

**UNIVERSITE PARIS VAL-DE-MARNE  
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL**

\*\*\*\*\*

**ANNEE 2001**

**N°**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
DES de psychiatrie**

\*\*\*\*\*

présentée et soutenue publiquement le ...  
à la faculté de médecine de l'hôpital Xavier BICHAT à PARIS

par : Mademoiselle ANNE JULLIEN  
née le 1<sup>er</sup> juin 1970 à Saint Maur des Fossés (94)

**Maladie de Bourneville, épilepsie et autisme.**

PRESIDENT DE THESE  
Monsieur ANTOINE GUEDENEY

LE CONSERVATEUR DE LA  
BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE

DIRECTEUR DE THESE  
Monsieur JEAN-CLAIR BOULEY

cachet de la bibliothèque  
universitaire

# Remerciements

Merci à monsieur le Professeur Antoine Guedeney,  
qui me fait l'honneur de présider ce travail et dont les conseils ont été très précieux. Que ces pages me permettent d'exprimer ma profonde admiration et toute ma gratitude.

Merci à monsieur le Docteur Jean Clair Bouley,  
qui a guidé mes recherches avec beaucoup de bienveillance et qui a eu la patience de relire des notes parfois confuses.

A monsieur le Professeur Arnold Munnich et à monsieur le Docteur Smail Hadjrabia,  
qui m'ont éclairée en génétique et qui m'ont fait bénéficier de leur grande expérience dans ce domaine.

A monsieur le Docteur François Sirol,  
qui a orienté mes recherches pour la dimension psychologique du diagnostic anténatal.

A Agnès, à Muriel et à Valérie,  
pour leur disponibilité et leurs conseils dans la relecture de ces pages.

A Capucine,  
pour son aide généreuse.

A ma famille et à mes amis,  
un grand merci pour leurs encouragements qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

L'état pathologique peut être dit, sans absurdité, normal, dans la mesure où il exprime un rapport à la normativité de la vie. Mais ce normal ne saurait être dit sans absurdité identique au normal physiologique car il s'agit d'autres normes. L'anormal n'est pas tel par absence de normalité. Il n'y a point de vie sans normes de vie, et l'état morbide est toujours une certaine façon de vivre.

Georges Canguilhem

Le normal et le pathologique.

# Liste des abréviations

- ACTH : adrénocorticotrophine  
ADN : acide désoxyribonucléique  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
CFTMEA : classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent  
DPI : diagnostic pré-implantatoire  
DPN : diagnostic pré-natal  
DSM : diagnostic and statistical manuel  
ECA : échelle des comportements autistiques  
EEG : électroencéphalogramme  
FIV : fécondation in vitro  
GABA : acide  $\gamma$ -aminobutyrique  
HDJ : hôpital de jour  
HI : hypomélanose de Ito  
IMG : interruption médicale de grossesse  
IMP : institut médico-pédagogique  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
NF1 : neurofibromatose de type I ou maladie de Recklinghausen  
NF2 : neurofibromatose de type II  
QI : quotient intellectuel  
PET : positron emission tomography  
RU 486 : mifépristone (Mifégyne ®)  
SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography  
STB : sclérose tubéreuse de Bourneville  
SW : maladie de Sturge Weber  
TSC 1 : tuberous sclerosis complex 1 (gène sur le chromosome 9)  
TSC 2 : tuberous sclerosis complex 2 (gène sur le chromosome 16)  
VHL : maladie de Von Hippel Lindau

# Table des matières

<b>I. Introduction.....</b>	<b>8</b>
<b>II. L’Histoire de la maladie de Bourneville.....</b>	<b>10</b>
II.1. Qui était Bourneville ?.....	10
II.1.a. <i>De Garencières à Bicêtre.....</i>	<i>10</i>
II.1.b. <i>Les précurseurs de la pédopsychiatrie et les maîtres de Bourneville. ....</i>	<i>10</i>
II.1.c. <i>Ce qu’il reste des idées de Bourneville.....</i>	<i>12</i>
II.2. Les découvertes de Bourneville sur la sclérose tubéreuse.....	13
II.3. La sclérose tubéreuse : de l’idiotie à la maladie génétique .....	14
II.3.a. <i>Avant Bourneville. ....</i>	<i>14</i>
II.3.b. <i>Les découvertes en dermatologie. ....</i>	<i>14</i>
II.3.c. <i>Des tableaux cliniques différents pour une même maladie. ....</i>	<i>15</i>
II.3.d. <i>Les atteintes oculaires dans la sclérose tubéreuse et les phacomatoses. ....</i>	<i>15</i>
II.3.e. <i>L’évolution des dénominations.....</i>	<i>16</i>
II.3.f. <i>Les progrès de la génétique au service de la connaissance de la STB.....</i>	<i>17</i>
II.3.g. <i>Un parallèle avec l’histoire de l’autisme.....</i>	<i>18</i>
<b>III. La sémiologie générale.....</b>	<b>19</b>
III.1. Les phacomatoses ou neuroectodermoses. ....	19
III.2. La sémiologie de la sclérose tubéreuse.....	20
III.3. La sémiologie des autres syndromes neurocutanés.....	23
III.3.a. <i>La maladie de Recklinghausen.....</i>	<i>23</i>
III.3.b. <i>La neurofibromatose de type II.....</i>	<i>23</i>
III.3.c. <i>La maladie de Von Hippel-Lindau .....</i>	<i>24</i>
III.3.d. <i>L’hypomélanose de Ito.....</i>	<i>24</i>
III.3.e. <i>L’angiomatose de Sturge Weber .....</i>	<i>25</i>
III.3.f. <i>Un tableau récapitulatif des neuro-ectodermoses.....</i>	<i>25</i>
<b>IV. Les manifestations neuropsychiatriques de la STB. ....</b>	<b>27</b>
IV.1. Les atteintes cérébrales dans la sclérose tubéreuse. ....	27
IV.2. L’épilepsie dans la STB. ....	28
IV.2.a. <i>Quelques Généralités sur l’épilepsie dans la STB. ....</i>	<i>28</i>

IV.2.b. <i>L'épilepsie du nourrisson atteint de STB.</i> .....	28
IV.2.c. <i>Les différentes formes d'épilepsie chez l'enfant après 2 ans.</i> .....	29
IV.2.d. <i>Les examens complémentaires dans la maladie de Bourneville en cas d'épilepsie.</i> .....	30
IV.2.e. <i>Le traitement de l'épilepsie en fonction des troubles associés.</i> .....	31
1) <b>La prescription d'anticonvulsivants dans le cas particulier de la STB et de l'autisme.</b> .....	31
2) <b>Les antiépileptiques classiques.</b> .....	31
3) <b>Le Vigabatrin.</b> .....	33
4) <b>Les nouveaux anticonvulsivants.</b> .....	33
5) <b>La chirurgie dans le traitement de l'épilepsie.</b> .....	34
IV.3. Le retard mental dans la STB.....	34
IV.4. Les troubles autistiques dans la STB.....	35
IV.5. Les autres troubles psychiatriques dans la STB.....	37
IV.6. Les soins psychiatriques dans la STB.....	37
<b>V. Les troubles psychiques de l'épilepsie.</b> .....	<b>38</b>
V.1. Introduction.....	38
V.2. Les manifestations psychiatriques lors d'une crise.....	38
V.3. L'épileptique et son environnement.....	39
V.4. L'efficacité intellectuelle des épileptiques.....	41
V.5. L'épilepsie dans le cas particulier de l'autisme.....	41
V.6. Quelques remarques sur l'épilepsie et l'autisme dans le cadre de la STB.....	43
<b>VI. La génétique de la sclérose tubéreuse.</b> .....	<b>43</b>
VI.1. Les connaissances actuelles sur la génétique de la STB.....	43
VI.1.a. <i>La prévalence de la STB et le mode de transmission de la STB</i> .....	43
VI.1.b. <i>Les gènes de la STB</i> .....	44
VI.1.c. <i>Le modèle de la répartition aléatoire des tumeurs.</i> .....	44
VI.2. Le diagnostic clinique et le diagnostic moléculaire.....	47
VI.3. Le conseil génétique.....	48
VI.3.a. <i>Le conseil génétique en général</i> .....	48
VI.3.b. <i>Le conseil génétique dans l'autisme</i> .....	48
VI.3.c. <i>Le conseil génétique dans la STB</i> .....	49
VI.4. Les aspects techniques du diagnostic prénatal.....	50
VI.5. Les aspects psychologiques du diagnostic prénatal et de l'IMG.....	52
VI.6. La psychopathologie de transmission d'une maladie génétique.....	53
VI.7. Les voies de recherche et les aspects éthiques du diagnostic prénatal.....	555

## **VII. Les perspectives de recherche sur l'autisme par l'étude de la STB..57**

### **VIII. Un cas clinique. .... 59**

VIII.1. Introduction. ....	59
VIII.2. La petite enfance.....	59
VIII.3. Les antécédents familiaux. ....	59
VIII.4. Le début des troubles. ....	60
VIII.5. A l'entrée à l'Hôpital De Jour. ....	60
VIII.6. L'évolution de l'épilepsie. ....	62
VIII.7. L'intervention chirurgicale.....	633
VIII.8. L'évolution du tableau psychiatrique après la chirurgie. ....	64
VIII.9. Quelques remarques sur la prise en charge à l'HDJ.....	68

### **IX. Quelques éléments de discussion autour du cas. .... 69**

IX.1. La discussion diagnostique. ....	69
IX.2. Les démarches pour le dépistage de la STB devant un tableau psychiatrique. ....	70
IX.3. L'annonce d'une maladie génétique dépistée devant un trouble psychiatrique de l'enfant.....	70
IX.4. L'épilepsie et les troubles psychiatriques. ....	72
IX.5. L'intérêt de la chirurgie. ....	72
IX.6. Qu'apporte la poursuite des soins en psychiatrie ? .....	73

### **X. Conclusion..... 74**

### **XI. Bibliographie..... 76**

## **I. Introduction.**

L'autisme précoce et les diverses pathologies psychotiques infantiles continuent à susciter interrogations et débats tant d'un point de vue théorique que dans les modalités de soins [55]. Les approches psychanalytiques, cognitivistes et éducatives ont chacune élaboré des techniques différentes dans la prise en charge des patients [4].

Misès a proposé une réflexion sur le handicap et la psychose : « dans l'histoire d'une perturbation complexe et mouvante... s'articulent plusieurs séries de facteurs qui s'étendent du plan neurobiologique aux plans familial, social et culturel ». Il ajoute « ...les handicaps... justifient la mise en œuvre de mesures éducatives... en maintenant une perspective psychodynamique » [72]. Misès proposait ainsi une ouverture vers une origine plurifactorielle de certains troubles de l'enfant laissant envisager un travail pluridisciplinaire en partenariat.

