	0.029
Abnormal Emotional score $\geq$ 7	24 (12:12)	-1.57(0.803) [-3.16,0.03]	0.050	-1.31(0.449) [-2.20,-0.42]	0.004

\*Paired T-test from the change from baseline.

# ... en conséquence: forte amelioration de la qualité de vie de le famille

## WHO-5



\*p<0.05 \*\* p<0.01 \*\*\*p<0.001

Maras A. et al. Long-term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. 2018. The Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology

Schröder et al., 2019

## Mélatonine : les étonnantes vertus de l'hormone de la nuit

MÉDECINE - Connue pour soulager les effets du décalage horaire, la mélatonine a un intérêt thérapeutique dans d'autres situations

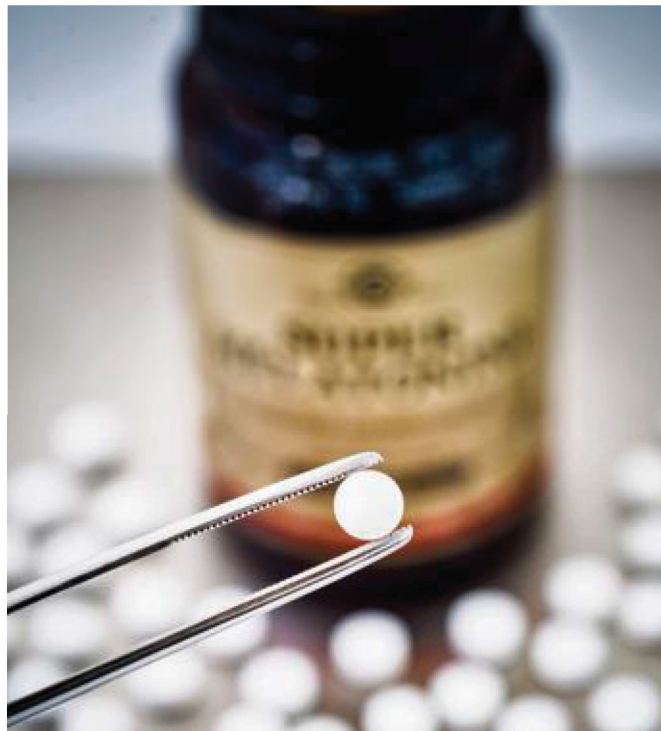
**P**révenir les rechutes d'un trouble psychiatrique stabilisé chez des patients avec des problèmes de sommeil, réduire l'anxiété liée à une intervention chirurgicale, ou encore soulager les douleurs d'une fibromyalgie. Connue du grand public surtout pour ses effets sur le *jetlag* et les troubles du sommeil, la mélatonine présente un intérêt dans bien des situations chez l'adulte, selon une conférence de consensus française (recommandation d'experts), à paraître dans la revue *L'Encéphale*.

La molécule est aussi d'actualité en pédiatrie. Un essai clinique international, publié en ligne, le 11 mai, dans le *Journal of Autism and Developmental Disorders*, conclut qu'une formulation à libération prolongée améliore le sommeil d'enfants et d'adolescents avec des troubles du spectre autistique (TSA), mais aussi leur comportement diurne, et même la qualité de vie de leur famille. Conduite par la professeure Carmen Schroder, chef du service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent au CHU de Strasbourg, cette étude, randomisée contre placebo, a inclus 125 patients traités pendant treize semaines. Puis tous ont reçu le traitement sur une durée de deux ans.

Sécrétée essentiellement pendant la nuit dans le cerveau, par la glande pinéale, la mélatonine a pour principale fonction de synchroniser les rythmes biologiques d'un individu en réponse à l'alternance jour-nuit.

### Complément alimentaire ou médicament ?

Cet effet, dit chronobiotique, est également retrouvé avec la mélatonine exogène. Il permet d'induire une avance de phase du sommeil dès l'administration de faibles doses (0,125 mg), soulignent les auteurs de la conférence de consensus chez l'adulte, coordonnée par Carmen Schroder et Maria-Antonia Quera-Salva. La mélatonine a aussi une action soporifique qui est, elle, dose-dépendante. En France, son



En France, la mélatonine est considérée comme un médicament au-delà de 2 mg. VOISIN/PHANIE

phase est associé. La mélatonine peut aussi être considérée dans la prise en charge des épisodes maniaques.

En pédiatrie, la molécule est évaluée dans des troubles neurodéveloppementaux, comme l'autisme et le trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH). « Dans l'autisme, il existe un déficit de sécrétion de mélatonine », souligne Carmen Schroder, en précisant que de nombreux spécialistes en prescrivent déjà à leurs jeunes patients avec TSA. Une version pédiatrique de mélatonine LP, le Slenyto, a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne, et devrait être disponible dès la fin d'année pour les perturbations du sommeil liées à un TSA.

« La mélatonine est un outil de plus dans notre arsenal thérapeutique en psychiatrie, notamment pour les troubles du rythme veille-sommeil », résume le docteur Geoffroy. Quand un patient se plaint de mal dormir, les médecins pensent souvent insomnie et ont tendance à prescrire rapidement un hypnotique. Mais il faut avoir le réflexe de rechercher un problème de rythme qui peut être amélioré par la mélatonine. »

Quid de la tolérance de ce produit souvent consommé hors contrôle médical ? En avril 2018, un avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) recommandait à certains publics (notamment enfants, adolescents et femmes enceintes) de ne pas consommer de mélatonine sous forme de complément alimentaire. L'agence avait procédé à une évaluation des risques, à la suite de 90 cas d'effets indésirables transmis au dispositif national de nutrivigilance, survenus chez des personnes ayant pris des compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Ceux-ci consistaient en symptômes généraux (céphalée, vertige, somnolence...), troubles neurologiques (tremblements, migraines) et digestifs.

L'Anses plaide aussi pour une harmonisation du



# Conclusion

*Les diagnostics complexes ou différentiels des TSA*

*aux différents âges de la vie*

- Les comorbidités psychiatriques sont très fréquents dans les TSA
- Importance de distinguer une vraie comorbidité *vs.* symptomatologie expliquée par le fonctionnement autistique (*sous stress*)
  - Attention au sur-diagnostic de TSA de haut niveau / syndrome d'Asperger
- Pour développer l'approche thérapeutique la plus adaptée
  - en réadaptation / psychothérapie
  - médicamenteuse

+ Questions?





# Les diagnostics complexes ou différentiels des TSA aux différents âges de la vie

## Pr. Carmen M. Schröder

- Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescen, Pôle PSMA & CRA 67 (Pôle Enfants et Adolescents)
  - Centre Expert Asperger, Réseau de recherche FondaMental
  - Centre de Compétence Maladies Rares (CCMR) à expression psychiatrique
    - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg & Université de Strasbourg
  - CIRCSom & CNRS UPR-3212, Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives