

AIC : Anomalies intercritiques
ARNm : Acide ribonucléique messenger
CBZ : Carbamazépine
dB : Décibels
DI : Déficience intellectuelle
DSM : *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*
EEG : Électroencéphalogramme
EPCT : Epilepsie à pointes centro-temporales
F/M : Féminin/Masculin
FMRP : Fragile X mental retardation protein
FXS : Syndrome de l’X fragile
GABA : Acide gamma-aminobutyrique
ILAE : Ligue internationale contre l’épilepsie
IRM : Imagerie par résonnance magnétique
ITD : Imagerie par tenseur de diffusion
MAE : Médicaments antiépileptiques
MECP2 : Méthyl-Cytosine-Phosphate- guanine binding protein 2
PB : Phénobarbital
PEA : Potentiels évoqués auditifs
POCS : pointes-ondes continues du sommeil
QI : Quotient intellectuel
RTT : Syndrome de Rett
SFA : Souffrance foétale aigue
STB : Sclérose tubéreuse de Bourneville
TDM : Tomodensitométrie
TED : Troubles envahissants du développement
TSA : Troubles du spectre autistique
VNC : Variations de nombre de copie
VPA : Acide valproïque

A decorative frame shaped like a horizontal scroll. It has a vertical bar on the left side and rounded ends on the right. The text is centered within the scroll.

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Catégories d'âge

Tableau II : Niveau d'instruction des parents

Tableau III : La fréquence des crises épileptiques

Tableau IV : Les anomalies des PEA

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Fréquence de l'épilepsie chez les enfants atteints de TSA

Figure 2 : Type de crises épileptiques

Figure 3 : Localisation des anomalies à l'EEG de veille

Figure 4 : Localisation des anomalies à l'EEG de sommeil



INTRODUCTION	1
OBJECTIFS	3
I OBJECTIF GENERAL	4
II OBJECTIFS SPECIFIQUES	4
REVUE DE LA LITTERATURE	5
I L'AUTISME : LES PRINCIPALES DIFFERENCES ENTRE LE DSM-5 ET LE DSM-4	6
1. Définition de l'autisme	6
2. Les sous-types de l'autisme	6
3. Symptômes cliniques	7
4. L'âge d'apparition de l'autisme	7
5. Diagnostic différentiel	8
6. Justification des changements	8
7. Critères diagnostiques de l'autisme révisés dans le DSM-5	9
II DEFINITION DE L'EPILEPSIE	10
III PREVALENCE DE LA COMORBIDITE DU TSA-EPILEPSIE	11
IV PREVALENCE DES ANOMALIES DE L'EEG DANS LES TSA	13
V GÉNÉTIQUE, ENVIRONNEMENT ET IMMUNOLOGIE DE L'EPILEPSIE ET DU TSA	13
VI LES SYNDROMES AVEC COEXISTENCE FREQUENTE DE TSA ET EPILEPSIE : STB, FXS ET RTT	15
VII NEUROIMAGERIE, NEUROPATHOLOGIE, ET NEUROPHYSIOLOGIE DES TSA ET DE L'EPILEPSIE	20
VIII PRISE EN CHARGE	21
1. Prise en charge psychosociale	22
1-1 - Programmes d'intervention à référence comportementale	22
1-2- Programmes d'interventions à référence développementales	23
1-3- Prise en charge institutionnelle à référence psychanalytique	24
2. Prise en charge de l'épilepsie	25

2.1. Les médicaments antiépileptiques (MAE)	25
2.2. Traitements des encéphalopathies épileptiques dans les TSA	26
2.3. Le traitement chirurgical	27
NOTRE ETUDE	28
I.METHODOLOGIE	29
1. Type d'étude et période de l'étude	30
2. Cadre de l'étude	30
3. Population de l'étude	30
3.1. Critères d'inclusion	30
3.2. Critères d'exclusion	30
4. Déroulement de l'étude	30
5. Méthodes statistiques	31
II.RESULTATS	32
1. IDENTIFICATION DE NOS PATIENTS	33
2. ETUDE DE LA POPULATION GÉNÉRALE	33
2.1. Facteurs socio-démographiques	33
2.1.1. Sexe	33
2.1.2. Origine géographique	33
2.1.3. Catégories d'âge	33
2.1.4. Niveau d'instruction des parents	34
2.1.5. Niveau socio-économique	34
2.2. Antécédents	34
2.2.1. Antécédents personnels	34
2.2.2. Antécédents familiaux	35
3. ETUDE CLINIQUE	36
3.1. Epilepsie	36
3.1.1. Fréquence	36
3.1.2. Age de début des crises épileptiques	36
3.1.3. Type de crises épileptiques	36

3.1.4. Fréquence des crises épileptiques	37
3.1.5. Horaire des crises épileptiques	37
3.1.6. Électroencéphalogramme	37
3.1.7. Syndromes électrocliniques	39
3.2. Chronologie de l'épilepsie et les TSA	39
3.3. Examens complémentaires	39
3.3.1. L'imagerie cérébrale	39
3.3.2. PEA	39
3.4. Prise en charge antiépileptique	40
3.5. Evolution	40
3.5.1. Scolarité	40
3.5.2. Autonomie	40
DISCUSSION	41
CONCLUSION	45
REFERENCES	47
ANNEXES	57



INTRODUCTION

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) correspond à un groupe de troubles du développement caractérisé par une déficience des interactions sociales, du langage et de la communication, ainsi que des comportements stéréotypés.

L'autisme infantile représente environ 30% de tous les cas de TSA et est généralement la forme la plus sévère des TSA.

D'une manière similaire au trouble du spectre de l'autisme, les épilepsies sont également un groupe hétérogène de troubles, avec des étiologies multiples, une large gamme de symptômes et de complexes associations avec des difficultés cognitives et comportementales.

L'épilepsie et les troubles du spectre de l'autisme se produisent souvent ensemble chez la même personne.

La prévalence de l'épilepsie chez les personnes atteintes de TSA a été estimée à 8% en l'absence de déficience intellectuelle et à 20% chez les personnes ayant une déficience intellectuelle. Les enfants déjà diagnostiqués avec un TSA ont un risque élevé de développement ultérieur d'épilepsie, en particulier en présence d'une déficience intellectuelle.

Environ 30% des personnes atteintes de TSA développent une épilepsie à l'âge adulte, et environ 30% des personnes atteintes d'épilepsie répondent aux critères diagnostique d'un TSA.

Malgré la multitude des travaux sur ce sujet, l'ampleur et la nature de l'association entre les épilepsies et le TSA restent mal comprises.

Il peut y avoir des mécanismes sous-jacents ainsi que des facteurs de risque génétiques et environnementaux communs qui convergent et peuvent améliorer la compréhension des deux troubles.



OBJECTIFS

I Objectif général

Étudier les aspects cliniques, paracliniques et évolutifs des épilepsies chez les patients atteints de troubles du spectre de l'autisme suivis dans le service de pédopsychiatrie du CNHU FANN à Dakar (Sénégal).

II Objectifs spécifiques

- Évaluer la fréquence de l'épilepsie chez les patients atteints de TSA.
- Les syndromes épileptiques associés aux TSA.
- Le retentissement de la maladie sur la scolarité et l'autonomie des patients.

A decorative horizontal scroll frame with a black outline. The left end features a vertical scroll edge, and the right end has a small circular scroll detail. The text is centered within the frame.

REVUE DE LA LITTERATURE

I L'AUTISME : LES PRINCIPALES DIFFERENCES ENTRE LE DSM-5 ET LE DSM-4

Les changements apportés dans la cinquième édition du DSM (le DSM-5) ont modifié des critères diagnostiques utilisés depuis des dizaines d'années pour le diagnostic de l'autisme et des conditions associées.

D'abord classifié sous l'appellation de schizophrénie infantile dans la première édition de 1952, le concept diagnostique de l'autisme a vu sa définition changer dans chaque nouvelle édition du DSM.

Chacune de ces mises à jour a fait l'objet de controverses et les tous derniers changements des critères de diagnostic dans la 5^e édition de mai 2013 n'échappent pas à la règle.

1. Définition de l'autisme

Le DSM-4, publié en 1994, définissait l'autisme et ses troubles associés comme des troubles envahissants du développement (TED).

Dans le DSM-5, cette définition a été remplacée par le terme troubles du spectre autistique (TSA), qui sont inclus dans une catégorie plus vaste de troubles neurodéveloppementaux.

2. Les sous-types de l'autisme

Dans le DSM-4, la catégorie des troubles envahissants du développement comportait cinq sous-types de l'autisme, à savoir : les troubles autistiques, le syndrome d'Asperger, le trouble désintégratif de l'enfance, les troubles envahissants du développement non spécifiés (TED non spécifiés) ainsi que le syndrome de Rett.

Le DSM-5 a remplacé quatre de ces sous-types (troubles autistiques, syndrome d'Asperger, trouble désintégratif de l'enfance et TED non spécifiés) par la catégorie générale TSA. Le syndrome de Rett ne fait désormais plus partie du système de classification.

Le DSM-5 ne fait pas la distinction entre ces différents sous-types mais spécifie plutôt 3 degrés de sévérité des symptômes ainsi que le niveau de soutien nécessaire.

3. Symptômes cliniques

La définition diagnostique de l'autisme du DSM-4 était caractérisée par 3 symptômes de base (triade de symptômes) :

- a. Trouble de la réciprocité sociale
- b. Trouble du langage/de la communication
- c. Répertoire d'intérêts et d'activités restreint et répétitif

Dans le DSM-5, seules deux catégories de symptômes subsistent :

- a. Troubles de la communication sociale (les problèmes sociaux et de communication sont combinés)
- b. Comportements restreints et répétitifs

Les catégories de symptômes "troubles de la communication sociale" et "comportements restreints et répétitifs" comportent les mêmes éléments que dans le DSM-4, à l'exception de deux changements importants :

- a. Les troubles « retard du langage » ne font plus partie de cette catégorie de symptômes dans le DSM-5
- b. Le symptôme clinique « sensibilité inhabituelle aux stimuli sensoriels », qui n'apparaissait pas dans le DSM-4, fait désormais partie de la catégorie comportements répétitifs

4. L'âge d'apparition de l'autisme

Un autre changement est le remplacement du critère diagnostique du DSM-4 indiquant que les symptômes de l'autisme devraient apparaître avant l'âge de 36 mois par la définition suivante, plus large :

« Les symptômes doivent être présents dès la petite enfance mais peuvent ne se manifester pleinement que lorsque la limitation des capacités empêche de répondre aux exigences sociales. »

5. Diagnostic différentiel

Le DSM-5 introduit un nouveau critère diagnostique dans la catégorie troubles du langage : le trouble de la communication sociale.

Les critères diagnostiques de cette sous-catégorie recoupent en partie ceux des TSA étant donné que les enfants diagnostiqués avec un trouble de la communication sociale ont un trouble pragmatique ainsi qu'un trouble de l'utilisation sociale de la communication verbale et non verbale.

Néanmoins, la présence additionnelle d'intérêts obsessionnels et de comportements répétitifs exclut la possibilité de poser le diagnostic du trouble social de la communication.

Dès lors, la présence de comportements répétitifs est essentielle dans l'établissement d'un diagnostic différentiel de l'autisme.

6. Justification des changements

Les changements apportés au DSM-5 sont étayés par la recherche.