Depuis, d'autres déplorent l'opposition farouche entre les intervenants de divers courants et proposent une modélisation prenant en compte les aspects neurobiologiques (plus ou moins déterminés par les gènes) et les aspects psychologiques [4, 48, 55]. Hochmann rappelle que « l'observation des bébés ... montre que la personnalité de l'enfant n'est ni un simple produit des influences parentales, ni totalement programmée par les gènes » [55]. Dans le même ordre d'idée, Golse et al. [48] précisent que « la croissance et la maturation psychique de l'enfant comme ses avatars se jouent sans conteste à l'exact entrecroisement des facteurs endogènes (équipement neurobiologique, part personnelle du bébé...) et les facteurs exogènes (parmi lesquels la relation et les interactions occupent évidemment une place prépondérante) ».

C'est dans ce sens que les chercheurs évoquent la participation de facteurs de vulnérabilité génétique et de facteurs environnementaux pour l'autisme [66, 111]. Ainsi de plus en plus d'équipes spécialisées [55, 63, 76, 80] proposent des explorations génétiques au cours de la prise en charge d'enfants autistes. Mais les gènes incriminés sont multiples et leurs responsabilités dans l'apparition des symptômes autistiques restent mystérieuses.



Par ailleurs, il est reconnu que l'autisme n'est pas une maladie avec une seule étiologie et une seule physiopathologie, mais que c'est un ensemble de symptômes regroupés en syndrome [17, 66], d'où la pertinence du terme du DSM IV [3] « trouble autistique » préféré au terme « autisme infantile » du DSM III [2]. Ce syndrome autistique peut être l'aboutissement de différents mécanismes pathologiques d'étiologies variées. L'étude des étiologies et des tableaux cliniques permettra probablement de mieux comprendre l'autisme, ses causes physiopathologiques et psychopathologiques. Mais les étiologies évoquées à l'origine de troubles autistiques sont très variées et souvent rares, ce qui rend difficile les études cliniques. Les deux maladies génétiques les plus fréquemment citées [39, 80, 93, 96] sont l'X-fragile et la sclérose tubéreuse de Bourneville (la phénylcétonurie est aussi citée mais son dépistage précoce a changé l'évolution de la maladie). La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est ainsi une maladie intéressante dans l'étude de l'autisme.

Bourneville, en 1880, emploie le premier le terme de sclérose tubéreuse pour définir un certain type de lésions cérébrales, retrouvé chez des patients épileptiques et déficients mentaux. Depuis l'étude de l'idiotie, la sclérose tubéreuse a nécessité un grand nombre d'observations cliniques, du fait de la multiplicité de ses localisations (cérébrales, cardiaques, cutanées...), avant que Gomez [50] établisse dans les années quatre-vingt des critères de diagnostic précis. La sclérose tubéreuse est une maladie classée actuellement dans le groupe des neuro-ectodermoses. La maladie de Recklinghausen est la plus fréquente des neuro-ectodermoses. Elle a aussi été décrite comme corrélée à l'apparition de symptômes autistiques, ce que nous examinerons [39].

Nous proposerons une revue de la littérature récente sur les manifestations neuro-psychiatriques, dont l'épilepsie et l'autisme, dans la maladie de Bourneville. Puis nous expliquerons, dans ce domaine à la croisée des chemins, entre psychiatrie, neurologie et génétique, les axes de recherche actuels qui peuvent permettre d'envisager un lien entre génétique et troubles envahissants du développement. Nous évoquerons le conseil génétique, le diagnostic prénatal et leurs conséquences sur les familles.

Enfin, en s'appuyant sur un exemple clinique, nous étudierons l'intérêt d'un diagnostic précoce de sclérose tubéreuse de Bourneville devant un tableau de repli autistique et les implications thérapeutiques spécifiques.

## **II. L'Histoire de la maladie de Bourneville**

### **II.1. Qui était Bourneville ?**

#### **II.1.a. De Garencières à Bicêtre.**

Désiré Magloire Bourneville est né en 1840 à Garencières, dans le département de l'Eure. Il entreprend en 1860, des études de médecine à Paris auprès du Docteur Delasiauve, médecin aliéniste des Hôpitaux de Paris, chef de service à l'Hospice de Bicêtre. En 1865, Bourneville est nommé interne, puis il devient assistant à la Salpêtrière, de 1871 à 1879, au côté de Charcot avec qui il crée, en 1880, la revue « *Archives de Neurologie* ». Enfin, il est nommé en 1879, au concours de Médecin titulaire du service des Aliénés à Bicêtre. Il se consacre alors au quartier spécial pour les enfants épileptiques et idiots [10, 95].

#### **II.1.b. Les précurseurs de la pédopsychiatrie et les maîtres de Bourneville.**

Quand Bourneville arrive à Bicêtre, d'autres avant lui ont tenté de séparer les enfants des adultes. C'est le cas de Ferrus au début du XIX<sup>e</sup> siècle, puis de Delasiauve qui initia Bourneville, dès le début de ses études de médecine, aux soins des enfants idiots. En effet, Delasiauve a publié plusieurs ouvrages sur ce sujet, dont en 1854 « Des principes qui doivent présider à l'éducation des idiots » et a travaillé à Bicêtre, avec Hippolyte Tranquille Vallée. Vallée était instituteur et thérapeute, il fonda en 1850 un centre spécialisé dans l'éducation des enfants idiots, centre qui deviendra la fondation Vallée [31, 84].

Bourneville s'est aussi beaucoup inspiré des méthodes de Seguin (1812-1880) qui tient une place particulière dans l'histoire de la psychiatrie de l'enfant tant en France qu'aux Etats-Unis. En effet, d'abord surveillant à Bicêtre, Seguin entreprend avec le soutien d'Itard et

d'Esquirol l'éducation de quelques enfants idiots. Mais Seguin se heurte à des réticences notamment politiques. Son travail ayant rencontré un certain succès dans les pays anglo-saxons, il s'exile aux Etats Unis où il entreprend des études de médecine et où il sera à l'origine de la fondation de nombreuses institutions éducatives pour enfants [31, 84].

Certains voient en Esquirol, celui qui distingua la maladie, du handicap [54]. Esquirol a substitué au terme d' « idiotisme » de Pinel le terme d' « idiotie » et a proposé une étiologie organique à l'idiotie.

Rappelons que :

- « Idiot » vient du grec ancien « idios » qui signifie seul, isolé, particulier
- « Idiotisme » a la même racine et signifie « langage particulier » mais Pinel employait ce terme pour définir le mal dont souffraient les simples d'esprits.

Esquirol définit ainsi l'idiotie : « l'idiotie n'est pas une maladie, c'est un état dans lequel les facultés intellectuelles ne se sont jamais manifestées, ou n'ont pu se développer assez pour que l'idiot ait pu acquérir les connaissances relatives à l'éducation que reçoivent les individus de son âge. On ne conçoit pas la possibilité de changer cet état ».

Le patient atteint d'imbécillité est capable de sensibilité et a « quelque intelligence », un peu de mémoire et parle un peu. Celui souffrant d'idiotie est plus profondément atteint, c'est l'instinct qui domine toutes les facultés. Cependant, Esquirol souligne qu'exceptionnellement, l'idiot a une aptitude naturelle pour certain talent, ce qui n'est pas sans rappeler les îlots de compétence chers aux cognitivistes anglais de notre époque.

Esquirol est l'auteur de la célèbre métaphore : « l'homme en démence est privé des biens dont il jouissait autrefois, c'est un riche devenu pauvre ; l'idiot a toujours été dans l'infortune et la misère. » [36].

Pourtant, Itard élève de Pinel en même temps qu'Esquirol, entreprit l'éducation pendant plusieurs années, d'un enfant qualifié d'idiot. Itard appela cette enfant Victor et ce dernier devint le célèbre Sauvage de l'Aveyron. Itard inspira probablement Seguin puis Bourneville dans leurs conceptions de l'éducabilité, mais aussi François Truffaut pour son film « L'enfant Sauvage » [84].

### **II.1.c. Ce qu'il reste des idées de Bourneville.**

Bourneville lutte, sa vie durant, pour la réhabilitation des enfants déficients mentaux qui, au XIXe siècle, souffraient de la promiscuité avec des patients adultes. Bourneville souhaite améliorer les conditions de vie de ces enfants en les dégageant de l'enfermement par des techniques de soins médico-pédagogiques basées sur le principe d'« éducatibilité » qui rencontre à son époque beaucoup de scepticisme. C'est avec cet objectif qu'il a dirigé de 1890 à 1909 la Fondation Vallée. On lui doit aussi l'ouverture du premier Institut Médico-Pédagogique (IMP) à Vitry en 1893 [10].

Il définit l'idiotie comme « un arrêt du développement congénital ou acquis des facultés intellectuelles, morales ou affectives, accompagné ou non de troubles moteurs et de perversion des instincts ». Ses recherches aboutissent à une nosographie qui démontre que l'idiotie n'est pas une entité morbide isolée mais qu'elle est la conséquence d'un certain nombre de maladies de l'encéphale qu'il répertorie par des observations anatomo-pathologiques. Il détermine ainsi plusieurs étiologies à l'idiotie, dont l'idiotie myxoédémateuse qu'il traite par de la thyroïde fraîche de mouton et la sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales [41].

Bourneville s'illustre aussi par sa carrière politique qui lui a apporté de précieux appuis dans ses projets de réformes des soins pour les enfants idiots. Conseillé municipal puis député de la Seine, il mène aussi une politique de laïcisations des hôpitaux et participe à la création des écoles d'infirmières qui remplaceront petit à petit les religieuses hospitalières [67].

## II.2. Les découvertes de Bourneville sur la sclérose tubéreuse.

Bourneville publie en 1880, en collaboration avec Brissaud, dans les *Archives de Neurologie*, une série d'observations sur la démence épileptique et l'idiotie, où la description anatomo-pathologique des lésions cérébrales lors des autopsies, occupe une grande place dans la différenciation des tableaux cliniques [12, 13]. C'est dans cet article intitulé « Contribution à l'étude de l'idiotie » qu'il relate la présence chez deux patients idiots et épileptiques de ce qu'il appelle « une sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales ».

Le premier cas [12] est celui d'une patiente qui décéda à 15 ans après un état de mal épileptique compliquant une « épilepsie hémiplégique ». Bourneville soulignait l'absence d'antécédents familiaux d'épilepsie. Il relatait une épilepsie ayant débuté autour de l'âge de 2 ans avec des convulsions localisées à la partie droite du corps. Il n'y avait aucun trouble psychiatrique relevé. En revanche, il avait noté chez cette patiente « une acné rosacée et pustuleuse de la face... une éruption vésiculo-papuleuse confluente du nez, des joues, du front... de nombreux petits molluscum à la nuque et sur les parties du cou... ».

Le deuxième cas [13] de sclérose tubéreuse, constatée à l'autopsie, était celui d'un garçon mort à l'âge de 5 ans. Bourneville avait noté avec intérêt que deux membres de la famille (une grand-tante et son fils) étaient atteints d'épilepsie, comme son jeune patient dont les convulsions avaient commencé à 4 mois de vie. Mais ce dernier avait aussi une cyanose, « maladie bleue », qui s'aggravait pendant les convulsions et qui était probablement la conséquence des lésions cardiaques observées lors de l'examen post-mortem. Il avait un retard global et ne s'intéressait qu'à la nourriture. Bourneville avait remarqué qu'il ne reconnaissait pas ses parents, mais il n'avait pas noté de trouble psychiatrique spécifique qui puisse le différencier des autres cas d'idioties.

L'année suivante, il présenta deux nouvelles observations publiées dans le *Progrès Médical* dont il était le rédacteur en chef et il dirigea en 1888, une thèse de médecine : « Contribution à l'étude de la sclérose tubéreuse ou hypertrophique du cerveau » [10].

En 1900, Bourneville publie dans les *Archives de Neurologie* sa dernière observation à propos d'un cas de sclérose tubéreuse. Dans la fratrie du cas étudié, les deux aînés étaient

morts en bas âge de convulsions. Ce jeune patient avait eu ses premiers épisodes de convulsions à l'âge de trois mois. « L'idiotie était complète » signalait Bourneville, il était sans langage et était paralysé des quatre membres, l'autopsie retrouvait les régions de scléroses tubéreuses cérébrales et des îlots de sclérose des deux reins. Il indiquait qu'il avait rencontré une dizaine de cas dans sa carrière puis il concluait « jusqu'ici nous n'avons pu distinguer les symptômes cliniques qui permettent de distinguer l'idiotie symptomatique de la sclérose tubéreuse » [14].

### **II.3. La sclérose tubéreuse : de l'idiotie à la maladie génétique**

#### **II.3.a. Avant Bourneville.**

Une vingtaine d'années avant la publication des premiers cas de sclérose tubéreuse par Bourneville, Recklinghausen, médecin allemand, avait décrit des lésions de scléroses cérébrales associées à des myomes cardiaques chez un nouveau-né mort peu après la naissance. Il mettait déjà en valeur la notion d'atteinte multiviscérale. C'était probablement la première description de ce qui deviendra la sclérose tubéreuse mais Bourneville n'a pas eu connaissance de cette observation [49].

#### **II.3.b. Les découvertes en dermatologie.**

Parallèlement aux recherches de Bourneville sur les lésions cérébrales à l'origine de l'idiotie, Balzer et Ménétrier, respectivement dermatologue et anatomo-pathologiste français, publient en 1885, le cas d'un syndrome cutané d'extension progressive chez une jeune fille de 11 ans. Ils lui donnent le nom d'« adénomes sébacés de la face et du cuir chevelu ».

Puis en 1890, Pringle décrit, dans le *British Journal of Dermatology*, des lésions dermatologiques quasi analogues qu'il nomme « adenoma sebaceum » en reprenant le

terme de Balzer et en précisant que sa patiente avait une intelligence inférieure à la moyenne [86].

Dans son cas clinique princeps, Bourneville a décrit chez sa première patiente atteinte de sclérose tubéreuse une éruption vésiculo-papuleuse et de nombreux molluscum [12] mais ce n'est qu'en 1905, que Campbell rassemble le syndrome neurologique et le syndrome cutané [18].

### **II.3.c. Des tableaux cliniques différents pour une même maladie.**

Peu après Campbell, Heinrich Vogt, en 1908 en Allemagne, parvient grâce au syndrome cutané, à poser le diagnostic de sclérose tubéreuse, diagnostic qui sera confirmé par l'autopsie. Il établit alors la triade symptomatique de la sclérose tubéreuse : épilepsie, retard mental et adénomes sébacés [49].

En 1913-1914, Schuster décrit l'existence de formes frustes à partir de l'observation d'adénomes sébacés chez un jeune homme épileptique dont l'intelligence est normale. En rencontrant la mère du jeune homme, Schuster remarque des lésions dermatologiques similaires chez cette femme. Et en reprenant l'histoire familiale, il apprend qu'il y a de nombreux antécédents d'épilepsie du côté maternelle. Il suspecte alors une origine héréditaire à la maladie ce que suppose Berg à la même époque [10, 27]. Schuster signale aussi la présence de lésions oculaires qui seront décrites par Van Der Hoeve.

### **II.3.d. Les atteintes oculaires dans la sclérose tubéreuse et les phacomatoses.**

Van Der Hoeve est un ophtalmologiste hollandais. Il étudie d'abord les hamartomes rétiniens dans la sclérose tubéreuse. Puis dans les années trente, il regroupe sous le nom de phacomatose (du grec ancien phakos : tache, lentille) la maladie de Bourneville, la maladie de Recklinghausen et la maladie de Von Hippel et Lindau (*voir chapitre III.3 pour la*

*description de ces deux maladies*). D'après Van Der Hoeve, ces maladies ont plusieurs points communs : ce sont «trois affections... à localisations morbides multiples » et « leur principal symptôme est la présence de taches, de tuméfactions, de kystes dans divers parties du corps surtout le système nerveux » [107].

Le regroupement de ces trois maladies dans la même catégorie, vaudra de nombreuses critiques à Van Der Hoeve [10]. En effet, ce rapprochement ne tient qu'à la ressemblance des lésions oculaires, cérébrales et/ou cutanées. Mais cette ressemblance est assez superficielle et l'association de ces trois localisations est plus ou moins fréquente (les trois sont fréquentes dans la maladie de Bourneville, les localisations oculaires en dehors du gliome du chiasma sont rares dans la maladie de Recklinghausen, et les signes cutanées sont rares dans la maladie de Von Hippel et Lindau) [20].

### **II.3.e. L'évolution des dénominations.**

Même en mettant de côté le terme de phacomatose, les dénominations pour la sclérose tubéreuse sont nombreuses [10]. Nous retiendrons les « dysplasies neuro-ectodermiques congénitales » de Van Bogaert (médecin belge) ou les « neuroectodermoses » de Cornil (médecin français). C'est ce terme de neuroectodermose qui remplace actuellement dans certains manuels le terme de phacomatose [68].

Citons aussi deux termes utilisés parfois comme synonymes de sclérose tubéreuse :

- « epiloïa » néologisme de Sherlock, employé au Royaume-Uni dans la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle (epiloïa est la contraction de « epilepsy » et « anoïa » terme du grec ancien qui signifie déraison)
- « heredity multiple system hamarthosis » de Cooper en 1971.

Il faut noter que l'utilisation du nom propre de Bourneville dans la dénomination de la maladie n'est courant qu'en France avec l'emploi de « maladie de Bourneville » ou « Sclérose Tubéreuse de Bourneville » (STB). Le mot clé utilisé actuellement dans la



littérature internationale est Tuberous Sclerosis (TS) ou Tuberous Sclerosis Complex (TSC).

### **II.3.f. Les progrès de la génétique au service de la connaissance de la STB.**

Comme nous venons de le voir, le caractère héréditaire de la maladie était déjà suspecté avec les observations des familles par Berg en Allemagne [10] mais les études génétiques de la maladie ont progressé lentement du fait de la complexité de la transmission et de l'intervention de plusieurs gènes.

On peut rappeler, dans les grandes lignes, les avancées de la génétique. Mendel fit ses premières expériences d'hybridation au milieu du XIXe siècle. Mais il fallut attendre un demi siècle pour que son œuvre soit diffusée et complétée aux Etats Unis par les travaux de Morgan, pionnier de la génétique. Les expérimentations de Morgan sur la drosophile, permirent d'établir la théorie chromosomique de l'hérédité, la notion de gène et de loci. Puis en 1944, Avery affirme que c'est l'Acide Desoxyribo-Nucléique (ADN) qui est le support chimique des gènes. Enfin en 1953, Watson et Crick mettent en évidence la structure en double hélice de l'ADN, qui a ouvert le domaine de la génétique moléculaire aboutissant au séquençage du génome humain. On comprend aisément pourquoi les connaissances sur la maladie de Bourneville et sa transmission mirent plus d'un siècle à voir le jour puisqu'elles étaient tributaires des notions de génétique.

En 1935, Gunther et Penrose publient un article sur la génétique de la sclérose tubéreuse et reconnaissent une transmission autosomique dominante [49]. Mais il faudra ensuite de nombreuses années pour comprendre la variabilité des localisations tumorales de cette maladie génétique. Cette notion apparaîtra avec l'étude du rétinoblastome familial pour lequel Knudson a établi un modèle des maladies génétiques prédisposant aux tumeurs en 1971 [94].

Gomez et Wiederholt répertorient, en 1985, dans une vaste étude, tous les cas de STB entre 1950 et 1982 dans une région du Minnesota. Ils concluent que la prévalence de la STB est de 1 / 10 000 [109]. C'est à cette époque que Gomez [50] établit avec précision les critères de diagnostic de la maladie que nous développerons ultérieurement.

Le gène de la sclérose tubéreuse a d'abord été localisé par des études de liaison (linkage) sur le chromosome 9, fin des années quatre-vingt, au Royaume Uni par Fryer et son équipe [40]. Mais cette localisation n'était pas satisfaisante dans toutes les études familiales de STB. D'autres études proposaient des localisations différentes : le gène semblait être sur le chromosome 11, sur le 14 [33, 100]. Mais dans les années quatre-vingt dix, deux protéines l'une codée sur le chromosome 9 et l'autre sur le 16, ont été identifiées comme responsables de la STB dans la majorité des cas et ont pu être séquencées [37] (*cf. chapitre VI.1*).

### **II.3.g. Un parallèle avec l'histoire de l'autisme.**

Au cours des vingt dernières années, la recherche génétique sur la STB a beaucoup progressé. En même temps, les études montraient une prévalence importante de troubles autistiques dans les populations de patients atteints de STB [6, 9, 51, 58, 59].

Parallèlement à ces découvertes, le syndrome de l'X-fragile était incriminé comme étant un facteur de susceptibilité de l'autisme. Déjà dans les années soixante dix, la phénylcétonurie avait été décrite comme pouvant être à l'origine de la survenue de symptômes autistiques. Puis certaines complications périnatales, la rubéole congénitale ou d'autres infections virales prénatales ou post-natales précoces ont aussi été retrouvées dans les antécédents d'enfants autistes [39, 93].

De nombreuses études ont ainsi proposé des arguments qui venaient renforcer la thèse de l'organicité de l'autisme déjà suggérée par Kanner 1943 [62] : « nous devons supposer que ces enfants sont venus au monde avec l'incapacité innée à établir le contact affectif habituel avec les personnes, biologiquement prévu, exactement comme d'autres viennent au monde avec des handicaps physiques ou intellectuels » [91].

C'est en 1932, donc bien avant la description de l'autisme infantile par Kanner, que Critchley et Earl publient une étude sur le comportement de 29 patients atteints de sclérose tubéreuse. Ils remarquent des signes psychotiques qui semblent indépendants du retard mental. Ils décrivent des stéréotypies gestuelles, des écholalies, un retard dans les contacts sociaux avec un négativisme rendant l'examen difficile et un repli où les stéréotypies ont une importance particulière [27].

Comme nous allons le voir, les observations actuelles sont en faveur d'une prévalence élevée de symptomatologie autistique parmi les patients atteints de STB. Ce constat est à l'origine de nombreuses questions autour du lien entre l'autisme et cette maladie génétique.