La suppression des différents sous-types diagnostiques des TED du DSM-4 se base sur des études attestant que :

- a. La distinction opérée entre les sous-types du DSM-4 varie au fil du temps
- b. l'application des sous-types diagnostiques peut varier selon l'endroit où est posé le diagnostic (par exemple, un même enfant pourrait très bien être diagnostiqué avec le syndrome d'Asperger à un endroit et avec un trouble autistique ailleurs)
- c. les différences de compétences sociales et cognitives entre les sous-groupes se définissent mieux en termes de continuum plutôt que de sous-types distincts
- d. Il existe peu de preuves étayant des différences marquées entre les risques d'hérédité chez les personnes atteintes d'un trouble autistique et celles ayant le syndrome d'Asperger (par exemple, des études menées sur des frères et sœurs d'enfants avec autisme montrent que la prévalence du trouble autistique et du syndrome d'Asperger dans les fratries était

approximativement la même). De même, les recherches en biologie (par exemple : à l'aide de biomarqueurs, de l'imagerie fonctionnelle cérébrale et des tests d'oculométrie) apportent peu de preuves d'une nette différence dans le risque d'hérédité entre les personnes ayant l'une ou l'autre condition

L'importance accordée à la présence de comportements répétitifs et à l'élimination des critères du langage se basent sur des études récentes attestant que :

- a. Les comportements répétitifs, y compris les réponses sensorielles inhabituelles, surviennent à un stade précoce dans le développement de l'enfant avec autisme
- b. Contrairement aux difficultés du langage, les comportements répétitifs font partie des critères distincts de l'autisme

Enfin, une nouvelle catégorie diagnostique du trouble de la communication sociale a été ajoutée au DSM-5 car certains enfants peuvent avoir des déficits dans l'utilisation sociale de la communication sans pour autant présenter des comportements répétitifs ou restreints.

7. Critères diagnostiques de l'autisme révisés dans le DSM-5

A. Persistance des difficultés dans la communication et l'interaction sociales dans des contextes multiples, se manifestant ou s'étant manifestés comme suit :

1. Déficits dans la réciprocité socio-émotionnelle
2. Déficits dans les comportements de communication non-verbale, utilisés pour les interactions sociales
3. Déficits dans le développement, le maintien et la compréhension des relations

B. Répertoire de comportements, d'intérêts ou d'activités restreint et répétitif, tel qu'il se sont manifestés ou se manifestent via au moins deux de ces critères :

1. Mouvements moteurs, utilisation d'objets ou vocalisation stéréotypés ou répétitifs
 2. Insistance sur la similitude, adhérence inflexible à la routine ou schémas ritualisés de comportements verbaux ou non-verbaux
 3. Intérêts très restreints et figés avec un degré anormal d'intensité et de focalisation
 4. Réaction inhabituelle aux stimuli sensoriels ou intérêt inhabituel pour les aspects sensoriels de l'environnement
- C. Les symptômes doivent être présents dès la période précoce de développement (mais peuvent ne se manifester pleinement que lorsque les capacités limitées ne permettront plus de répondre aux exigences sociales, ou être masquées, plus tard, par des stratégies apprises).
- D. Les symptômes entraînent des déficits importants au point de vue clinique dans le domaine social, professionnel ou encore dans d'autres domaines de fonctionnement.
- E. Le handicap intellectuel (trouble du développement intellectuel) ou un retard général du développement ne justifie pas mieux ces troubles.

II DEFINITION DE L'EPILEPSIE

Depuis 2005, l'épilepsie est définie de façon conceptuelle comme un trouble cérébral caractérisé par une prédisposition durable à générer des crises. En pratique, cette définition s'applique en général lorsque deux crises non provoquées surviennent à plus de 24 heures d'intervalle. L'ILAE (Ligue internationale contre l'épilepsie) a accepté les recommandations d'un groupe de travail modifiant la définition pratique dans des circonstances particulières ne répondant pas aux critères des deux crises non provoquées. Ce groupe de travail a proposé de considérer l'épilepsie comme une maladie cérébrale définie par l'une des manifestations suivantes : (1) survenue d'au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures, (2) survenue d'une crise non provoquée (ou réflexe) et probabilité de survenue de crises ultérieures

au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées, (3) diagnostic d'un syndrome épileptique. On considère l'épilepsie comme ayant été résolue chez les patients qui présentaient un syndrome épileptique âge-dépendant et ont désormais passé l'âge correspondant et chez ceux qui n'ont pas eu de crise au cours des 10 dernières années sans avoir pris d'antiépileptique depuis au moins 5 ans. La résolution n'est pas nécessairement identique au concept classique de rémission ou de guérison. [1].

III PREVALENCE DE LA COMORBIDITE DU TSA-EPILEPSIE

Les estimations de la prévalence de l'épilepsie chez les personnes atteintes de TSA varient largement, certaines études rapportant presque 50% [2].

La variation dans la prévalence semble en rapport direct avec les différences dans les caractéristiques de l'échantillon entre les études, telles que la taille de la cohorte, la détermination des facteurs de risque, l'âge, l'inclusion ou l'exclusion de patients avec des conditions connues pour avoir un taux élevé d'épilepsie, comme par exemple la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) et la présence ou l'absence de déficience intellectuelle (DI) [2].

Les échantillons qui sont basés sur la clinique rapportent les taux les plus élevés, car les patients avec épilepsie sont souvent surreprésentés dans ces échantillons [3].

Les échantillons basés sur des études qui évitent ce biais fournissent de meilleures estimations de la prévalence réelle de l'épilepsie chez les personnes atteintes des TSA, mais même dans ces rapports, les taux sont variables [4, 5].

Dans une méta-analyse d'études de 1963 à 2006, la prévalence combinée de l'épilepsie était de 21,5% chez les individus atteints de TSA avec DI contre 8% dans le TSA sans DI [6].

Dans une méta-analyse plus récente de 16 études, le taux d'épilepsie était de 8,9% chez les personnes atteintes de TSA sans DI, et de 23,7% chez ceux qui ont une DI [7].

En plus de la DI, l'âge des participants influence la prévalence.

Dans une grande étude transversale évaluant 5815 personnes atteintes de TSA, la prévalence moyenne de l'épilepsie diffère selon l'âge de la cohorte examinée, avec une prévalence de 12,5% chez les enfants âgés entre 2 et 17 ans, mais elle est de 26% chez ceux qui ont plus de 13 ans [8].

Les enfants atteints de TSA associé à une épilepsie présentent un taux plus élevé de DI et d'anomalies paroxystiques au niveau du lobe frontal par rapport aux enfants atteints seulement de TSA. [9]

Bien qu'il existe une forte association de DI et TSA chez les personnes avec épilepsie [8], des études ont rapporté que, même dans les cas où le quotient intellectuel (QI) était normal, le TSA était associé d'une façon accrue à l'épilepsie [6, 10, 11].

Non seulement les TSA augmentent le risque de développer une épilepsie, mais la prévalence du TSA chez les personnes avec épilepsie est supérieure à la population générale [7, 12].

Dans une cohorte de 64 188 personnes avec épilepsie, l'odds ratio d'avoir un TSA était de 22,2 (IC à 95%; 16,8-29,3) [13].

Deux grandes études prospectives ont rapportées que le taux de TSA dans une population avec épilepsie était de 4% -5% [14].

Dans une étude menée en Angleterre, 21% d'enfants avec épilepsie dans le système scolaire anglais avaient un TSA [15].

Les séquelles de développement d'une épilepsie à un âge précoce augmentent le risque de développer un TSA [16].

IV PREVALENCE DES ANOMALIES DE L'EEG DANS LES TSA

A part le taux élevé de la prévalence de l'épilepsie chez les personnes avec TSA, il existe également une incidence élevée d'anomalies paroxystiques à l'EEG [2, 3, 17].

Les anomalies intercritiques ont été constatées chez plus de 5% des enfants avec un développement normal et sans antécédents d'épilepsie, 17% de ces anomalies sont frontales, 50% sont centro-pariétales, 25% sont occipitales et 17% sont temporales [18]. Des études récentes ont rapporté que jusqu'à 60% des enregistrements EEG des enfants avec TSA ont des pointes intercritiques [3] et beaucoup d'entre eux n'ont pas d'antécédents d'épilepsie [19].

Chez les enfants atteints de TSA les anomalies paroxystiques à l'EEG sont surtout frontales avec un taux de 76%. Les anomalies centro-pariétales représentent 15%, occipitales 6% et temporales 2% [20].

V GÉNÉTIQUE, ENVIRONNEMENT ET IMMUNOLOGIE DE L'EPILEPSIE ET DU TSA

Les associations de TSA, DI et d'épilepsie peuvent résulter des mêmes mécanismes physiopathologiques qui conduisent à une plasticité synaptique anormale et à un déséquilibre excitation / inhibition dans le cerveau en développement.

Ces conditions se retrouvent dans des affections syndromiques tels que le syndrome de l'X fragile (FXS), le syndrome de Rett (RTT), les mutations CDKL5, la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), dans des variations de nombre de copie (VNC) et d'autres mutations rares associées à un TSA telles que les mutations de neuroligine / neurexine, les mutations Shank 3, les interneuronopathies des mutations ARX et les mutations de la neuropiline 2. [21].

Les VNC qui se chevauchent entre l'épilepsie et le TSA comprennent 5q14.3, 15q13.3, 16p13.11, 16p11.2, et 17q12 [22]. Les chevauchements de gènes simples incluent JARID 1C, PCDH19, SLC9A6, PHF6, RBA39B, SCN1A, ALDH7A1, CNTNAP2, FOXG1 et SYN1. [23].

Bien que les mêmes mutations puissent être trouvées chez les enfants avec épilepsie et TSA, il existe de fortes variations dans la gravité phénotypique, et ces mutations ne sont pas nécessairement associées à un sous-type clinique spécifique et peuvent se produire également chez des personnes en bonne santé [24]. De rares cas de VNC ou de quelques mutations sont spécifiques à la fois de TSA et d'épilepsie, et ils se chevauchent tous avec une DI [25].

Indépendamment des perturbations génétiques et de la plasticité synaptique, il peut y avoir des changements résultants de l'épileptogénèse ou des convulsions sur le cerveau en développement ce qui peut altérer la plasticité synaptique et contribuer à un TSA. Par exemple, les changements associés à l'épileptogénèse et aux crises peuvent perturber le processus de développement normal dans le cerveau, en perturbant l'entretien synaptique, le raffinement dendritique et axonal et les maturations des récepteurs et des canaux ioniques, dépolarisant ainsi les courants de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) qui sont essentiels pour les processus de développement dépendants du calcium, comme la prolifération neuronale, la migration et la synaptogenèse [26]. Les crises à un âge précoce accélèrent le passage des effets du GABA de la dépolarisation à l'hyperpolarisation dans les neurones de l'hippocampe et sont associés à un déficit d'apprentissage spatial [27]. Étant donné que les courants GABA dépolarisants sont importants pour un processus de développement normal, ce changement accéléré pourrait avoir un impact majeur sur le développement neurologique. Ainsi, un équilibre entre les synapses excitatrices et inhibitrices pourrait affecter l'apprentissage et le comportement social ainsi que contribuer à l'épilepsie. Il est donc probable que les anomalies de la neurotransmission

excitatrice et inhibitrice, génétiques ou acquises, contribuent à l'épilepsie, à la DI, et aux TSA dans le cerveau immature [21].

Les facteurs de risque environnementaux communs à l'épilepsie et aux TSA comprennent le faible poids à la naissance, l'âge gestationnel jeune et l'âge avancé de la mère ou du père, avec un effet plus important de ces facteurs de risque dans les TSA que dans l'épilepsie. [28].

Les facteurs de risque immunologique commun aux TSA et à l'épilepsie comprennent ceux avec une composante neuro-inflammatoire. Des études ont démontré une activation accrue de la microglie et des astrocytes, ainsi que l'expression différente des cytokines dans le cerveau des personnes atteintes de TSA ou ceux qui souffrent d'épilepsie.

La littérature sur les aspects génétiques, environnementaux et facteurs immunologiques communs au TSA et à l'épilepsie manque souvent d'éléments critiques sur les définitions des cas et les critères d'inclusion. Une grande partie de l'incertitude dans la littérature sur l'épidémiologie et les mécanismes causaux dans la recherche des TSA avec épilepsie se rapporte à des définitions variables à la fois de l'épilepsie et des TSA. Des critères de définition clairs et opérationnels doivent être spécifiés pour toutes les études.

VI LES SYNDROMES AVEC COEXISTENCE FREQUENTE DE TSA ET EPILEPSIE : STB, FXS et RTT

Bien qu'il existe un taux élevé de comorbidités entre les TSA et l'épilepsie et entre le TSA et les anomalies de l'EEG, cette relation n'est pas nécessairement causale.

Il est beaucoup plus probable que l'épilepsie et les TSA aient une interaction complexe et partagent des propriétés physiopathologiques communes.