### **III. La sémiologie générale.**

#### **III.1. Les phacomatoses ou neuroectodermoses.**

Comme nous l'avons vu précédemment, la sclérose tubéreuse de Bourneville et la maladie de Recklinghausen ont longtemps été regroupées dans la catégorie des phacomatoses avec la maladie de Von Hippel Lindau, la maladie de Sturge Weber et d'autres maladies qui ont des caractéristiques communes.

Rappelons que le terme de phacomatose (ou phakomatose) a été proposé, au début du XIXe siècle, par Van Der Hoeve ophtalmologiste hollandais qui s'est donc intéressé plus particulièrement aux atteintes oculaires. Ce terme de phacomatose est quasiment abandonné et on préfère le terme de neuroectodermose ou de syndrome neurocutané. Il paraît important de résumer les similitudes et les différences de ces maladies rares et souvent mal connues, qui sont parfois citées dans la littérature des troubles envahissants du développement.

### III.2. La sémiologie de la sclérose tubéreuse.

Dans la sclérose tubéreuse, l'épilepsie et le retard mental sont les signes neurologiques les plus fréquents témoignant des lésions cérébrales diverses. Ces lésions peuvent être présentes dès la naissance. L'épilepsie peut même être le premier signe clinique de la maladie : elle peut commencer par des spasmes en flexion les premiers mois de vie (*cf. chapitre IV.2*). La STB est d'ailleurs l'étiologie la plus fréquente des spasmes en flexion [68].

Les taches achromiques peuvent être présentes dès la naissance ou apparaître la première année. Mieux visibles en lumière de Wood, elles sont un indice diagnostique quand elles sont multiples (plus de 3). Les adénomes sébacés de Pringle ou angiofibromes, les taches peau de chagrin et les fibromes sous-unguéaux ou tumeur de Koenen apparaissent au cours de la petite enfance.

Les phacomés rétiens sont souvent asymptomatiques, mais leur présence a une grande valeur diagnostique même si ils sont plus ou moins fréquents en fonction des séries (4 à 56%). Les rhabdomyomes cardiaques sont à l'origine de troubles du rythme d'expression souvent précoce voire même *in utero*. Les tumeurs rénales sont le plus souvent asymptomatiques [33]. D'autres organes peuvent être atteints mais les localisations suivantes de la sclérose tubéreuse sont beaucoup plus rares : poumon, rate, ganglions lymphatiques, thyroïde pour n'en citer que quelques unes. En revanche aucune lésion des nerfs périphériques et des muscles n'a été décrite [50].

Gomez [50] a classé en fonction de leur prédictivité les critères de diagnostic de la maladie. Ces critères sont divisés en critères majeurs (un seul suffit pour établir le diagnostic) et critères mineurs (qui orientent en l'absence de critères majeurs). Les critères majeurs étaient donc perçus comme pathognomoniques de la maladie surtout si les lésions étaient multiples.

Utilisés jusqu'en 1998, les critères ont été récemment modifiés lors de la conférence de consensus sur la STB de juin 1998 [90]. Des études en génétique moléculaire ont permis de

réévaluer les critères donnés comme pathognomoniques. En effet certaines lésions, données auparavant comme pathognomoniques, peuvent être retrouvées de façon isolée chez des patients qui n'ont pas de STB. Le diagnostic définitif est maintenant établi quand deux critères majeurs sont présents (ou 1 critère majeur et au moins 2 critères mineurs). L'épilepsie ne fait plus partie des critères tout comme la notion d'antécédents familiaux de STB.

Les tableaux suivants permettent de comparer les critères des deux classifications.

	classification de 1988 [50]			classification de 1998 [90]		
diagnostic	de certitude	probable	suspecté	de certitude	probable	suspecté
critère	1 majeur	2 mineurs	1 mineur	2 majeurs ou 1 majeur et 2 mineurs	1 majeur et 1 mineur	1 majeur ou 2 mineurs

**figure 1** : probabilité du diagnostic selon le nombre et le type de critères dans les deux classifications de la STB

	Critères de Gomez [50]		critères révisés en 1998 [90]	
	critères majeurs	critères mineurs	critères majeurs :	critères mineurs
angiofibromes de la face, plaque du front ou du scalp	+		+	
fibromes unguéaux	+		+	
hamartome rétinien	+		+ si multiples	
tuber cortical	+		+	
nodules gliaux sub-épendymaires	+		+ plus spécifiques si calcifiés	
angiomyolipomes rénaux	+		+	
lymphangioloïomyomatose pulmonaire		+	+	
rhabdomyome cardiaque		+	+	
astrocytome à cellules géantes		+	+	
taches achromiques		+	si 3 ou plus	
tache peau de chagrin		+	+	
puits dentaires multiples		+		+
fibromes gingivaux		+		+
polykystose rénale bilatérale		+		+
fibromes gingivaux		+		+
hamartomes rectaux		0		+
kystes osseux		0		+
lignes de migration de la substance blanche		0		+
hamartomes non rénaux		0		+
plaque achromique rétinienne		0		+
lésions confetti de la peau		0		+
crises myocloniques ou toniques		+	critères abandonnés	
spasmes infantiles		+		
parent de premier degré atteint		+		

**figure 2** : comparaison des anciens et des nouveaux critères de diagnostics

### **III.3. La sémiologie des autres syndromes neurocutanés.**

#### **III.3.a. La maladie de Recklinghausen**

La maladie de Recklinghausen ou neurofibromatose de type I (NF1) est une affection à transmission autosomique dominante, à expressivité variable. Elle apparaît habituellement dans l'enfance. Elle est caractérisée par des taches pigmentaires café au lait, des neurofibromes cutanés, des tumeurs siégeant le long des trajets nerveux (neurinomes) ou plus centrales (gliomes le plus souvent).

Les répercussions neuro-psychiatriques (débilité mentale dans 10% des cas et épilepsie dans 9% des cas) sont moins fréquentes que dans la maladie de Bourneville du fait du caractère plus souvent périphérique des lésions [83].

Cependant, c'est aussi une maladie d'origine génétique parfois citée dans les études sur les causes de l'autisme. En effet, une enquête exhaustive sur une série d'enfants psychotiques d'une région de Suède a retrouvé que 6% de ses jeunes patients étaient atteints d'une maladie de Recklinghausen et plus particulièrement les autistes avec un retard mental [42], mais l'association de cette maladie à l'autisme dans les autres études épidémiologiques était moins flagrante [39].

#### **III.3.b. La neurofibromatose de type II**

La neurofibromatose de type II est une maladie beaucoup plus rare, se manifestant par des neurinomes de l'acoustique sans autre localisation.

### **III.3.c. La maladie de Von Hippel-Lindau**

La maladie de Von Hippel-Lindau ou hémangioblastome cérébello-rétinien est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante.

Les lésions oculaires de cette maladie ont d'abord été isolées par Von Hippel en 1904, puis elles ont été rapprochées de lésions cérébelleuses concomitantes par Lindau en 1924 d'où le nom de maladie de Von Hippel Lindau.

Les lésions rétiniennes sont des angiomes capillaires le plus souvent multiples et aboutissant à une cécité progressive. Les hémangiomes cérébelleux sont des tumeurs kystiques d'évolution lente. Les localisations cutanées sont exceptionnelles [20]. Il n'y a pas de retard mental ni de troubles psychiatriques décrits dans cette maladie.

### **III.3.d. L'hypomélanose de Ito**

L'hypomélanose de Ito est une neuro-ectodermose caractérisée par des zones dépigmentées apparaissant au cours de la première année, planes et en bande. Dans la moitié des cas il y a une expression neurologique avec épilepsie et retard mental. Des anomalies squelettiques (syndactylie, fente palatine, déformation crânienne) et oculaires (strabisme, microphthalmie, atrophie optique) sont souvent associées [32].

Une étude récente espagnole de 76 cas a retrouvé que plus de la moitié des patients inclus souffrait d'un retard mental qui était parfois accompagné de symptômes autistiques (pour 8 des 43 patients sévèrement retardés). Un peu moins de la moitié souffrait d'épilepsie. Les auteurs rapportent que la maladie est secondaire à une mosaïque avec aberrations chromosomiques dont les localisations exactes restent à déterminer [79].



### **III.3.e. L'angiomatose de Sturge Weber**

Le syndrome de Sturge Weber est une angiomatose non familiale neurocutanée. L'angiome pial (plexus veineux à la surface du cortex) est responsable de la sévérité de la maladie. Un angiome cutané plan congénital est souvent associé. L'angiome choroïdien s'il est présent peut être à l'origine d'un glaucome bilatéral.

L'épilepsie est fréquente de début très précoce ; les angiomes cérébraux sont responsables de signes neurologiques déficitaires focaux [32].

Très peu de publications se sont intéressées aux troubles psychiatriques de cette pathologie. Ce syndrome neuro-cutané semble être à l'origine d'une épilepsie précoce et parfois d'un retard mental, mais les troubles autistiques ne semblent pas retrouvés avec une prévalence plus élevée que dans la population générale [21].

### **III.3.f. Un tableau récapitulatif des neuro-ectodermoses.**

Le tableau suivant récapitule les points communs et les différences des principales neuro-ectodermoses. Il faut noter que les neuro-ectodermoses ont un pronostic très variable d'une maladie à l'autre. Les trois neuro-ectodermoses évoquées dans les publications sur les troubles autistiques sont la sclérose tubéreuse, la maladie de Recklinghausen et l'hypomélanose de Ito.

	mode de transmission	chromosome	fréquence de la mutation	âge de début	manifestations cliniques	autisme décrit	retard mental	épilepsie
Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)	autosomique dominante à expressivité variable	9q34 16p13	1/6 000	variable, petite enfance pour les formes sévères	manifestations neuro-psychiatriques, dermatologiques et atteintes multiviscérales taches cutanées achromiques	oui	fréquent 50 à 80%	fréquente 70 à 90%
maladie de Recklinghausen ou neurofibromatose de type 1 (NF1)	autosomique dominante à expressivité variable	17q12- q22	1/3 000	petite enfance pour les formes sévères	taches cutanées café au lait, neurofibromes et schwannomes, gliomes centraux, localisations vasculaires possibles, localisations osseuses rares mais graves	oui	10%	9%
Neurofibromatose centrale ou de type 2 (NF2)	autosomique dominante	22q	1/100 000	adolescence	neurinome du VIII souvent bilatérale avec surdité bilatérale progressive paralysie faciale	non	non	non
angiomatose de Sturge Weber (SW)	maladie non familiale			petite enfance	angiome cutané, angiome pial et choroïdien accompagnés parfois de glaucome, tableau d'hémiplégie hémianopsie : crises comitiales focales controlatérales à la lésion	non décrit	fréquent	fréquente
maladie de Von Hippel et Lindau (VHL)	autosomique dominante	3p		adolescence	hémangioblastome cérébral angiome rétinien entraînant une cécité progressive	non	non	
hypomélanose de Ito (HI)	mosaïque avec aberration chromosomique	plusieurs localisations ?		petite enfance	anomalies musculo-squelettiques asymétriques atteinte oculaire associée à des manifestations neuropsychiatriques	oui	fréquent	fréquente

**figure 3** : caractéristiques des neuro-ectodermoses

## **IV. Les manifestations neuropsychiatriques de la STB.**

### **IV.1. Les atteintes cérébrales dans la sclérose tubéreuse.**

Trois types de lésions cérébrales sont retrouvés dans la maladie de Bourneville : les tubers, les nodules gliaux et les astrocytomes.