Pour aborder ces interactions il est judicieux d'étudier les syndromes génétiques dans lesquels l'épilepsie et les TSA coexistent souvent.

Dans ces syndromes, il y a un risque accru de développer les deux pathologies par rapport à la population générale.

Une grande proportion des gènes associés aux TSA chez l'homme sont également associés à l'épilepsie.

La STB est un bon exemple pour pouvoir comprendre la relation entre l'épilepsie et les TSA dans le développement de troubles neurologiques. La STB est une maladie autosomique dominante avec une pénétrance élevée, caractérisée par la présence d'hamartomes dans plusieurs organes [29]. Elle se manifeste également par des carcinomes, des angiomyolipomes et des kystes rénaux.

Les manifestations neurologiques de la STB incluent des spasmes infantiles pharmacorésistants, des déficiences cognitives allant des troubles des apprentissages à la déficience intellectuelle sévère, un TSA et des perturbations comportementales.

La STB est due dans la majorité des cas à des mutations des gènes TSC1 (code pour la protéine hamartine) ou TSC2 (code pour la protéine tubérine). Ces protéines forment un complexe fonctionnel qui inhibe la sérine / thréonine protéine kinase qui est la cible chez les mammifères de la rapamycine (mTOR) [30].

Le complexe mTOR kinase est un composant central d'une voie de croissance cellulaire qui répond aux changements de besoins nutritionnels, au bilan énergétique et aux signaux extracellulaires pour contrôler les processus cellulaires, comme la synthèse de protéines, le métabolisme énergétique, et l'apoptose [31].

La perte des fonctions des protéines codées par Tsc1 et Tsc2 contribue à la défaillance du complexe mTOR actif 1, qui favorise la croissance cellulaire et

contribue à la formation de tumeurs lors des divisions des cellules, ce qui cause la formation des hamartomes et des cellules géantes caractéristiques de STB.

Dans la STB, l'apparition précoce des crises est associée à un risque accru de développer un TSA [32].

Dans une étude rétrospective incluant 103 patients atteints de la STB, 40% avaient un TSA [33]. Les patients avec le TSA avaient également des crises plus fréquentes et toujours plus précoces et leurs EEG avaient mis en évidence des anomalies intercritiques temporales gauches beaucoup plus importantes par rapport aux patients qui n'ont pas développé de TSA. Ces résultats ont conclu que les TSA peuvent être associés à une persistance de l'activité épileptique au début du développement, en particulier quand elle se produit dans des régions cérébrales responsables du bon développement de la perception sociale et de la communication. Cette hypothèse paraît logique du fait que le risque de TSA dans la STB peut être réduit par le traitement précoce de l'épilepsie.

Cette hypothèse était encore soutenue par une étude sur le long terme menée sur des nourrissons atteints de STB avec épilepsie et suivis pendant 3 ans et demi, et qui a rapporté une différence dans les proportions de ceux qui ont développé un TSA qui était de 9% chez les enfants traités tôt avec vigabatrin et de 52% chez les enfants traités plus tard [34].

Ainsi, le traitement précoce des crises dans la STB semble réduire clairement mais n'élimine pas le risque de TSA dans cette maladie [34].

Bien que ces études condamnent l'épilepsie dans le développement du TSA chez les enfants atteints de la STB, surtout lorsqu'elle est pharmacorésistante et se développant tôt, elles ne prouvent toujours pas le lien de causalité.

Peut-être que le même phénomène physiopathologique responsable de la pharmacorésistance est lui-même responsable de la vulnérabilité de ces enfants aux deux conditions.

Les mutations des gènes Tsc1 ou Tsc2 modifient la structure, la fonction et la plasticité des synapses [35].

Des études récentes ont rapporté que les mutations du gène Tsc1 conduisent à une déficience fonctionnelle des interneurons GABAergiques, responsable de nombreuses caractéristiques de la maladie, comme la diminution du seuil épileptogène. Ces anomalies impliquent une augmentation de la signalisation du complexe 1 de la mTOR (mTORC1) dans les neurones GABAergiques, ce mécanisme moléculaire est commun dans la pathogénie du TSA et de l'épilepsie dans la STB [36]. Dans d'autres études, les convulsions néonatales chez des souris ont été traitées par un inhibiteur mTORC1, ce qui a diminué les signes cliniques de la maladie, le seuil épileptogène et a atténué l'épilepsie et les traits autistiques [37].

FXS est causé par une répétition CGG étendue (>200) dans le gène FMR1, situé sur le chromosome X, ce qui conduit au silence de la transcription de FMR1 et la perte de la protéine FMRP (fragile X mental retardation protein). En l'absence de FMRP, une protéine de liaison de l'ARNm qui agit normalement pour réprimer la traduction, conduit à la traduction excessive de l'ARNm et par conséquent de plusieurs autres protéines synaptiques clés qui contrôlent le développement synaptique et sa plasticité [38]. Environ 30% des hommes atteints de FXS répondent aux critères de TSA [39]. Les molécules qui se chevauchent entre FXS et TSA commencent à être mises en jour. Darnell et al. [40] ont constaté que la FMRP interagit avec de nombreuses protéines impliquées dans les TSA, comme les composants des voies de signalisation ERK et mTOR (Pten, Nf1, Tsc2) et des protéines liées à la plasticité synaptique

tels que Shank3, Arc et mGluR5. Ces perturbations sont accompagnées par des défauts de structure dendritique et de la colonne vertébrale.

Environ 10% à 25% des personnes atteintes de FXS sont épileptiques, avec des différents types de crises et qui sont souvent faciles à contrôler, et les enfants atteints de FXS et d'épilepsie sont plus susceptibles d'avoir un TSA [41]. La base moléculaire de l'épilepsie dans FXS peut impliquer un courant entrant voltage-dépendant, induit par l'hyperactivation de mGluR5 en l'absence de contrôle de la FMRP. Cette excitation électrique accrue, associée à une réponse GABAergique atténuée, est responsable d'un déséquilibre inhibition/excitation dans les circuits du cerveau, qui peut prédisposer au développement de l'épilepsie [42].

Le syndrome de Rett est causé, dans 50 à 97% des cas, par des mutations du gène Méthyl-Cytosine-Phosphate- guanine binding protein 2 ou Méthyl CpG binding Protein 2 (MECP2), situé sur le chromosome X en position Xq28 [43]. La perte de la fonction MECP2 entraîne des altérations du fonctionnement et de la plasticité synaptique, ainsi que des modifications de l'expression de plusieurs systèmes neurotransmetteurs ayant un effet de perturbation de l'équilibre inhibition/excitation [44]. Bien que le RTT et les TSA ne sont pas phénotypiquement les mêmes, les comportements autistiques sont fréquemment observés dans le RTT et les mutations dans le gène MECP2 ont été associés à un TSA. On parle actuellement de spectre MECP2 du fait que la mutation MECP2 peut être responsable d'un large éventail de phénotypes cliniques autre que le RTT. Ce spectre comprend le RTT typique, le RTT atypique et les autres conditions telles que la déficience intellectuelle, les TSA, le trouble bipolaire, la schizophrénie, le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité et l'encéphalopathie néonatale associés à une mutation MECP2 [44].

Cette nomenclature s'étend aussi aux personnes ayant des duplications du locus MECP2 qui pourraient être responsables de divers tableaux cliniques tels qu'une hypotonie ou une épilepsie. Environ 50% des patients atteints de RTT

ont des crises à un moment donné dans la vie [45]. Les convulsions dans le syndrome de RTT dépendent de l'âge, 15% à 2 ans, 50% -70% à 5-20 ans et 48% à 30 ans [46].

La base moléculaire de l'épilepsie dans RTT peut impliquer un déséquilibre de la neurotransmission excitatrice et inhibitrice dans les circuits neuronaux. Des souris manquant de MECP2 présentent une hyperexcitabilité dans les réseaux neuronaux dans les zones CA1 et CA3 de l'hippocampe, ainsi qu'une susceptibilité accrue aux crises, vraisemblablement due à un compromis de recrutement GABAergique dans ces circuits [47].

Des données récentes suggèrent que le MECP2 intervient également à l'échelle synaptique, et sa perte peut conduire à une augmentation pathologique de l'excitabilité neuronale et une augmentation la susceptibilité aux crises [48].

VII NEUROIMAGERIE, NEUROPATHOLOGIE, ET NEUROPHYSIOLOGIE DES TSA ET DE L'EPILEPSIE

L'épilepsie et les TSA ont été reconnus comme des troubles des réseaux neuronaux avec des altérations dans la connectivité cortico-sous-corticale [49]. Les transformations en mini-colonnes néocorticales et de la spasticité sélective des interneurons GABAergiques sont considérés comme des mécanismes communs du TSA et de l'épilepsie [50]. Le rôle de l'imagerie par tenseur de diffusion (ITD) en délimitant les anomalies de la substance blanche pendant le développement précoce des TSA et de l'épilepsie est primordial [51]. Des malformations du développement cortical, une désorganisation cellulaire, des hétérotopies et des dysplasies, reflétant des anomalies dans la neurogenèse et de la migration neuronale, sont généralement trouvées chez les enfants avec épilepsie et TSA [52].

De nombreuses questions ont été soulevées au sujet du rôle de l'EEG chez les enfants atteints de TSA avec et sans crises. Les EEG "épileptiformes" sont fréquents chez les enfants avec TSA, mais il n'est pas clair si cela fait partie de la physiopathologie basique ou d'un épiphénomène.

Les anomalies intercritiques (AIC) sont bien plus nombreuses chez les enfants atteints des TSA. Dans les TSA, les AIC du lobe frontal prédominent. Les pointes intercritiques entraînent des effets de déficience cognitifs. En outre, ces études suggèrent que dans le cerveau immature, les pointes intercritiques peuvent entraîner des altérations de longue durée dans les fonctions des réseaux neuronaux, une perturbation à court et à long terme de la neurogenèse ou une perte cellulaire de populations de neurones spécifiques [53].

Le terme encéphalopathie épileptique implique que l'activité épileptique elle-même contribue au déficit cognitif et aux déficiences comportementales, davantage et au-delà de ceux attendus de la pathologie sous-jacente seule (par exemple une malformation corticale) [54]. Ces déficiences peuvent être globales ou sélectives et peuvent se produire le long d'un spectre de gravité. Le développement du cerveau est un processus dynamique spécifique qui est influencé par le sexe dans des délais relativement courts [55]. Les VNC dans les régions des gènes associés au POCS et au syndrome de Landau-Kleffner, suggèrent que des chevauchements de voies moléculaires peuvent exister entre les TSA et ces syndromes épileptiques [56].

Les anomalies au cours du sommeil et les anomalies intercritiques ont des effets néfastes sur les circuits régionaux et sur les circuits neuronaux fonctionnels.

La suppression des pointes dans un circuit neuronal peut empêcher les perturbations dans d'autres circuits.

VIII PRISE EN CHARGE

Actuellement, le traitement complet des enfants avec des TSA repose sur une combinaison des interventions thérapeutiques psychosociales et des traitements pharmacologiques. Les traitements pharmacologiques étaient principalement utilisés pour traiter les troubles affectifs ou comportementaux, ou pour agir sur des symptômes spécifiques tels que l'inattention, l'hyperactivité, l'impulsivité, les comportements répétitifs, l'agressivité ou l'irritabilité [57]. Les traitements pharmacologiques n'ont pas été efficaces pour traiter ces troubles et ces

symptômes [58]. Pour le traitement de l'épilepsie, le type de crise, les résultats de l'EEG et le syndrome électroclinique présentent le guide du traitement chez les enfants atteints des TSA et d'épilepsie.

1. Prise en charge psychosociale

1-1 - Programmes d'intervention à référence comportementale

Les programmes d'intervention à référence comportementale impliquent un travail systématique sur les compétences psychomotrices, cognitives et sociales. La réduction des troubles du comportement est parfois envisagée de façon indirecte, l'objectif étant alors le développement de nouvelles stratégies pour modifier les comportements aberrants. Il s'agit généralement de programmes précoces et intensifs conçus pour susciter des progrès globaux et améliorer à long terme l'évolution des enfants atteints d'autisme. Ces programmes, pour la plupart coûteux, exigent aussi une importante participation des parents (Société canadienne de Pédiatrie, 2004). Ils sont basés sur une approche à référence comportementale ou développementale mais souvent, comme c'est le cas pour le programme TEACCH (Treatment and Education of Autistic and Communication Handicaped Children : programme pour le traitement et l'éducation d'enfants autistes ou ayant des handicaps dans le domaine de la communication), les deux modèles sont utilisés en référence avec un estompage progressif des éléments comportementaux au profit de l'éducatif au cours de l'évolution des enfants (National Research Council, 2001).

L'approche à référence comportementale trouve son origine dans l'application systématique des interventions fondées sur les principes de la théorie de l'apprentissage (Skinner, 1953), c'est-à-dire sur la méthode connue sous le nom d'ABA (Applied Behavior Analysis). La méthode ABA consiste à analyser les comportements pour comprendre les lois par lesquelles l'environnement les influence puis à développer des stratégies pour les changer (Schreibman, 2000). Ce modèle considère que le "comportement d'une personne est issu

d'évènements antécédents et qu'il est des conséquences qui modifient sa probabilité ultérieure d'apparition" (Magerotte, 2001). En proposant des conséquences particulières, comme le renforcement positif, les principes de cette méthode ont pour but l'amélioration des comportements sociaux. L'approche comportementale utilise deux modèles théoriques, comportementaux et néocomportementaux, qui constituent des techniques d'intervention complémentaires basées sur le même modèle sous-jacent. Dans le modèle comportemental, les matériaux pédagogiques sont choisis par l'adulte qui prend l'initiative des interactions pendant les séances. Les renforçateurs sont extérieurs aux tâches enseignées et présélectionnées par l'adulte. On cherche à enseigner à l'enfant des comportements adaptés socialement. Ce modèle qui s'appuie sur la théorie de l'apprentissage (Skinner, 1953) a pour application la plus connue celle proposée par Lovaas. Dans le modèle néocomportemental, on met davantage l'accent sur la motivation de l'enfant et, en conséquence, l'adulte lui laisse davantage le choix des matériaux et l'initiative des interactions. Les renforçateurs sont naturels, c'est-à-dire qu'ils sont directement liés à la réussite de la tâche. Un éventail plus large de réponse est accepté et les tentatives sont aussi récompensées. L'environnement est structuré afin de faciliter l'initiative. Ce modèle se réfère au développement des compétences sociales et de la communication.

1-2- Programmes d'interventions à référence développementales

Les méthodes développementales sont une alternative courante aux États-Unis des méthodes comportementales. Elles sont considérées comme des méthodes éducatives. En France, hormis le programme développemental de Denver, classé au même niveau d'efficacité que l'ABA elles ne sont, à ce jour, pas recommandées par la H.A.S (haute autorité de santé).

Elles s'inspirent du courant de la psychologie comportementale, notamment des travaux menés par Jean Piaget. Elles sont fondées sur l'idée que, les causes

premières de l'autisme sont biologiques, mais qu'elles interfèrent très tôt dans le développement des capacités de l'enfant à nouer une relation avec les parents. En aidant les parents et les enfants à nouer une relation "engagée", elles permettent une restauration de la dynamique entravée du développement, et donc un accroissement des potentialités de l'enfant.

Le programme développemental de Denver (Early Start Denver Model, ESDM), a été développé initialement aux États-Unis dans les années 1980, par Sally J. Rogers et Géraldine Dawson. Ce programme met l'accent sur le jeu, les relations interpersonnelles, les procédures de développement du langage pragmatique, les techniques pour faciliter la pensée symbolique, la structure et la routine dans la classe. Le programme de jour consiste en environ 20 heures par semaine, 12 mois par année de présence et chaque classe a un ratio enfants-enseignant de 2 pour 1. Ce programme s'adresse aux enfants dès 12 mois.

1-3- Prise en charge institutionnelle à référence psychanalytique

Si les autres méthodes de prise en charge de l'autisme ont souvent été développés par des psychologues, celles-ci ne cherchent pas à soigner l'autisme, car elles acceptent la définition de l'autisme comme trouble neuro-développemental, mais à éduquer les personnes. C'est pourquoi la seule approche psychothérapeutique concernant l'autisme est la psychanalyse car elle n'accepte pas cette base. Des difficultés liées à l'autisme comme une éventuelle dépression ou des angoisses peuvent cependant être prises en charge par un psychothérapeute et soignées.

Ces prises en charge, se déroulent dans les institutions sanitaires ou médico-sociales, se construisent autour d'une approche théorique dominante inspirée de la psychanalyse. Elles sont utilisées dans le cadre de pratiques très diversifiées dans lesquelles la psychothérapie est le plus souvent associée à d'autres actions de nature éducative, rééducative ou pédagogique.

Ces prises en charge visent à favoriser chez les enfants avec TSA la relation à autrui et à eux même en leur donnant les moyens de construire des capacités de représentation et de réinvestir leur appareil psychique (Hochmann, 1996). Pour les équipes soignantes, l'approche psychanalytique permet des représentations vivantes et mobiles des enfants y compris ceux qui sont les plus en retrait.

2. Prise en charge de l'épilepsie

Chez les enfants atteints des TSA et d'épilepsie il est important de faire une évaluation complète qui comprend les étiologies sous-jacentes, l'évaluation des facultés cognitives, linguistiques, affectives, sociales et comportementales avant le début du traitement et tout au long du processus thérapeutique. Cette évaluation permet une analyse minutieuse de la réponse au traitement et de réviser les protocoles thérapeutiques en fonction du développement de l'enfant.

2.1. Les médicaments antiépileptiques (MAE)

Le mécanisme d'action psychotrope de plusieurs MAE est maintenant bien établi et il joue un rôle très important dans le traitement des enfants atteints de TSA avec épilepsie [59]. La plupart des travaux publiés décrivaient trois MAE (acide valproïque, lamotrigine et levetiracetam) et la réponse à ces médicaments.

L'acide valproïque est le plus communément utilisé dans le traitement de l'épilepsie chez les enfants atteints de TSA.

Plusieurs études rapportent une amélioration des symptômes fondamentaux de l'autisme, de l'impulsivité et de l'agressivité des enfants avec TSA et épilepsie ou avec TSA et des anomalies paroxystiques à l'EEG sans crises épileptiques, traitées par l'acide valproïque [60].

La lamotrigine est un antiépileptique avec un profil psychotrope bénéfique surtout chez les enfants atteints de TSA et d'épilepsie pharmacorésistante. Des études ont rapporté une diminution des symptômes de l'autisme sans diminution des crises, suggérant un avantage spécifique de la lamotrigine dans l'autisme

[61]. Par contre une étude en double aveugle avec un contrôle de placebo sur la lamotrigine chez 28 enfants avec TSA sans épilepsie n'a trouvé aucun avantage significatif sur les troubles comportementaux, cependant, les parents de ces enfants rapportent un effet bénéfique de la lamotrigine [62].

Les constatations sur le levetiracetam sont équivoques. Dans une étude sur 10 enfants atteints de TSA sans épilepsie traités par levetiracetam, des effets bénéfiques ont été notés sur l'hyperactivité, l'impulsivité, l'instabilité de l'humeur et l'agressivité [63]. Cependant, une deuxième étude sur 20 enfants atteints de TSA sans épilepsie traités par levetiracetam n'a trouvé aucun effet positif sur les troubles du comportement [64]. Une autre étude, faite sur six enfants sans TSA ni épilepsie mais avec des pointes à l'EEG et présentant des troubles de l'attention et d'apprentissage, a rapporté des améliorations avec la suppression concomitante des pointes chez quatre des six enfants [65].

D'autres modalités thérapeutiques ont été utilisées dans l'épilepsie chez les enfants avec TSA, telles que la stimulation du nerf vague et le régime cétogène avec des résultats hétérogènes [66].

2.2. Traitements des encéphalopathies épileptiques dans les TSA

Les moyens thérapeutiques utilisées comprennent les MAE, la corticothérapie, les immunoglobulines, la stimulation du nerf vague, le régime cétogène et la chirurgie de l'épilepsie [67].

Les encéphalopathies épileptiques les plus fréquentes avec les TSA sont le syndrome de West, le syndrome de Landau-Kleffner et le POCS [68].

Cependant les TSA peuvent être sous-diagnostiqués ou sous-étudiés dans d'autres encéphalopathies épileptiques. Par exemple, dans le syndrome de Dravet [69] les mutations dans les gènes SCN1A, SCN2A et PCDH19 incriminées dans ce syndrome ont été rapportées chez des enfants atteints de TSA sans épilepsies [70].

Chez les enfants atteints de syndrome de West la prévalence de TSA atteint 35% selon la gravité de la déficience intellectuelle [71]. Le Vigabatrin reste le traitement de choix pour les spasmes épileptiques et peut améliorer le développement cognitif et empêcher l'apparition de traits autistiques [72]. Néanmoins l'étiologie reste le prédicteur le plus fiable du développement de traits autistiques et de la déficience intellectuelle [73].

Dans le syndrome de Landau-Kleffner, le traitement par les corticostéroïdes paraît améliorer les troubles du langage [74]. D'autres moyens thérapeutiques ont été essayés comme la nicardipine [75], le vigabatrin [76], le sultiame [77], le clobazam [78], levetiracetam [79], le diazépam [80], les immunoglobulines et le régime cétogène [81, 82] avec des améliorations dans le comportement et le langage.

Dans le syndrome de POCS le traitement le plus efficace est la corticothérapie avec réduction des anomalies à l'EEG chez 65% des enfants, d'autres traitements tels que les immunoglobulines et d'autres MED ont réussi dans moins de 50% des cas [83].

Généralement, la prednisone par voie orale à doses élevées a été le traitement le plus efficace dans les syndromes de Landau-Kleffner et le POCS.

2.3. Le traitement chirurgical

Entre 20 à 40% des candidats à la chirurgie de l'épilepsie ont des TSA [84]. Les transsections sous-piales ont été les techniques chirurgicales les plus utilisées dans le traitement neurochirurgical dans le syndrome de Landau-Kleffner avec une amélioration postopératoire du langage [84]. Des études ont rapporté des améliorations comportementales transitoires, cependant, les déficits de base dans le fonctionnement de la communication sociale restent déficients [85].



NOTRE ETUDE



I.METHODOLOGIE

1. Type d'étude et période de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive de dossiers de patients suivis entre Janvier 2004 et Septembre 2016.

2. Cadre de l'étude

L'étude a eu lieu dans les services de pédopsychiatrie et de neurologie du Centre Hospitalier National de Fann de Dakar (Sénégal).

3. Population de l'étude

L'enquête a inclus les dossiers de 45 patients, colligés dans le service de pédopsychiatrie du Centre Hospitalier National de Fann de Dakar (Sénégal).

3.1. Critères d'inclusion

Patients présentant un diagnostic de troubles du spectre de l'autisme, qui sont âgés de moins de 18 ans, et sans distinction de sexe ou de race, suivis à l'hôpital de jour du service de Pédopsychiatrie du CHNU Fann de Dakar (Sénégal).

3.2. Critères d'exclusion

Tous les patients qui remplissent les critères d'inclusion et qui n'ont pas été retenus pour une raison ou une autre.

Patients diagnostiqués avec TSA qui n'ont pas d'EEG

4. Déroulement de l'étude

Une fiche de recueil de données standardisée était élaborée.

Elle comprenait plusieurs items (15):

Facteurs socio-démographiques, antécédents personnels, antécédents familiaux, présence ou non d'épilepsie, âge de début des crises épileptiques, type et fréquence des crises épileptiques, horaire des crises épileptiques, les résultats de l'électroencéphalogramme de veille et de sommeil, syndromes électrocliniques, chronologie de l'épilepsie et les TSA, l'imagerie cérébrale, les PEA, la prise en charge de l'épilepsie, l'évolution.

Les niveaux socio-économiques des parents étaient estimés sur la moyenne des revenus mensuels selon le travail des parents.

5. Méthodes statistiques

Les données ont été recueillies à partir d'une fiche standardisée et saisies selon le logiciel Excel. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 23.

Elle a fait appel à des analyses descriptives uni et bivariées.