Les astrocytomes se développent préférentiellement dans les ventricules latéraux. Ils peuvent obstruer le trou de Monro et aboutir à une hypertension intracrânienne.

L'origine neuronale ou astrocytaire des lésions est encore incertaine et les études en immuno-histochimie se poursuivent. Les cellules des astrocytomes ont des critères de différenciation astrocytaire et neuronale.

Les cellules des tubers ont aussi des caractéristiques propres aux cellules gliales et d'autres caractéristiques plus spécifiques des neurones. Il apparaît vraisemblable que les troubles de la maturation et de la migration, portent sur des cellules souches du tube neural primitif et aboutissent à la prolifération de cellules hybrides immatures [53].

Les nodules gliaux sous épendymaires peuvent être observés au scanner dès les premiers mois de vie. Ils sont souvent multiples, arrondis et se situent autour des ventricules latéraux ou du troisième ventricule. Lorsqu'ils sont calcifiés, ils sont plus spécifiques de la STB.

Les astrocytomes sont aussi visibles au scanner et ils prennent le contraste.

L'IRM (imagerie par résonance magnétique) est plus performante pour le dépistage des tubers que le scanner, et il semble exister une corrélation entre multiplicité des tubers et retard mental et entre gros tubers et foyers épileptiques [33].

## **IV.2. L'épilepsie dans la STB.**

### **IV.2.a. Quelques Généralités sur l'épilepsie dans la STB.**

La prévalence de l'épilepsie dans la sclérose tubéreuse est variable d'une publication à l'autre, entre 70 à 93 % [57, 58, 60]. Ces pourcentages diminuent si on tient compte des formes frustes de maladie de Bourneville qui sont le plus souvent méconnues parce qu'elles n'entraînent pas de symptôme.

Les atteintes cutanées apparaissent classiquement entre 2 et 5 ans alors que l'épilepsie a un début souvent très précoce, avant le 7<sup>e</sup> mois, parfois par des crises partielles ou par des spasmes en flexion qui peuvent être les premières manifestations de la maladie [28, 33]. Dans une enquête auprès des familles de 300 patients atteints de sclérose tubéreuse, 74% des patients avaient eu des spasmes infantiles [58].

### **IV.2.b. L'épilepsie du nourrisson atteint de STB.**

La STB est une des étiologies les plus fréquentes (de 7 à 25 % en fonction des études) du syndrome de West. Dans le cas de la STB, le syndrome de West peut être précédé dès le premier mois de crises partielles[34].

Le syndrome de West est une forme d'épilepsie décrite sous ce nom par Gastaut en 1964 d'après la première observation de West en 1841. West était un médecin britannique qui avait un fils atteint de ce type de crises [1].

Le syndrome de West est une entité électro-clinique propre aux nourrissons.

Il se définit par l'association :

- hypersyndrome (anomalies particulières de l'électroencéphalogramme (EEG))
- spasmes en flexion (d'où le nom spasme en flexion souvent employé comme synonyme de syndrome de West).

Le syndrome de West sans étiologie retrouvée est traité par corticoïdes ou par ACTH et régresse le plus souvent. D'autres molécules sont aussi utilisées : certaines benzodiazépines, l'acide valproïque et plus récemment le vigabatrin ont aussi fait preuve

d'une certaine efficacité [56]. Malgré le contrôle médicamenteux des crises, les séquelles (retard psycho-moteur, autres formes d'épilepsie) sont souvent inévitables. Cependant le syndrome de West idiopathique est de moins mauvais pronostic que lorsqu'il est associé à un diagnostic de STB [110].

Dans le cadre de la STB, les spasmes sont plus ou moins typiques :

- ils sont parfois asymétriques,
- ils peuvent être précédés par des crises partielles
- ils sont plus souvent résistants aux traitements.
- le pronostic est plus sombre.

#### **IV.2.c. Les différentes formes d'épilepsie chez l'enfant après 2 ans.**

Chez l'enfant plus grand, les crises partielles motrices et les crises partielles complexes sont les plus fréquemment observées [28], réalisant au maximum un syndrome de Lennox-Gastaut [33].

Le syndrome de Lennox-Gastaut a d'abord été décrit par Lennox sous le nom de petit mal variant puis par Gastaut en 1966. C'est une encéphalopathie épileptique de l'enfant. Cette forme d'épilepsie débute entre 3 et 5 ans et peut succéder au syndrome de West. Le syndrome de Lennox-Gastaut associe des absences atypiques, des crises toniques et un retard psychomoteur souvent sévère [8]. Ajuriaguerra souligne que le syndrome de West et le syndrome de Lennox-Gastaut peuvent être considérés comme des encéphalopathies voisines dont les différences électrocliniques sont à attribuer à la différence de maturation cérébrale [1].

L'épilepsie psychomotrice est fréquente dans la STB après 3 ans. De façon générale, l'épilepsie psychomotrice est une forme complexe et polymorphe d'épilepsie. Elle est à l'origine de trouble de la conscience et d'automatisme psychomoteur et même parfois d'hallucinations ou de troubles paroxystiques du langage. Souvent chez le petit enfant, il s'agit d'automatisme simple comme la succion, la déglutition, l'extension ou la flexion de

membre. Les troubles affectifs (angoisse, agitation) et végétatif (vasomoteurs, cardiaque ou respiratoire) ne sont pas rares. On retrouve souvent dans ce type d'épilepsie, un déficit intellectuel et d'autres troubles psychiatriques intercritiques [1].

L'épilepsie peut parfois survenir dans la STB en l'absence de tubers [28] et réciproquement, les tubers ne sont pas tous des foyers épileptogènes.

#### **IV.2.d. Les examens complémentaires dans la maladie de Bourneville en cas d'épilepsie.**

Pour l'exploration de l'épilepsie quelque soit sa topographie, l'examen de référence est l'électroencéphalogramme (EEG) qui met en évidence les anomalies électriques à l'origine des crises.

Il est aussi utilisé de façon systématique dans le bilan d'un retard pour éliminer des anomalies électriques qui n'auraient pas de traduction clinique évidente. Parfois, un EEG couplé à un enregistrement vidéo peut permettre d'attribuer certains comportements, certaines manifestations neuro-végétatives à une épilepsie complexe.

Le SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) est un examen d'imagerie fonctionnelle, donnant une image tomographique du débit sanguin cérébral grâce à un marqueur radioactif. Le SPECT a permis de mieux comprendre l'épilepsie symptomatique de la STB.

Dans un foyer épileptogène, le débit sanguin est diminué entre les crises, augmenté pendant la crise par rapport au reste du parenchyme cérébral. Associé à l'IRM, cette technique d'imagerie a permis de préciser le rôle des tubers dans l'épilepsie.

Tout gros tuber est hypovascularisé mais s'il est le siège d'un foyer épileptogène actif, l'hypovascularisation déborde le volume du tuber correspondant. Cette zone hypovasculaire diminue en volume lors de l'amélioration de l'épilepsie.

Par ailleurs, on retrouve chez les patients atteints de STB, des zones hypovascularisées correspondant à des foyers EEG mais sans lésion anatomique décelable en imagerie. Ces zones cérébrales hypovascularisées sont souvent localisées dans les régions temporales.

Elles semblent corrélées à l'âge de début de l'épilepsie. Elles pourraient être des foyers épileptogènes secondaires favorisées par la précocité de l'épilepsie et contribueraient à augmenter la résistance des crises aux traitements médicamenteux [24, 33].

Les tubers ne sont donc pas les seuls foyers épileptogènes.

#### **IV.2.e. Le traitement de l'épilepsie en fonction des troubles associés.**

##### **1) La prescription d'anticonvulsivants dans le cas particulier de la STB et de l'autisme.**

La comorbidité de l'épilepsie et de l'autisme est importante, cependant il y a peu d'études sur l'utilisation des anti-épileptiques chez l'autiste. Il en est de même pour l'utilisation de ces médicaments dans la maladie de Bourneville au cours de laquelle comme nous l'avons vu l'épilepsie est particulièrement fréquente.

Gillberg, en 1991 [44], a expliqué les effets néfastes des anti-convulsivants sur les symptômes de l'autisme (retrait, inertie, manque de motivation) mais, il expose l'amélioration de la symptomatologie autistique sous carbamazépine avec peu d'effets sur le comportement par rapport aux autres molécules.

Les effets indésirables des anti-épileptiques classiques ont été étudiés de façon générale. Tous les auteurs déconseillent l'association de plusieurs médicaments. Ce principe peut être cependant difficile à appliquer puisque l'épilepsie dans la STB est particulièrement résistante aux traitements entrepris.

##### **2) Les antiépileptiques classiques.**

Les barbituriques dont le chef de file est le phénobarbital (Gardéнал®) élèvent le seuil épileptogène et inhibent la propagation de l'activité épileptique en potentialisant surtout l'effet du GABA (acide  $\gamma$ -aminobutyrique). Les hydantoïnes et la carbamazépine (Tégréтол®) auraient des mécanismes d'action proches en augmentant les flux ioniques

inhibiteurs (chlorure et potassium) et en diminuant les flux ioniques excitateurs (sodium et calcium). Les mécanismes d'action de l'acide valproïque sont encore mal élucidés [52].

La phénytoïne (Di-hydan®) est la molécule entraînant le plus de diminution des performances mnésiques, motrices et de concentration. Le phénobarbital (Gardéнал®) n'entrave pas le développement mais diminue les capacités mnésiques. C'est une molécule relativement sédative avec parfois des effets paradoxaux chez l'enfant (hyperactivité et insomnie). La phénytoïne et le phénobarbital sont de moins en moins utilisés surtout chez l'enfant au profit d'autres molécules.

L'acide valproïque (Dépakine®) a un effet moindre sur les performances cognitives mais semble plus fréquemment agir sur le comportement (agitation, irritabilité ou agressivité). Des troubles de l'appétit avec nausées, de rares hépatites ont été décrits et la prise de poids est parfois importante.

La carbamazépine (Tégréтол®) apparaît comme le mieux toléré et surtout le moins sédatif des anti-épileptiques classiques mais peut provoquer des nausées, des neutropénies et une élévation des enzymes hépatiques qui le plus souvent, ne contre-indiquent pas la poursuite du traitement. La carbamazépine est aussi connue pour son effet thymorégulateur, mais des effets paradoxaux sont décrits : agitation, irritabilité ou agressivité [104]. C'est cependant une molécule encore conseillée en monothérapie chez l'enfant épileptique parce que c'est celle qui respecte le mieux les fonctions cognitives [105].