II.RESULTATS

1. IDENTIFICATION DE NOS PATIENTS

Nous avons mené une étude rétrospective et descriptive portant sur 45 patients présentant des TSA suivis à l'hôpital de jour au service de Pédopsychiatrie du CHNU Fann de Dakar (Sénégal) durant la période allant de Janvier 2004 à Septembre 2016.

Chez 30 patients (66,7%), les symptômes des TSA étaient constatés avant l'âge de 3 ans, chez les 15 autres (33,3%) après l'âge de 3 ans.

La plupart des patients, 26 patients (57,8%), avaient consulté dans un délai de moins de 6 mois. Quinze patients (33,3%) avaient consulté dans un délai de plus d'une année et 4 autres (8,9%) dans un délai de 6 à 12 mois.

Tous les patients suivis à l'hôpital du jour du service de pédopsychiatrie de l'hôpital Fann de Dakar bénéficiaient d'une prise en charge psychologique, neuropsychologique, en psychomotricité et orthophonique. A part la prise en charge à l'hôpital de jour, 10 patients (22,2%) avaient une prise charge spécialisée à domicile.

2. ETUDE DE LA POPULATION GÉNÉRALE

2.1. Facteurs socio-démographiques

2.1.1. Sexe

Trente patients étaient de sexe masculin et 15 étaient de sexe féminin soit un sex-ratio F/M=1/2.

2.1.2. Origine géographique

Vingt patients (44,4%) étaient d'origine semi-urbaine (banlieue), 17 autres (37,7%) étaient d'origine urbaine et 8 (17,8%) étaient d'origine rurale. Quarante trois patients étaient sénégalais.

2.1.3. Catégories d'âge

La majorité des patients (64,4%) étaient âgés de 6-10 ans (cf. tableau).

Tableau I : Catégories d'âge

Catégories d'âge	Nombre	Pourcentage %
3-5 ans	6	13,3
6-10 ans	29	64,4
11-15 ans	8	17,8
16-18 ans	2	4,4

2.1.4. Niveau d'instruction des parents

Près de la moitié (48,9%) des parents avait un niveau d'instruction universitaire.

Tableau II : Niveau d'instruction des parents

Niveau d'instruction des parents	Nombre	Pourcentage %
Non scolarisé	4	8,9
Primaire	11	24,4
Secondaire	8	17,8
Universitaire	22	48,9

2.1.5. Niveau socio-économique

Tous nos patients vivaient avec leurs propres familles. Le niveau socio-économique était moyen chez la majorité de nos patients (68,9%), bas chez 11,1% de nos patients et élevé chez 20% des patients.

2.2. Antécédents

2.2.1. Antécédents personnels

a. Circonstances de la grossesse et de l'accouchement

Les grossesses s'étaient normalement déroulées chez la majorité de nos patients (97,77%). Elles étaient compliquées d'une rupture prématurée des membranes de 4 jours chez 1 seul patient.

L'accouchement était prématuré chez 2 patients, respectivement à 30 et à 32 semaines d'aménorrhée. Une souffrance fœtale aigue (SFA) était rapportée chez 11 patients (24,4%) nécessitant une réanimation. Une hospitalisation au service de néonatalogie était nécessaire pour 2 patients.

b. Autres antécédents personnels

Un patient avait eu une méningite à l'âge de 7 mois et deux autres avaient eu un traumatisme crânien.

2.2.2. Antécédents familiaux

a. Consanguinité

La majorité de nos patients (77,8%) étaient issus d'un mariage non-consanguin. Une consanguinité parentale était retrouvée chez 10 patients (22,2%) dont 8 avaient une consanguinité de premier degré.

b. Epilepsie

Des antécédents familiaux d'épilepsie étaient retrouvés chez 5 patients (11,1%).

c. TSA

Des antécédents de TSA dans la fratrie étaient retrouvés chez 4 patients (8,9%).

d. Troubles neurologiques

Des antécédents de retard psychomoteur étaient retrouvés chez les parents de 2 patients (4,4%). Un cousin maternel chez l'un et le père et le grand père paternel chez l'autre.

e. Troubles psychiatriques

Des antécédents de schizophrénie étaient retrouvés chez les parents de 3 patients (6,7%).

3. ETUDE CLINIQUE

3.1. Epilepsie

3.1.1. Fréquence

Dix-sept enfants parmi les quarante cinq patients atteints de TSA étaient épileptiques (37,8%).

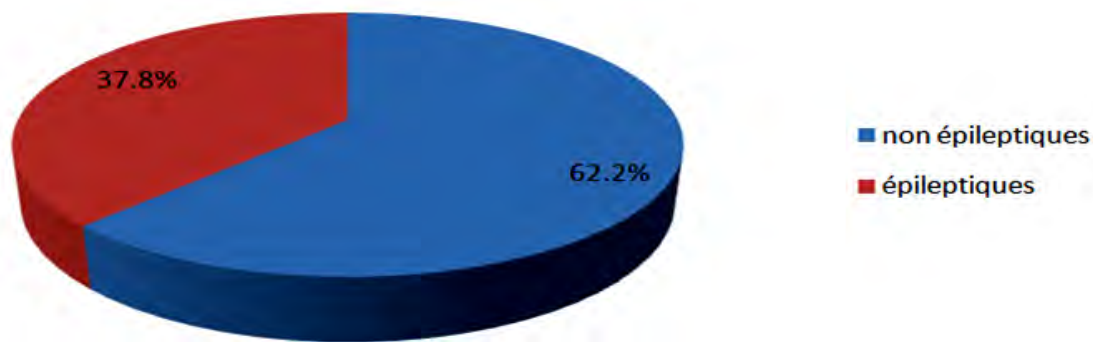


Figure 1 : Fréquence de l'épilepsie chez les enfants atteints de TSA

3.1.2. Age de début des crises épileptiques

L'épilepsie avait débuté avant l'âge de 5 ans chez 16 patients (94%). Un patient avait une épilepsie à l'âge de 9 ans.

3.1.3. Type de crises épileptiques

Les crises étaient généralisées (58,8%), focales (35,3%) et inconnues (5,9%).

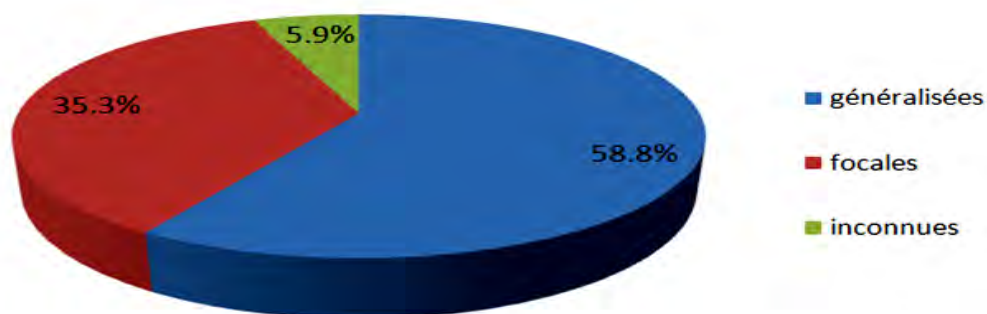


Figure 2 : Type de crises épileptiques

a. Les crises généralisées

Les crises généralisées étaient dominées par les crises tonico-cloniques (80%). Les crises atoniques (10%) et les absences typiques (10%) étaient plus rares.

b. Les crises focales

Les crises focales étaient cloniques (50%) et toniques (50%) avec une bilatéralisation dans 33,3% des cas

3.1.4. Fréquence des crises épileptiques

La fréquence des crises épileptiques varie de 2 crises par jour à une crise par semaine.

Tableau III : La fréquence des crises épileptiques

Fréquence des crises épileptiques	Nombre
1 crise par jour	3
2 crises par jour	2
1 crise par semaine	3
2 à 3 crises par semaine	7
II à 5 crises par semaine	2

3.1.5. Horaire des crises épileptiques

Quatre patients avaient des crises à la fois diurnes et nocturnes, onze patients avaient seulement des crises diurnes et deux patients n'avaient que des crises nocturnes.

3.1.6. Électroencéphalogramme

Tous nos patients, qu'ils soient atteints d'épilepsie ou non, avaient bénéficié d'un EEG. L'enregistrement était normal chez 28 patients (62,2%). Il comportait des anomalies paroxystiques chez 17 patients (37,8%).

Chez les patients avec épilepsie, l'EEG était normal chez 2 patients (11,8%). Des anomalies paroxystiques étaient trouvées chez 15 patients (88,2%) épileptiques.

Chez les patients non épileptiques, l'EEG était normal chez 26 patients (92,9%). Des anomalies paroxystiques étaient trouvées chez 2 autres (7,1%).

a. EEG de veille

Tous les patients qui avaient des anomalies à l'EEG (17 patients), avaient des anomalies électriques à la veille. Le rythme de fond était normal chez 16 patients et un patient non épileptique avait un ralentissement du rythme de fond.

Quinze patients épileptiques avaient des anomalies électriques à l'EEG, lesquelles anomalies étaient frontales chez 9 patients (60%), centro-pariétales chez 4 patients (26,6%), temporales chez 1 patient (6,7%) et centro-temporales chez 1 patient (6,7%). Les 2 patients non épileptiques avaient des anomalies frontales à l'EEG de veille.

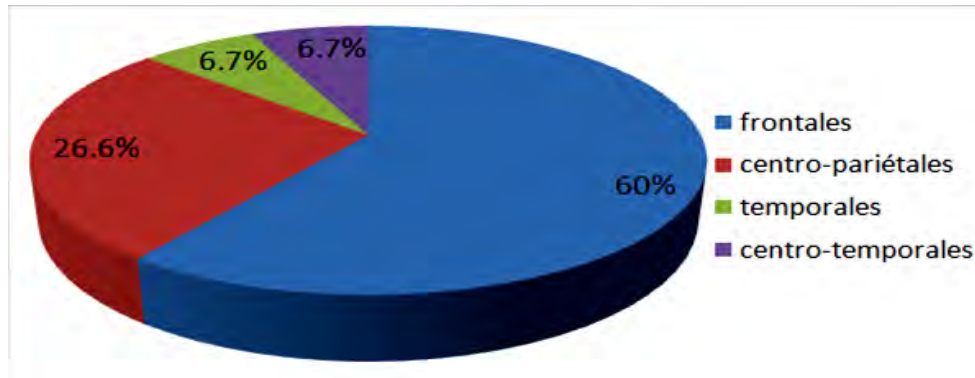


Figure 3 : Localisation des anomalies à l'EEG de veille

b. EEG de sommeil

Tous les patients qui avaient des anomalies à l'EEG (17 patients), avaient des anomalies électriques au sommeil. Le rythme de fond était normal chez 16 patients et un patient non épileptique (le même qui avait un ralentissement au rythme de fond à la veille) avait un ralentissement du rythme de fond.

Chez les 15 patients avec épilepsie qui avaient des anomalies électriques à l'EEG, les anomalies paroxystiques étaient frontales chez 8 patients (53,3%), centro-pariétales chez 4 patients (26,6%), temporales chez 1 patient (6,7%), centro-temporales chez 1 patient (6,7%) et généralisées chez 1 patient (6,7%).

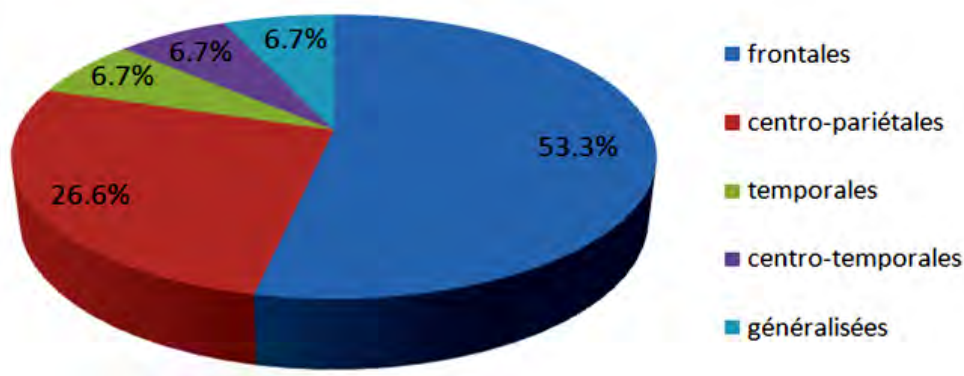


Figure 4 : Localisation des anomalies à l'EEG de sommeil

3.1.7. Syndromes électrocliniques

Sur le plan syndromique, 2 cas d'EPCT et un autre de POCS ont été identifiés. Pour les autres le diagnostic syndromique n'a pu être précisé.