Les benzodiazépines entraveraient les tâches mentales et la concentration. Elles sembleraient avoir d'autres effets indésirables puisqu'ont été constatées une aggravation paradoxale de l'anxiété et la survenue de colère dans 10% des cas, surtout chez les enfants atteints de tumeurs cérébrales [73]. Ces molécules sont donc difficiles à manier dans la STB. La mieux tolérée chez l'enfant serait le clobazam (Urbanyl®) [105].



### 3) Le Vigabatrin.

Le vigabatrin (Sabril®) influence les processus métaboliques du GABA (neurotransmetteur inhibiteur). Le vigabatrin diminue la dégradation du GABA en inhibant sélectivement la GABA-transaminase [52]. Il est un traitement de choix pour les crises partielles simples ou complexes. Le vigabatrin a l'AMM (autorisation de mise sur le marché) en monothérapie pour les spasmes infantiles ; pour les autres types d'épilepsie, il doit être utilisé en association.

Les effets du vigabatrin sur les fonctions cognitives et l'humeur ont fait l'objet d'une étude chez une population d'épileptiques adultes. Cette étude a mis en évidence une amélioration du temps de réponse pour les tests d'arithmétique sans effet négatif constaté dans les autres catégories de tests ni sur l'humeur [70].

Le vigabatrin a une efficacité particulière dans la STB. Il permettrait chez le petit enfant souffrant de spasmes en flexion, une régression de l'épilepsie avec une reperfusion constatée au SPECT des zones épileptogènes hypovascularisées différentes des tubers [23, 33]. Une étude récente conseille aussi le vigabatrin parce qu'il semble prévenir la survenue de troubles autistiques chez les nourrissons souffrant de spasmes infantiles dans le cadre de la STB [61].

Le vigabatrin est ainsi la molécule à prescrire en première intention dans les spasmes en flexion secondaire à la STB.

### 4) Les nouveaux anticonvulsivants.

La lamotrigine (Lamictal®) a une activité anti-épileptique proche de celle de la phénytoïne. La lamotrigine inhibe la libération de glutamate, neurotransmetteur exciteur [52].

Cette molécule a été étudiée chez 50 enfants épileptiques dont 13 étaient autistes. Elle paraît efficace sur les crises partielles et les absences. Et elle semble améliorer les performances cognitives et les symptômes autistiques chez 8 autistes sur 13 [106].

Le principal effet indésirable est une éruption cutanée dont la fréquence d'apparition serait diminuée quand on commence à doses progressives.

D'autres molécules arrivent actuellement sur le marché mais ont très peu été étudiées chez l'enfant.

### **5) La chirurgie dans le traitement de l'épilepsie.**

Dans certaines formes d'épilepsies résistantes aux traitements médicamenteux avec retentissement sur le développement cognitif, notamment dans les spasmes infantiles qu'ils soient symptomatiques de la STB ou non, on peut proposer un acte chirurgical. Dans ce cas on effectue une ablation des zones d'hypométabolisme mises en évidence en imagerie fonctionnelle (PET : Positron Emission Tomography) [5, 24].

## **IV.3. Le retard mental dans la STB.**

Rappelons que l'idiotie a été le point de départ des observations de Bourneville qui ont permis la découverte de la sclérose tubéreuse.

La prévalence de la déficience mentale dans la STB est très variable en fonction des études, entre 50 et 80 % [57, 58, 60]. Les résultats des principales enquêtes sur des grandes populations de patients souffrant de sclérose tubéreuse suggèrent que le retard mental sévère s'observe uniquement chez les sujets épileptiques [28, 59, 60], un seul cas de retard mental sans antécédent d'épilepsie dans une population de 300 patients a été recensé ce qui est négligeable [58].

A l'inverse, certains patients atteints de maladie de Bourneville ont un QI dans les limites de la normale malgré une histoire épileptique mal équilibrée. Les études concluent que l'épilepsie favorise le retard mental mais qu'elle n'en est pas l'unique cause [58, 59].

Le retard mental est plus fréquent quand l'épilepsie est apparue la première année de la vie. C'est le cas du syndrome de West qui évolue fréquemment vers un retard mental dans le cadre de la STB [88].

Hunt souligne que les acquisitions motrices sont souvent moins retardées que le langage et la communication : un peu plus de la moitié des patients a acquis un langage, mais seulement un tiers parle normalement, alors qu'un sur dix environ ne peut pas marcher [58]. L'autonomie est parfois quasiment nulle : deux tiers des patients retardés ne mangent pas seuls et un tiers seulement est autonome pour l'habillement, la toilette, la propreté et l'alimentation.

Des retards de langage, des troubles cognitifs (perturbation de la vision spatiale, troubles de la mémoire) ont été mis en évidence chez les patients souffrant de STB qui avaient un QI dans les limites de la normale [28]. Cette remarque évoque qu'il y a un continuum entre les patients retardés et les autres pour les troubles cognitifs.

Ainsi, le retard mental profond est relativement fréquent dans la maladie de Bourneville et détermine le pronostic de la maladie. Même si Curatolo et ses collaborateurs ont souligné qu'environ 6% des patients déficients mentaux n'avaient aucun tubercule malgré une histoire d'épilepsie [28], le nombre de tubercules donne une indication sur le risque de retard mental et l'IRM pourrait donc tenter de prédire le pronostic de la maladie [9].

#### **IV.4. Les troubles autistiques dans la STB.**

Les troubles autistiques sont observés, en fonction des études, dans 17 à 68% des cas de sclérose tubéreuse sans différence de fréquence entre filles et garçons [6, 9, 51, 58]. Smalley [99] explique cette grande variabilité des résultats par le fait que certaines études incluent tous les troubles envahissants du développement sous le diagnostic « autisme ». Elle retient une fréquence de l'autisme autour de 25% dans la maladie de Bourneville (et 45% si on comptabilise tous les troubles envahissants du développement).

Dans une population de malades atteints de sclérose tubéreuse, le groupe des patients souffrant de troubles autistiques, a été comparé aux patients non autistiques. La conclusion de cette étude est la suivante : les spasmes infantiles, et le retard mental sont des facteurs de risques à la survenue d'un autisme dans la maladie de Bourneville [57].

Cependant les spasmes infantiles ne sont pas les seules formes d'épilepsie suivies de troubles autistiques. D'autres types d'épilepsies, même si celles-ci débutent après la première année de vie, peuvent précéder l'apparition de troubles envahissants du développement [57].

Par ailleurs si le retard mental apparaît comme un facteur de risque à la survenue d'autisme, quelques autistes dans les populations de STB, ont un QI supérieur à 70 [45, 51].

L'association du syndrome de West avec l'autisme a été évoquée depuis longtemps sans qu'on en comprenne depuis les mécanismes [88, 102]. Or la STB est le diagnostic étiologique le plus fréquent du syndrome de West [68]. Hunt et Dennis avaient d'ailleurs constaté en comparant leurs résultats à ceux de Riikonen qui étudiait les conséquences des spasmes infantiles en général [88], que la prévalence des troubles autistiques après spasmes infantiles était beaucoup plus importante dans le cadre de la STB [57].

Bolton et Griffiths [9] ont avancé une hypothèse anatomique à l'autisme dans la STB. Ils ont observé que les diagnostics de retard mental et d'autisme étaient corrélés au nombre de tubers et que les localisations temporales pourraient être en cause dans l'autisme.

Mais Baker [6] critique les conclusions des auteurs précédents. En effet, il ne retrouve pas de localisation particulière dans les cas d'autismes de sa cohorte et insiste sur la fréquence de l'association hypsarythmie et autisme dans la maladie de Bourneville.

Une étude plus ancienne proposait l'implication de lésions multiples bi-frontales et postérieures dans les manifestations autistiques [60]. D'autres [28, 88] avaient suggéré que les calcifications péri-ventriculaires caractéristiques de la STB puissent avoir un rôle dans la survenue des comportements autistiques.

Au vu de toutes les études, il est donc encore très difficile de comprendre par quels mécanismes les signes autistiques sont plus fréquents dans la maladie de Bourneville. Plusieurs hypothèses ont été avancées : l'épilepsie, le retard mental, les lésions

anatomiques pourraient être des facteurs de risques, mais les exceptions sont nombreuses quelque soit l'hypothèse retenue.

#### **IV.5. Les autres troubles psychiatriques dans la STB.**

Les troubles autistiques dans la STB seraient associés fréquemment à un déficit de l'attention avec une instabilité [45]. L'hyperactivité dans la STB n'est pas seulement présente chez les enfants autistiques. L'hyperactivité est notée dans 1 cas sur 3 à 1 cas sur 2 en fonction des cohortes [57, 60].

Des comportements autoagressifs et hétéroagressifs ont été souvent rapportés au cours de l'évolution de la sclérose tubéreuse, chez environ 1 patient sur 3 [58].

Des troubles du sommeil ont aussi été décrits dans de nombreux cas [58].

#### **IV.6. Les soins psychiatriques dans la STB.**

La fréquence des troubles psychiatriques dans la sclérose tubéreuse (troubles envahissants du développement, hyperactivité, agressivité, troubles du sommeil) amène à proposer un suivi psychiatrique systématique des enfants atteints de STB, plus particulièrement s'ils sont épileptiques [57].

Inversement, il faut retenir qu'une épilepsie ayant débutée dans la petite enfance chez un autiste doit faire rechercher une STB [59].

## **V. Les troubles psychiques de l'épilepsie.**

### **V.1. Introduction.**

Les troubles autistiques de la STB et l'épilepsie apparaissent très liés au travers des études publiées. Nous proposons d'évoquer maintenant les dimensions psychologiques de l'épilepsie en général.

Les rapports entre crises d'épilepsie et troubles psychiatriques ont longtemps été l'objet de discussions entre psychiatres et neurologues.

D'une part, l'épilepsie pourrait être la cause :

- de troubles psychiatriques épisodiques au cours des crises,
- de troubles plus durables comme des troubles de la personnalité.

D'autre part, l'épilepsie peut être favorisée :

- par des émotions,
- par des conflits entre l'entourage et le patient, ce dernier utilisant les crises d'épilepsie dans la relation.

Le lien entre épilepsie et psychiatrie est donc réciproque. Mazet et Houzel soulignent [69] qu'on a eu tendance à étendre abusivement le cadre de l'épilepsie à des manifestations psychiques dont la preuve est faite aujourd'hui qu'il ne s'agit pas de manifestation épileptique (le spasme du sanglot et la terreur nocturne en sont deux exemples). Ceci nous indique avec quelle prudence, le sujet de l'interdépendance entre facteurs psychologiques et épilepsies, doit être abordé.

### **V.2. Les manifestations psychiatriques lors d'une crise.**

De façon générale, les crises d'épilepsie sont à l'origine de manifestations cliniques extrêmement variables et certaines peuvent s'exprimer sur un mode psychiatrique.

C'est surtout le cas des épilepsies partielles complexes : les troubles de la conscience sont associés à des signes divers (automatismes moteurs, manifestations sensorielles, troubles du langage). Ainsi, les crises partielles peuvent être la cause de troubles du comportement avec altération de la conscience. Certaines crises ont une expression neurovégétative avec ou sans angoisse ressentie. D'autres sont à l'origine d'une simple confusion. Les crises dites psychosensorielles déclenchent des hallucinations variées en fonction de l'aire corticale intéressée.

L'épilepsie partielle peut être symptomatique d'une cause organique ou idiopathique. Le pronostic dépend de l'existence de lésions sous-jacentes.

### **V.3. L'épileptique et son environnement.**

De nombreux auteurs, de la fin du XIX<sup>e</sup> jusqu'au milieu du XX<sup>e</sup> siècle, se sont attachés à décrire une personnalité épileptique. Ce concept est partiellement abandonné, parce que les traits de personnalité ne sont ni spécifiques, ni constants.

Au XIX<sup>e</sup> siècle, les caractéristiques dysthymiques et l'irritabilité étaient considérées comme les traits dominants chez l'épileptique.

Plus tard, on a isolé deux principaux types de mentalités épileptiques :

- le syndrome d'éréthisme et hypercinésie : labilité de l'humeur, troubles de l'attention, instabilité psychomotrice et impulsivité
- le syndrome de bradypsychie ou syndrome énéchétiqque : manque d'initiative, ralentissement intellectuel et moteur, persévération, viscosité.

Enfin F. Minkowska est connue pour avoir défini une personnalité épileptoïde ou glischroïde (de gliskros : visqueux) avec un pôle adhésif et un pôle explosif [1].

Actuellement, on s'attache à des critères de personnalités non spécifiques proches des critères de diagnostic des personnalités décrits dans le DSM IV : le manque d'estime de soi, la dépendance vis à vis de l'entourage se retrouvent fréquemment chez l'épileptique.

On a parfois noté aussi le sentiment d'absence de contrôle sur la crise aboutissant parfois à des éléments phobiques avec crainte et appréhension d'une crise à venir. Les rapports avec les proches sont aussi mis à l'épreuve par le caractère inquiétant et imprévisible des crises. Tous ces facteurs font que le sujet se perçoit différent, en marge de la société de part son statut de malade [19].

Les médicaments aussi, imposent leur effets indésirables sur les performances cognitives et sont souvent psychologiquement mal acceptés malgré l'amélioration de la tolérance des nouvelles molécules.

Ainsi l'épilepsie a des conséquences sur la personnalité des patients, mais des facteurs psychologiques semblent à l'inverse, parfois à l'origine des crises. Il y a une vingtaine d'années, Ajuriaguerra [1] soulignait que l'importance des facteurs psychologiques dans le déclenchement des crises a conduit les médecins et les psychanalystes à s'interroger sur la signification du symptôme épileptique dans la relation à l'autre chez l'enfant épileptique.

En effet, Bouchard et Lorilloux [11] voulaient déterminer si les troubles psychiques, constatés chez les enfants souffrant d'épilepsie généralisée essentielle, étaient antérieurs ou secondaires aux crises. Cette étude a mis en évidence qu'il n'y avait pas de personnalité épileptique spécifique. En revanche, plus de 90% des enfants souffraient de troubles psychologiques, très variés de la névrose à la psychose, qui n'étaient pas secondaires aux crises convulsives mais antérieurs à elles. Il est apparu que la crise survenait dans un moment précis du conflit psychique et de l'ambiance familiale. Les auteurs concluaient que la crise convulsive intervenait pour interrompre la relation comme un mode de défense.

Kreisler soulignait, en remarque à cette étude, que certains enfants provoquaient les crises avec une compulsion répétitive ce qui allait dans le sens d'un mode de relation particulier à l'environnement et il soulignait l'existence de crises à forme mentale dont l'exceptionnelle colère épileptique.

Guedeney et Kipman [47] ont ensuite observé les enfants et leurs familles immédiatement après la survenue de la première crise afin de comprendre les causes et les conséquences de l'épilepsie. Les auteurs ont remarqué que l'épilepsie provoquait des réactions de rejet ou de surprotection mais aucune organisation épileptique spécifique n'a été mise en évidence que ce soit avant ou après la première crise. En revanche, la chronicisation semble contemporaine du développement de certains traits qui sont communs à ceux retrouvés



chez les enfants atteints de maladies chroniques graves : dépendance, tendance marquée à la régression, agressivité ou indifférence apparente.

#### **V.4. L'efficiace intellectuelle des épileptiques**

Les QI (quotient intellectuel) d'une population d'enfants épileptiques semblent statistiquement plus bas que ceux d'une population d'enfants normaux. Cependant plus de la moitié des enfants épileptiques ont un QI normal.

Le QI est souvent diminué dans les épilepsies symptomatiques d'une lésion cérébrale. Il est plus souvent dans les limites de la normale dans les épilepsies dites essentielles.

Les épilepsies partielles symptomatiques (essentiellement les crises temporales ou psychomotrices) sont de mauvais pronostic. Elles sont à l'origine de troubles de l'apprentissage, de troubles émotionnels, de syndromes hyperkinétiques et le retard mental n'est pas exceptionnel [82].

La détérioration est maximale au cours des épilepsies à début précoce, en particulier après les spasmes en flexion.

La détérioration mentale n'est pas corrélée au nombre de crises mais les états de mal convulsifs entraînent une souffrance cérébrale à l'origine de démence épileptique [1].

#### **V.5. L'épilepsie dans le cas particulier de l'autisme.**

L'association de l'autisme et de l'épilepsie a fait l'objet de nombreuses études qui établissent que l'épilepsie est plus fréquente chez les autistes que dans la population générale.

Dès 1971, Taft et Cohen ont élaboré des hypothèses à propos de la relation entre syndrome de West et comportement autistique [102].

La prévalence de l'épilepsie dans la population générale des enfants est de 0,5%, elle augmente à l'adolescence pour atteindre environ 0,8%. Les recherches chez l'autiste relatent une fréquence de l'épilepsie très variable.

Dans une étude portant sur un échantillon d'enfants autistes, Rutter et ses collaborateurs [92] retrouvent que 10 des 63 enfants ont souffert, après le début des troubles psychiatriques, d'épilepsie sans autre anomalie neurologique. Ils notent que le risque semble augmenter à l'adolescence.

Dans une publication suédoise, les auteurs observent une prévalence beaucoup plus élevée de l'épilepsie dans l'autisme de l'ordre de 30 à 40% [43].

Plus récemment, les pédiatres retrouvent que 7 à 20% des autistes auraient une épilepsie associée [93] et confirment qu'il y a deux pics de fréquences pour le début des crises : un premier pic dans la petite enfance et un second à l'adolescence.

Le retard mental est maximal dans les épilepsies symptomatiques débutant dans la petite enfance.

En revanche, une épilepsie qui se déclare chez un adolescent qui a des troubles autistiques anciens, n'accompagne pas l'évolution d'une pathologie neurologique mais apparaît idiopathique. Les crises débutant à l'adolescence sont le plus souvent des crises généralisées tonico-cloniques de type grand mal. Cependant le début de l'épilepsie s'accompagne parfois d'une modification de la symptomatologie autistique dans le sens de l'aggravation : régression des acquis sociaux, perte du langage, baisse de l'activité [92, 30].

Même chez les autistes qui n'ont pas de crise d'épilepsie, certaines études retrouvent des anomalies de l'EEG diffuses dans 40 à 63% des cas (la prévalence des anomalies EEG dépendant beaucoup des conditions de recueil et du nombre d'examens effectués) [25]. Il semble que les autistes ayant des anomalies électriques auraient une forme d'autisme plus sévère

## **V.6. Quelques remarques sur l'épilepsie et l'autisme dans le cadre de la STB.**

Dans l'autisme en général, l'épilepsie a deux pics de fréquences : un au début de la vie, un autre à l'adolescence.

L'épilepsie dans la STB a habituellement un début dans la petite enfance. Les enfants autistiques des populations de STB se situent donc dans le premier pic de fréquence. Et comme la majorité des enfants autistes ayant une épilepsie à début précoce le retentissement sur l'efficacité intellectuelle est important.

## **VI. La génétique de la sclérose tubéreuse.**

### **VI.1. Les connaissances actuelles sur la génétique de la STB.**

#### **VI.1.a. La prévalence de la STB et le mode de transmission de la STB**

La prévalence de la STB est très variable en fonction des publications, probablement du fait de la variabilité de l'expression de la maladie et donc de l'existence de formes incomplètes non dépistées. Dans les années soixante, la prévalence de la STB était estimée autour de 1/ 30 000. Nous retiendrons la prévalence proposée par Gomez et Wiederholt en 1985 de 1/10 000 [109] et celle proposée plus récemment par Osborne de 1/6 000 [78].

Dans les deux tiers des cas, il s'agit d'une mutation sporadique de novo non influencée par l'âge parental [77] : la mutation n'est pas portée par les parents mais survient au cours de la gamétogenèse.

Dans un tiers des cas, la mutation est portée par l'un des deux parents.

La transmission est autosomique dominante à expression variable et les formes frustes ou incomplètes sont assez fréquentes [68].

L'expressivité est variable : dans une même famille, le gène peut s'exprimer cliniquement par des atteintes différentes avec un pronostic différent. En revanche, la pénétrance du gène est quasi complète : si on fait un bilan complet à un sujet porteur d'une mutation, on découvre des signes cliniques en faveur du diagnostic de STB même si le sujet ne s'en est jamais plaint [96].

### **VI.1.b. Les gènes de la STB**

Les études génétiques des sujets atteints ont mis en évidence deux gènes à l'origine des troubles. Il s'agit de gènes suppresseurs de tumeurs : TSC1 (chromosome 9 : 9q34) et TSC2 (chromosome 16 : 16p13) codant respectivement pour l'hamartine et la tubérine. L'abréviation TSC vient de l'anglais tuberous sclerosis complex.

Les études n'ont pas montré de différence clinique entre les patients ayant une mutation sur le TSC1 et ceux porteurs d'une mutation sur le TSC2. Les protéines synthétisées à partir de ces deux gènes interviennent probablement dans la même voie métabolique régulant la croissance et la différenciation cellulaire [77, 85, 99].

### **VI.1.c. Le modèle de la répartition aléatoire des tumeurs.**

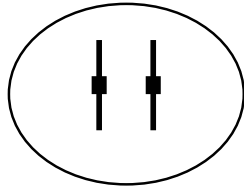
L'expression variable de la mutation génétique et la répartition aléatoire des tumeurs sont expliquées par le modèle de Knudson élaboré à partir de données sur le rétinoblastome familial.

Toute tumeur sporadique ou familiale résulte d'altérations génétiques : soit par sur-expression d'un oncogène, soit par inactivation d'un gène suppresseur de tumeur. La transmission est encore un peu plus complexe dans la maladie de Bourneville parce que deux gènes suppresseurs de tumeurs sont en cause [94].