3.2. Chronologie de l'épilepsie et les TSA

Les TSA étaient apparus avant l'épilepsie chez 7 patients (41,2%) et après l'épilepsie chez 6 patients (35,3%). Les diagnostics de TSA et d'épilepsie ont été faits en même temps chez 4 patients (23,5%).

3.3. Examens complémentaires

3.3.1. L'imagerie cérébrale

Trente trois patients (73,3%) avaient une imagerie cérébrale : 21 (63,6%) une TDM cérébrale et 12 autres (36,4%) une IRM cérébrale.

Trente et un patients (93,9%) avaient une imagerie cérébrale normale.

Deux patients avaient une imagerie anormale : une atrophie cortico-sous-corticale frontale bilatérale et une hypodensité frontale droite en rapport avec des séquelles de méningite.

3.3.2. PEA

La majorité de nos patients, soit 39 (86,7%) avaient un PEA. Le PEA était normal chez 34 patients (87,2%) et comportait des anomalies chez 5 autres (12,8%).

Tableau IV : Les anomalies des PEA

Résultats Patients	Atteinte rétrocochléaire bilatérale	Atteinte endochochléaire bilatérale	Hypoacousie mixte	Neuropathie axonale	Neuropathie démýélinisante	Seuil auditif à droite	Seuil auditif à gauche
Patient 1	oui	non	non	non	non	70 dB	70 dB
Patient 2	non	oui	non	non	non	80 dB	70 dB
Patient 3	non	non	oui	non	non	60 dB	50 dB
Patient 4	non	non	non	oui	non	50 dB	50 dB
Patient 5	non	non	non	non	non	70 dB	40 dB

3.4. Prise en charge antiépileptique

La plupart (82,4%) étaient sous monothérapie et les autres sous polythérapie (17,6%).

Le VPA était la molécule la plus prescrite dans 58,8% des cas, suivie de PB (17,6%), de la CBZ (5,9%) et l'association VPA avec PB (17,6%).

3.5. Evolution

3.5.1. Scolarité

Dix huit patients (40%) n'étaient pas scolarisés, 25 (55,6%) étaient inscrits à l'école primaire, et 2 (4,4%) étaient inscrits au collège.

3.5.2. Autonomie

Seulement 3 patients (6,7%) étaient autonomes. 22 patients (48,9%) étaient assez autonomes nécessitant rarement l'aide d'une tierce personne. 20 patients n'étaient pas autonomes nécessitant une aide quasi-constante.



DISCUSSION

De rares séries ont été réalisées sur l'épilepsie chez les personnes atteintes de TSA. La plupart d'entre elles était effectuée en Europe et en Amérique du nord. Il s'agissait le plus souvent d'enquêtes rétrospectives [6, 7, 8].

A notre connaissance aucune étude n'a été faite au Sénégal sur ce sujet. Ainsi, nous avons réalisé une étude rétrospective et descriptive portant sur 45 patients présentant des TSA au service de pédopsychiatrie de l'hôpital Fann de Dakar avec pour objectifs d'évaluer la fréquence de l'épilepsie chez les patients atteints de TSA, le type de crises épileptiques, le caractère syndromique ou non de l'épilepsie, les données des examens paracliniques (imagerie morphologique et PEA) et le retentissement de la maladie sur la scolarité et l'autonomie des patients.

Nos patients avaient un âge de début des TSA avant 3 ans dans 66,7%, ce qui correspond aux critères de la DSM 5, tout en sachant que 33,3% avaient consulté dans un délai de plus d'une année. Une prédominance masculine comme mentionnée dans la littérature a été constatée [5].

L'accouchement était prématuré chez 2 patients et une souffrance fœtale aigüe était rapportée chez 11 patients (24,4%) nécessitant une réanimation.

Des antécédents familiaux d'épilepsie étaient retrouvés chez 11,1% patients, et des antécédents de TSA dans la fratrie étaient retrouvés chez 4 patients (8,9%). Christensen et al. [86] ont rapporté que le risque global de l'épilepsie chez les enfants plus jeunes augmente de 70% si un frère aîné avait un TSA, et le risque global de TSA chez les enfants plus jeunes augmente de 54% si un frère ou une sœur plus âgée avaient une épilepsie.

La fréquence de l'épilepsie chez les enfants atteints de TSA dans notre population d'étude était de 37,8%. Ce résultat est similaire à ceux décrits dans la littérature [2, 6, 7].

La quasi-totalité des patients (94%) avaient un âge de début des crises épileptiques précoce avant l'âge de 5 ans. Viscidi et al. [8] ont rapporté que la

prévalence de l'épilepsie chez les enfants atteints de TSA âgés entre 2 et 17 ans est de 12,5%, alors qu'elle est de 26% chez ceux qui ont plus de 13 ans.

Des anomalies paroxystiques à l'EEG ont été trouvées chez 37,8% des patients. Hughes et al. [3] ont rapporté que jusqu'à 60% des enregistrements EEG des enfants avec TSA ont des pointes intercritiques. À l'EEG de veille les anomalies paroxystiques étaient frontales (60%) et centro-pariétales (26,6%), plus rarement temporales (6,7%) et centro-temporales (6,7%). À l'EEG de sommeil les anomalies paroxystiques étaient frontales chez 53,3% des patients, centro-pariétales chez 26,6%, temporales chez 6,7%, centro-temporales chez 6,7% et généralisées chez 6,7% des patients. Matsuo et al. ont rapporté des anomalies frontales avec un taux de 76%, centro-pariétales dans 15%, occipitales 6% et temporales 2% [20].

Le rôle de l'imagerie par tenseur de diffusion (ITD) est primordial en mettant en évidence les anomalies de la substance blanche pendant le développement précoce des TSA et de l'épilepsie [51]. Cependant cet examen paraclinique n'était pas disponible. L'IRM cérébrale permet de mettre en évidence d'éventuelles anomalies cérébrales. Cependant, compte tenu du niveau socio-économique faible, 63,6% des patients avaient une tomodensitométrie cérébrale. Aucun de nos patients ne présentait des malformations du développement cortical, une désorganisation cellulaire, des hétérotopies ou des dysplasies souvent décrites dans la littérature [52]. L'imagerie cérébrale était normale chez 93,9% des patients et 6,1% avaient une imagerie qui comportait des anomalies.

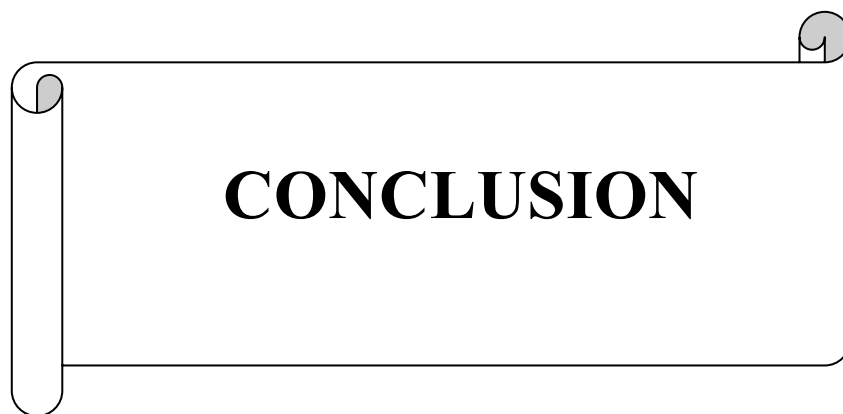
Tous les patients ont bénéficié d'une prise en charge psychologique, neuropsychologique, en psychomotricité et orthophonique. A part la prise en charge à l'hôpital de jour, 22,2% des patients avaient une prise charge spécialisée à domicile. La prise en charge psychosociale se basait sur à référence comportementale, développementale et psychanalytique.

La prise en charge de l'épilepsie était basée sur les médicaments antiépileptiques. La plupart (82,4%) étaient sous monothérapie et les autres sous polythérapie (17,6%).

Le VPA était la molécule la plus prescrite pour nos patients (58,8%), les autres molécules antiépileptiques étaient prescrites plus rarement. Plusieurs études rapportent une amélioration des symptômes fondamentaux de l'autisme, de l'impulsivité et de l'agressivité des enfants avec TSA et épilepsie ou avec TSA et des anomalies paroxystiques à l'EEG sans crises épileptiques, traitées par l'acide valproïque [60]. La lamotrigine, le levetiracetam et les autres modalités thérapeutiques de l'épilepsie n'ont pas été utilisés vu la non disponibilité de ces moyens thérapeutiques.

Le cas de POCS dans notre série était traité par l'association VPA avec PB, alors que dans la littérature les traitements préconisés sont soit la corticothérapie soit les Benzodiazépines [83].

Malgré les travaux multiples sur ce sujet, la nature et la fréquence de l'association entre les épilepsies et les TSA restent mal compris. Des mécanismes sous-jacents, des facteurs de risque génétiques et environnementaux communs ont été identifiés. Ainsi la réalisation de nouvelles études peut améliorer la compréhension des deux troubles.



Les troubles du spectre de l'autisme et l'épilepsie se produisent souvent ensemble. Il existe des mécanismes sous-jacents ainsi que des facteurs de risque génétiques et environnementaux communs. Les études de ces mécanismes et ces facteurs de risque peuvent améliorer la compréhension des deux troubles.

La variation dans la prévalence de l'épilepsie chez les patients atteints de TSA semble en rapport direct avec les différences dans les caractéristiques de l'échantillon entre les études. Il faudra impérativement définir des caractéristiques communes pour aboutir à des résultats qui peuvent se comparer. Ainsi il ne faut pas considérer l'autisme comme une maladie provoquée par une relation pathologique avec les parents, ni seulement comme un trouble psychique. L'autisme est une anomalie cérébrale organique.

La prise en charge de l'épilepsie chez les patients atteints de TSA permet d'améliorer les troubles de comportements chez ces enfants. Ainsi une prise en charge globale et multidisciplinaire doit être entreprise.

"L'important n'est pas de vivre comme les autres, mais avec les autres" (Daniel Tammet).



REFERENCES

Références

1. Fisher R, et al. Définition clinique pratique de l'épilepsie. *Epilepsia* 2014; 55(4):475–482.
2. Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res* 2009; 65: 599–606.
3. Hughes JR, Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: Further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci* 2005; 36: 15–20.
4. Danielsson S, Gillberg IC, Billstedt E, Gillberg C, Olsson I. Epilepsy in young adults with autism: A prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood. *Epilepsia* 2005; 46: 918–923.
5. Saemundsen E, Magnusson P, Georgsdottir I, Egilsson E, Rafnsson V. Prevalence of autism spectrum disorders in an Icelandic birth cohort. *BMJ Open* 3 2013; e002748.
6. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, Mottron L, Cohen D. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: Evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 577–582.
7. Woolfenden S, Sarkozy V, Ridley G, Coory M, Williams K. A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder—Epilepsy and mortality. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 306–312.
8. Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF, McLean RL, Joseph RM, Spence SJ, Morrow EM. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS ONE* 8 2013; e67797.
9. Matsuo M, Maeda T, Ishii K, Tajima D, Koga M, Hamasaki Y. Characterization of childhood-onset complex partial seizures associated with autism spectrum disorder. *Epilepsy Behavior* 2011; 20: 524–527.

10. Olsson I, Steffenburg S, Gillberg C. Epilepsy in autism and autisticlike conditions. A population-based study. *Arch Neurol* 1988; 45: 666–668.
11. Elia M, Musumeci SA, Ferri R, Bergonzi P. Clinical and neurophysiological aspects of epilepsy in subjects with autism and mental retardation. *Am J Ment Retard* 1995; 100: 6–16.
12. Tuchman R, Cuccaro M. Epilepsy and autism: Neurodevelopmental perspective. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 428–434.
13. Selassie AW, Wilson DA, Martz GU, Smith GG, Wagner JL, Wannamaker BB. Epilepsy beyond seizure: A population-based study of comorbidities. *Epilepsy Res* 2014; 108: 305–315.
14. Berg AT, Plioplys S, Tuchman R. Risk and correlates of autism spectrum disorder in children with epilepsy: A community-based study. *J Child Neurol* 2011; 26: 540–547.
15. Reilly C, Atkinson P, Das KB, Chin RF, Aylett SE, Burch V, Gillberg C, Scott RC, Neville BG. Features of autism spectrum disorder (ASD) in childhood epilepsy: A population-based study. *Epilepsy Behavior* 2015; 42: 86–92.
16. Saemundsen E, Magnusson P, Georgsdottir I, Egilsson E, Rafnsson V. Prevalence of autism spectrum disorders in an Icelandic birth cohort. *BMJ Open* 3 2013; e002748.
17. Giovanardi RP, Posar A, Parmeggiani A. Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorder. *Brain Dev* 2000; 22: 102–106.
18. Eeg-Olofsson O, Peterse'n I, Sellde'n U. The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years: Paroxysmal activity. *Neuropadiatrie* 1971; 2: 375–404.
19. Hughes R, Poon WY, Harvey AS. Limited role for routine EEG in the assessment of staring in children with autism spectrum disorder. *Arch Dis Child* 2015; 100: 30–33.

20. Matsuo M, Maeda T, Sasaki K, Ishii K, Hamasaki Y. Frequent association of autism spectrum disorder in patients with childhood onset epilepsy. *Brain Dev* 2010; 32: 759–763.
21. Brooks-Kayal A. Molecular mechanisms of cognitive and behavioral comorbidities of epilepsy in children. *Epilepsia* 2011; 52(suppl 1): 13–20.
22. Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, et al. Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PLoS Genet* 2010; 6: e1000962.
23. Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res* 2011; 1380: 42–77.
24. Mulley JC, Mefford HC. Epilepsy and the new cytogenetics. *Epilepsia* 2011; 52 : 423–432.
25. Mefford HC, Batshaw ML, Hoffman EP. Genomics, intellectual disability, and autism. *N Engl J Med* 2012; 366: 733–743.
26. Jensen FE. Epilepsy as a spectrum disorder: implications from novel clinical and basic neuroscience. *Epilepsia* 2011; 52(suppl 1): 1–6.
27. Rakhade SN, Jensen FE. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 380–391.
28. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* 2005; 57: 67–81.
29. Holmes GL, Stafstrom CE. Tuberous sclerosis complex and epilepsy: Recent developments and future challenges. *Epilepsia* 2007; 48: 617–630.
30. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015 ; 14: 733–745.
31. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149: 274–293.

32. Van Eeghen AM, Pulsifer MB, Merker VL, Neumeyer AM, van Eeghen EE, Thibert RL, Cole AJ, Leigh FA, Plotkin SR, Thiele EA. Understanding relationships between autism, intelligence, and epilepsy: Across-disorder approach. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 146–153.
33. Numis AL, Major P, Montenegro MA, Muzykewicz DA, Pulsifer MB, Thiele EA. Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2011; 76: 981–987.
34. Cusmai R, Moavero R, Bombardieri R, Vigeveno F, Curatolo P. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behavior* 2011 ; 22: 735–739.
35. Bateup HS, Takasaki KT, Saulnier JL, Deneffrio CL, Sabatini BL. Loss of Tsc1 in vivo impairs hippocampal mGluR-LTD and increases excitatory synaptic function. *J Neurosci* 2011; 31: 8862–8869.
36. Fu C, Cawthon B, Clinkscales W, Bruce A, Winzenburger P, Ess KC. GABAergic interneuron development and function is modulated by the Tsc1 gene. *Cereb Cortex* 2012; 22: 2111–2119.
37. Talos DM, Sun H, Zhou X, et al. The interaction between early life epilepsy and autistic-like behavioral consequences : a role for the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *PLoS One* 2012; 7: e35885.
38. Hagerman PJ, Stafstrom CE. Origins of epilepsy in fragile X syndrome. *Epilepsy Curr* 2009; 9: 108–112.
39. Harris SW, Hessler D, Goodlin-Jones B, et al. Autism profiles of males with fragile X syndrome. *Am J Ment Retard* 2008; 113: 427–438.
40. Darnell JC, Van Driesche SJ, Zhang C, et al. FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism. *Cell* 2011; 146: 247–261.

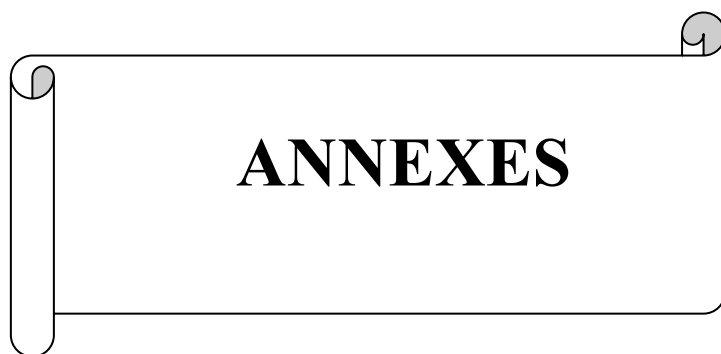
41. Chonchaiya W, Au J, Schneider A, et al. Increased prevalence of seizures in boys who were probands with the FMR1 premutation and co-morbid autism spectrum disorder. *Hum Genet* 2012; 131: 581–589.
42. Stafstrom CE, Hagerman PJ, Pessah IN. Pathophysiology of epilepsy in autism spectrum disorders. Bethesda : National Center for Biotechnology Information 2012; 4: 123–128 .
43. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi-Buisson N, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol* 2010; 68(6): 944-950.
44. Ketata Ammar J. Le syndrome de Rett : étude clinique et moléculaire de 12 patientes. Thèse pour le diplôme national de docteur en médecine Faculté de médecine de Sfax. Tunisie. 2016 : 14-15.
45. Guerrini R, Parrini E. Epilepsy in Rett syndrome, and CDKL5- and FOXP1-gene-related encephalopathies. *Epilepsia* 2012; 53: 2067–2078.
46. Nissenkorn A, Gak E, Vecsler M, Reznik H, Menascu S, Ben Zeev B. Epilepsy in Rett syndrome: the experience of a National Rett Center. *Epilepsia* 2010; 51: 1252–1258.
47. Calfa G, Percy AK, Pozzo-Miller L. Experimental models of Rett syndrome based on Mecp2 dysfunction. *Exp Biol Med* 2011; 236: 3–19.
48. McLeod F, Ganley R, Williams L, Selfridge J, Bird A, Cobb SR. Reduced seizure threshold and altered network oscillatory properties in a mouse model of Rett syndrome. *Neuroscience* 2013; 231: 195–205.
49. Tuchman R, Moshe SL, Rapin I. Convulsing toward the pathophysiology of autism. *Brain Dev* 2009; 31: 95–103.
50. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 2002; 58: 428–432.
51. Anagnostou E, Taylor MJ. Review of neuroimaging in autism spectrum disorders: what have we learned and where we go from here? *Mol Autism* 2011; 2: 4.

52. Wegiel J, Kuchna I, Nowicki K, et al. The neuropathology of autism: defects of neurogenesis and neuronal migration, and dysplastic changes. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 755–770.
53. Holmes GL. Effects of early seizures on later behavior and epileptogenicity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 101–105.
54. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676–685.
55. Galanopoulou AS, Moshe SL. In search of epilepsy biomarkers in the immature brain: goals, challenges and strategies. *Biomark Med* 2011; 5: 615–628.
56. Lesca G, Rudolf G, Labalme A, et al. Epileptic encephalopathies of the Landau-Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: genomic dissection makes the link with autism. *Epilepsia* 2012; 53: 1526–1538.
57. Findling RL. Pharmacologic treatment of behavioral symptoms in autism and pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(Suppl. 10): 26–31.
58. Parikh MS, Kolevzon A, Hollander E. Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with autism: a critical review of efficacy and tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18: 157–78.
59. Ettinger AB. Psychotropic effects of antiepileptic drugs. *Neurology* 2006; 67: 1916–25.
60. Hollander E, Dolgoff-Kaspar R, Cartwright C, Rawitt R, Novotny S. An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 530–4.

61. Uvebrant P, Bauziene R. Intractable epilepsy in children. The efficacy of lamotrigine treatment, including non-seizure-related benefits. *Neuropediatrics* 1994; 25: 284–290.
62. Belsito KM, Law PA, Kirk KS, Landa RJ, Zimmerman AW. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *J Autism Dev Disord* 2001; 31: 175–181.
63. Rugino TA, Samsok TC. Levetiracetam in autistic children: an open-label study. *J Dev Behav Pediatr* 2002; 23: 225–230.
64. Wasserman S, Iyengar R, Chaplin WF, Watner D, Waldoks SE, Anagnostou E, et al. Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 363–370.
65. Mintz M, Legoff D, Scornaienchi J, Brown M, Levin-Allen S, Mintz P, et al. The underrecognized epilepsy spectrum: the effects of levetiracetam on neuropsychological functioning in relation to subclinical spike production. *J Child Neurol* 2009; 24(7): 807–815.
66. Warwick TC, Griffith J, Reyes B, Legesse B, Evans M. Effects of vagus nerve stimulation in a patient with temporal lobe epilepsy and Asperger syndrome: case report and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 344–7.
67. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, McGrogan JR, Freeman JM. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005; 46: 1684–6.
68. Ballaban-Gil K, Tuchman R. Epilepsy and epileptiform EEG: association with autism and language disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000; 6: 300–8.
69. Wolff M, Casse-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl. 2): 45–8.

70. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, Cheuret E, Poirier K, Trouillard O, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000381.
71. Saemundsen E, Ludvigsson P, Rafnsson V. Autism spectrum disorders in children with a history of infantile spasms: a population-based study. *J Child Neurol* 2007; 22: 1102–7.
72. Jambaque I, Chiron C, Dumas C, Mumford J, Dulac O. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients. *Epilepsy Res* 2000; 38: 151–60.
73. Lux AL, Osborne JP. The influence of etiology upon ictal semiology, treatment decisions and long-term outcomes in infantile spasms and West syndrome. *Epilepsy Res* 2006; 70(Suppl. 1): 77–86.
74. Gallagher S, Weiss S, Oram Cardy J, Humphries T, Harman KE, Menascu S. Efficacy of very high dose steroid treatment in a case of Landau–Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 766–9.
75. Pascual-Castroviejo I, Lopez Martin V, Martinez Bermejo A, Perez Higuera A. Is cerebral arteritis the cause of the Landau–Kleffner syndrome? Four cases in childhood with angiographic study. *Can J Neurol Sci* 1992; 19: 46–52.
76. Appleton R, Hughes A, Beirne M, Acomb B. Vigabatrin in the Landau–Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 457–9.
77. Wakai S, Ito N, Ueda D, Chiba S. Landau–Kleffner syndrome and sulthiame. *Neuropediatrics* 1997; 28: 135–6.
78. Gross-Selbeck G. Treatment of “benign” partial epilepsies of childhood, including atypical forms. *Neuropediatrics* 1995; 26: 45–50.
79. Kossoff EH, Boatman D, Freeman JM. Landau–Kleffner syndrome responsive to levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 571–5.

80. Mikati MA, Shamseddine AN. Management of Landau–Kleffner syndrome. *Paediatr Drugs* 2005; 7: 377–89.
81. Prasad AN, Stafstrom CF, Holmes GL. Alternative epilepsy therapies: the ketogenic diet, immunoglobulins, and steroids. *Epilepsia* 1996; 37(Suppl. 1): 81–95.
82. Mikati MA, Saab R. Successful use of intravenous immunoglobulin as initial monotherapy in Landau–Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2000; 41: 880–6.
83. Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, Zelnik N, Nissenkorn A, Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia* 2009; 50: 1517–24.
84. Taylor DC, Neville BG, Cross JH. Autistic spectrum disorders in childhood epilepsy surgery candidates. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1999; 8: 189–92.
85. Danielsson S, Viggedal G, Steffenburg S, Rydenhag B, Gillberg C, Olsson I. Psychopathology, psychosocial functioning, and IQ before and after epilepsy surgery in children with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 330–7.



Centre Hospitalier Universitaire de Fann – Service de Neurologie

Epilepsie et Syndromes Autistiques

Fiche d'enquête

N°

Date

I- FACTEURS SOCIODEMOGRAPHIQUES

Nom :

Prénom :

Adresse complète

Tél :

1- Age :

2- Sexe : M / _ / ; F / _ /

3- Appartenance culturelle

4- Instruction spécialisée : OUI / _ / ; NON / _ /

5- Niveau d'instruction des parents : Non scolarisés / _ / ; Primaire / _ / ; Secondaire / _ / ; Supérieur / _ /

6- Niveau socio-économique des parents : Elevé / _ / ; Moyen / _ / ; Bas / _ /

7- Origine géographique : Urbain / _ / ; Semi urbain (Banlieue) / _ / ; Rural / _ / ; Autre pays / _ /

II- ANTECEDENTS

1- Antécédents personnels :

1-a/ Souffrance fœtale : OUI / _ / ; NON / _ / si oui : - Réanimation : OUI / _ / ; NON / _ /

- Hospitalisation : OUI / _ / ; NON / _ / si oui : durée :

- Convulsions néonatales : OUI / _ / ; NON / _ / si oui : ttt :

1-b/ Méningite : OUI / _ / ; NON / _ / Si oui : âge de survenue / _ / ; ttt :

1-c/ Encéphalite : OUI / _ / ; NON / _ / si oui : âge de survenue / _ / ; ttt :

1-d/ Traumatisme crânien : OUI / _ / ; NON / _ / si oui : âge de survenue / _ / ; ttt :

1-e/ Autres à préciser :

2- Antécédents familiaux :

2-a/ Consanguinité parentale : OUI / _ / ; NON / _ / si oui : degré :

2-b/ Epilepsie : OUI / _ / ; NON / _ / si oui : chez qui :

2-c/ Syndrome autistique : OUI / _ / ; NON / _ / si oui : chez qui :

2-d/ Troubles neurologiques : OUI / _ / ; NON / _ / si oui : le(s)quel(s) : chez qui :

2-e/ Pathologie psychiatrique : OUI / _ / ; NON / _ / si oui : le(s)quel(s) : chez qui :

2-f/ Autres à préciser :

III- CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA MALADIE

A) Epilepsie

1- Age de début des crises : < 1 an /_/ ; 1-5 ans /_/ ; 6-10 ans /_/ ; 11-15 ans /_/

2- Type de crise : Généralisée /_/ ; Partielle /_/ ; Non classée /_/

2-1- Crises généralisées : Tonicocloniques /_/ ; Myocloniques /_/ ; Cloniques /_/ ; Toniques /_/ ; Atoniques /_/ ; Absences /_/ ; Absences atypiques /_/

2-2 Crises partielles : Simple /_/ ; Complexe /_/ ; Secondairement généralisée /_/

Si simple : Avec des signes moteurs /_/ ; Avec des signes sensitifs ou sensoriels /_/ ;

Avec des signes psychiques /_/ ; Avec des signes végétatifs /_/

Si complexes : Début partiel simple suivi de troubles de la conscience et/ou d'automatismes /_/ ; Avec des troubles de la conscience dès le début de la crise, accompagnée ou non d'automatisme /_/

Si secondairement généralisée : PS → II G /_/ ; PC → II G /_/ ; PS → PC → II G /_/

3- Fréquence des crises : crise(s)/jour /_/ ;crise(s)/semaine /_/ ;crise(s)/mois /_/ ; crise(s)/an /_/

4- Horaire des crises : diurne /_/ ; nocturne /_/ ; morphéique /_/ ; Hypnagogique /_/ ; Hypnopompique /_/

5- Signes associés :

Troubles moteurs /_/ ; Troubles de la mémoire /_/ ; Troubles de la vigilance /_/ ;

Troubles du sommeil /_/ ; Troubles psychiatriques /_/

Si oui : réversibles spontanément /_/ ; Persistants /_/

Aucun /_/

Autres à préciser

6- Traitement reçu :

6-1 Nombre de médicaments : monothérapie /_/ ; polythérapie /_/

6-2 Antiépileptiques : OUI /_/ ; NON /_/ si oui : VPA /_/ ; CBZ /_/ ; PB /_/ ; BZD /_/

6-3 Neuroleptiques : OUI /_/ ; NON /_/

6-4 Autres à préciser :

7-Electroencéphalogramme : OUI /_/ ; NON /_/ Normal : OUI /_/ ; NON /_/

Si non : De veille : Anomalie du rythme de fond : OUI /_/ ; NON /_/ si oui à préciser :

Signes irritatifs : OUI /_/ ; NON /_/ si oui : Généralisés /_/ ; Focaux /_/ à préciser :

De sommeil : Anomalie du rythme de fond : OUI /_/ ; NON /_/ si oui à préciser :

Signes irritatifs : OUI /_/ ; NON /_/ si oui : Généralisés /_/ Focaux /_/ à préciser :

8- Classification internationales des épilepsies :

8-1 Classification : Idiopathique /_/_ ; Sympatomatique /_/_ ; Cryptogénique /_/_

8-2 Syndrome épileptique retenu

B) TROUBLES AUTISTIQUES

1- Altération qualitative des interactions sociales :

1-1 Altération des comportements non verbaux : Le contact oculaire /_/_ ; La mimique faciale /_/_ ;

Les postures corporelles /_/_ ; Les gestes /_/_

1-2 Incapacité à établir des relations avec les pairs : OUI /_/_ ; NON /_/_

1-3 Ne cherche pas à partager ses plaisirs, ses intérêts, ses réussites avec d'autres personnes : OUI /_/_ ; NON /_/_

1-4 Manque de réciprocité sociale ou émotionnelle : OUI /_/_ ; NON /_/_

2- Altération qualitative de la communication :

2-1 Retard ou absence totale de développement du langage parlé : OUI /_/_ ; NON /_/_

2-2 Si maîtrise assez le langage, incapacité à engager ou soutenir une conversation avec autrui : OUI /_/_ ; NON /_/_

2-3 Usage stéréotypé et répétitif du langage, ou langage idiosyncrasique : OUI /_/_ ; NON /_/_

3- Caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités :

3-1 Préoccupation circonscrite à un ou plusieurs centres d'intérêts stéréotypés et restreints : OUI /_/_ ; NON /_/_

3-2 Adhésion apparemment inflexible à des habitudes ou à des rituels spécifiques et non fonctionnels : OUI /_/_ ; NON /_/_

3-3 Maniérismes moteurs stéréotypés et répétitifs : OUI /_/_ ; NON /_/_

3-4 Préoccupations persistantes pour certaines parties des objets : OUI /_/_ ; NON /_/_

4- Début des troubles autistiques par rapport à l'épilepsie : avant /_/_ ; après /_/_ ;
concomittants /_/_

5- Age du diagnostic du trouble autistique : ans et mois

6- Délai de consultation par rapport au début des signes autistiques

IV- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1- Imagerie : OUI /_/_ ; NON /_/_

Si oui, type : TDM cérébrale /_/_ ; IRM cérébrale /_/_

Normale /_/_ ; Anormale /_/_ , Conclusion :

2- PEA : OUI /_/_ ; NON /_/_

Si oui : Normale /_/_ ; Anormale /_/_ , Conclusion :

V- PRISE EN CHARGE PEDOPSYCHIATRIQUE

Psychologie : OUI /_/_ ; NON /_/_

Neuropsychologie : OUI /_/_ ; NON /_/_

Psychomotricité : OUI /_/_ ; NON /_/_

Orthophonique : OUI /_/_ ; NON /_/_

En milieu spécialisé (école de jour) : OUI /_/_ ; NON /_/_

A domicile : OUI /_/_ ; NON /_/_

Techniques à préciser :

VI- EVOLUTION

1- Scolarité : Non scolarisés /_/_ ; Primaire /_/_ ; Secondaire /_/_ ; Supérieure /_/_

2- Autonomie : évaluation environnemenale (parents, tuteurs)

Estimez vous que le patient est : Très autonome /_/_

Assez autonome /_/_

Pas autonome /_/_

Nom : ABBES

Prénoms : Khalil

TITRE : Autisme et épilepsie : Une cohorte de 45 patients suivis à Keur Xaléyi

Mémoire de DES en Neurologie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, 2017

Classement : Epilepsie

Mots clés : Epilepsie, Autisme, CHNU Fann, Sénégal

RESUME

L'épilepsie et les troubles du spectre de l'autisme se produisent souvent ensemble chez la même personne. A notre connaissance aucune étude n'a été faite au Sénégal sur ce sujet. Une étude sur l'association de l'épilepsie aux troubles du spectre de l'autisme s'est avérée indispensable.

Objectifs :

Étudier les aspects cliniques, paracliniques et évolutifs des épilepsies chez les patients atteints de troubles du spectre de l'autisme suivis dans le service de pédopsychiatrie du CNHU FANN à Dakar (Sénégal).

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive de dossiers de patients suivis entre Janvier 2004 et Septembre 2016. L'enquête a inclus 45 patients, colligés dans le service de pédopsychiatrie du Centre Hospitalier National de Fann de Dakar (Sénégal). Tous les patients répondant aux critères avaient été inclus. Un questionnaire standardisé comportant plusieurs items (identité, diagnostic, traitement, évolution) était administré.

Résultats :

Au total, 45 patients ont été inclus. La fréquence de l'épilepsie chez les patients atteints de troubles du spectre de l'autisme était de 37,8%. L'épilepsie avait débuté avant l'âge de 5 ans chez 16 patients (94%). Les crises étaient généralisées (58,8%), focales (35,3%) et inconnues (5,9%). Les crises généralisées étaient dominées par les crises tonico-cloniques (80%). Les crises focales étaient cloniques (50%) et toniques (50%). A l'EEG de veille les anomalies étaient frontales chez 9 patients (60%), centro-pariétales chez 4 patients (26,6%), temporales chez 1 patient (6,7%) et centro-temporales chez 1 patient (6,7%). A l'EEG de sommeil les anomalies étaient frontales chez 8 patients (53,3%), centro-pariétales chez 4 patients (26,6%), temporales chez 1 patient (6,7%), centro-temporales chez 1 patient (6,7%) et généralisées chez 1 patient (6,7%). Trente et un patients (93,9%) avaient une imagerie cérébrale normale et 2 patients avaient une imagerie cérébrale anormale. Le PEA était normal chez 34 patients (87,2%) et comportait des anomalies chez 5 autres (12,8%).

La plupart (82,4%) étaient sous monothérapie et les autres sous polythérapie (17,6%).

Le VPA était la molécule la plus prescrite dans 58,8% des cas, suivie de PB (17,6%), de la CBZ (5,9%) et l'association VPA avec PB (17,6%). Dix huit patients (40%) n'étaient pas scolarisés, 25 (55,6%) étaient inscrits à l'école primaire, et 2 (4,4%) étaient inscrits au collège. Seulement 3 patients (6,7%) étaient autonomes. 22 patients (48,9%) étaient assez autonomes nécessitant rarement l'aide d'une tierce personne. 20 patients n'étaient pas autonomes nécessitant une aide quasi-constante.

Conclusion :

La variation dans la prévalence de l'épilepsie chez les patients atteints de TSA semble en rapport direct avec les différences dans les caractéristiques de l'échantillon entre les études. La prise en charge de l'épilepsie chez les patients atteints de TSA permet d'améliorer les troubles de comportements chez ces enfants. Ainsi une prise en charge globale et multidisciplinaire doit être entreprise.

Président :

Pr. NDIAYE Mouhamadou Mansour

Membres :

Pr. NDIAYE Moustapha

Pr. FALL Lamine

Directeur :

Pr. NDIAYE Moustapha

Co-directrice :

Dr. SOW Adjaratou Dieynabou