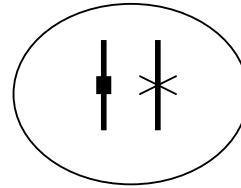
L'avantage du modèle de Knudson est de tenir compte des différences de l'expression de la STB chez les jumeaux monozygotes [71].

Prenons l'exemple du TSC1. Chez le sujet sain, le gène est à l'état diploïde dans toutes les cellules du sujet. Le risque de mutation somatique (mutation survenant pendant une mitose, au cours de la vie du sujet) est de  $1/10^6$ . La survenue de deux mutations dans la même cellule inactivant les deux allèles est de  $1/10^{12}$ . Mais, chez le sujet déjà porteur d'une mutation transmise par l'un des parents, sur l'un des chromosomes 9, le risque d'inactivation des deux allèles par mutation somatique est de  $1/10^6$  pour toutes les cellules. Compte tenu du nombre élevé de cellules, cet événement peut se produire plusieurs fois de façon aléatoire. La mutation s'exprime alors dans la cellule qui ne peut plus synthétiser l'hamartine. Il y a ensuite développement d'une lignée de cellules issues de la cellule porteuse de la double mutation, qui aboutit à la masse tumorale.

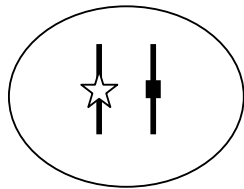
Le schéma de la page suivante permet de mieux comprendre ce mécanisme.

**chez le sujet sain**

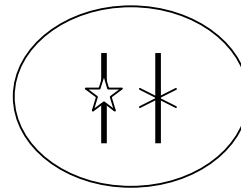
cellule normale : la protéine est synthétisée normalement.



cellule avec une mutation somatique, la protéine est toujours synthétisée.

**chez le sujet porteur d'une mutation**

cellule porteuse d'une mutation transmise : le gène normal permet la synthèse de la protéine



cellule porteuse de la mutation transmise et de la mutation somatique : perte d'hétérozygotie : la protéine normale n'est plus synthétisée.

légende :

- gène TSC 1 ou TSC 2 normal
- × mutation somatique
- ☆ mutation transmise par l'un des parents

**figure 4** : le modèle de Knudson : une tumeur se développe quand les deux copies du gène suppresseur de tumeur sont mutées

## **VI.2. Le diagnostic clinique et le diagnostic moléculaire.**

Malgré les énormes progrès en génétique moléculaire, le diagnostic de la STB reste encore actuellement un diagnostic clinique.

Le bilan clinique indicatif à effectuer dans le cas d'une suspicion de sclérose tubéreuse est le suivant [89]:

- imagerie cérébrale (l'IRM permet mieux de déterminer le nombre de lésions et le pronostic)
- EEG s'il y a notion de crises d'épilepsie,
- échographie rénale,
- ECG et s'il met en évidence des troubles du rythme une échographie cardiaque,
- examen ophtalmologique,
- examen cutané complet et méticuleux dont un examen à la lumière de Wood,
- test neurodéveloppemental pour évaluer les fonctions cognitives.

Le diagnostic moléculaire direct est complexe, long et trop coûteux. Il reste pour l'instant expérimental. En effet, la tubérine et l'hamartine sont des molécules de haut poids moléculaire dont les gènes comportent plusieurs exons et les mutations à l'origine de la maladie sont nombreuses et différentes d'une famille à l'autre.

Ainsi, le diagnostic génétique dans les familles de STB, repose sur la confrontation entre l'examen clinique minutieux et l'utilisation de marqueurs microsatellites hérités [22].

Les marqueurs microsatellites sont des séquences de nucléotides se retrouvant fréquemment le long du génome. Quand on veut étudier la transmission d'un gène, ces marqueurs permettent de déterminer si la partie du chromosome porteur du gène est hérité du père ou de la mère et s'il s'agit de l'allèle porteur de la mutation.

Mais quelque soit la méthode utilisée, l'étude génétique n'est possible que dans quelques centres spécialisés.

## **VI.3. Le conseil génétique.**

### **VI.3.a. Le conseil génétique en général**

Quelque soit la pathologie, le but de la consultation de conseil génétique est d'expliquer les notions de risque ou plutôt de probabilité de survenue d'une atteinte et des conséquences de celle-ci chez l'enfant à venir.

Les généticiens soulignent cependant la difficulté de compréhension de ces notions quand les couples ont déjà plusieurs enfants gravement atteints voire déjà décédés. En effet, les parents demandent des certitudes que ne leur apportent pas les statistiques [75].

La question de l'impact du conseil génétique sur la fécondité a aussi été soulevée. La connaissance du risque qu'encourt le futur bébé peut diminuer la fécondité du couple.

Certains préfèrent appeler cet entretien, « information génétique » plutôt que « conseil » pour mettre en avant la notion d'information et pour éviter de se substituer à la décision du couple [29].

Tant pour l'autisme que pour la STB, le conseil génétique peut aider les couples dans leur choix.

### **VI.3.b. Le conseil génétique dans l'autisme**

Dans le cas d'un premier enfant autiste, les parents peuvent craindre la venue d'un nouvel enfant.

Malheureusement, les connaissances sur la génétique de l'autisme sont encore très limitées. Dans 5 à 10% des cas seulement, l'autisme est lié à une maladie identifiable dont certaines sont génétiquement transmises. Il est donc crucial de les distinguer des formes d'autisme idiopathique et d'en informer les couples.

Dans la situation d'autisme dit idiopathique, les études de germains sont en faveur d'une susceptibilité génétique à l'autisme. Si un des jumeaux est autiste, le jumeau monozygote a beaucoup plus de risques d'être autiste que le jumeau dizygote [66]. Le risque de



réurrence de troubles envahissants du développement dans une fratrie est d'environ 2,5% (de 2 à 5 % en fonction des séries) [25, 66].

Les deux anomalies génétiques le plus souvent en rapport avec l'autisme sont l'X-fragile et la sclérose tubéreuse [96].

### **VI.3.c. Le conseil génétique dans la STB**

Pour la sclérose tubéreuse, la consultation génétique se justifie avant la grossesse pour évaluer le risque d'avoir un enfant malade dans l'une des deux situations suivantes :

- en cas d'antécédent personnel (ou familiaux) chez l'un des deux parents

ou

- en cas d'un premier enfant atteint.

Chez les parents qui ont un enfant atteint de STB et qui ne se savaient pas malades, un bilan s'impose pour les deux parents. Pour dépister une sclérose tubéreuse jusque là insoupçonnée, il faut réaliser un examen cutané minutieux incluant un examen à la lumière de Wood, un examen ophtalmologique à la recherche de phacome rétinien, un scanner cérébrale (plus sensible que l'IRM pour dépister les nodules gliaux calcifiés), une échographie rénale et une échographie cardiaque. Cette dernière peut être évitée parce que les rhabdomyomes cardiaques ont une expression périnatale souvent bruyante et qu'ils régressent en général à l'âge adulte. L'interrogatoire à la recherche d'antécédents familiaux est aussi indispensable et peut amener à examiner la fratrie et les ascendants au moindre doute [89].

Si l'un des parents est porteur d'un gène responsable de la STB : le risque d'avoir un enfant porteur du gène est de 50% et le risque qu'il souffre d'un retard mental est d'environ 25%.

Dans les cas d'une transmission génétique reconnue dans une famille, il faut en informer le couple et proposer au moins un suivi de la grossesse par une équipe spécialisée. Au vue des statistiques, les généticiens de l'équipe de Gomez proposent un don de sperme ou d'ovules avec fécondation in vitro et réimplantation. Dans ce cas, la future mère atteinte

de STB, doit être informée des risques encourus lors de la grossesse et du risque tératogène des anti-épileptiques le cas échéant [71].

Si le bilan des deux parents est normal, la pénétrance du gène étant quasi complète, on conclut qu'ils n'ont pas de gènes responsables de la STB. Dans ce cas, l'enfant malade est porteur d'une mutation sporadique et les frères et sœurs ne seront donc pas atteints.

Néanmoins, la survenue d'une mutation chez l'enfant à venir a été déjà rapportée dans la littérature et pourrait être la conséquence d'une mosaïque germinale chez le parent porteur [33, 96]. En prenant en compte cette possibilité, le risque de récurrence chez l'enfant à venir quand un aîné est atteint et les parents sains après le bilan, est évalué à 1 à 2% [90].

Cette notion est très importante parce qu'elle met en évidence qu'il ne faut pas annoncer à des parents sains que le risque d'avoir un deuxième enfant atteint est nul.

#### **VI.4. Les aspects techniques du diagnostic prénatal.**

Comme nous l'avons vu, les deux tiers des cas de scléroses tubéreuses sont secondaires à une mutation sporadique. Dans cette situation, il n'y a pas d'antécédents familiaux, l'échographie standard est le seul examen réalisé en routine. En effet, la STB est une maladie rare et les examens spécifiques ne peuvent pas concerner l'ensemble de la population.

Les autres investigations de diagnostic prénatal sont justifiées dans les familles à risque et chez les fœtus pour lesquels on aurait détecté une malformation évocatrice lors des échographies effectuées pendant la grossesse. Pour la STB, il peut s'agir d'une IRM fœtale ou d'un diagnostic en génétique moléculaire.

En l'absence de risque familial, le diagnostic anté-natal de la STB repose sur la mise en évidence lors d'une échographie de rhabdomyomes cardiaques. Souvent multiples, ces anomalies cardiaques peuvent être détectées dès la 22e semaine d'aménorrhée, mais c'est plus souvent lors de la dernière échographie qu'ils sont mis en évidence [108]. Les

rhabdomyomes étaient, dans les années quatre-vingt, le premier signe de STB décelable in utero [26].

Les lésions cérébrales ne peuvent pas être détectées par l'échographie à moins d'un retentissement important sur les structures médianes [15]. L'IRM in utero est le seul examen qui peut authentifier les tubers mais il peut en sous-estimer l'étendue. Les tubers sont souvent découverts à un stade très avancé de la grossesse et il est difficile de savoir si une interruption médicale de grossesse (IMG) est justifiée. Le choix de l'IMG est discutable parce que le pronostic ne peut pas être évalué étant donnée l'absence de corrélation exacte entre localisation cérébrale et développement psychomoteur. Cependant en fonction du degré d'atteinte cérébrale objectivé par l'IRM, une IMG pourra être discutée avec les parents [108].

En cas d'atteinte d'un des parents ou d'un aîné dans la fratrie, on peut discuter de l'intérêt de l'IRM in utero dès le deuxième trimestre et proposer le cas échéant une IMG. Mais la prudence de l'équipe doit être une règle. Le couple ne doit pas être rassuré à tort devant une IRM normale. En effet, les lésions cérébrales peuvent ne pas être révélées lors de l'examen mais peuvent se développer plus tardivement voire même survenir après la naissance.

Les études en génétique moléculaire, chez les familles qui ont un risque de transmission de la STB, sont utilisées expérimentalement. Déjà en 1987, lors de la découverte de la localisation sur le chromosome 9 près du système ABO de TSC1, le diagnostic anté-natal par méthode d'étude de liaison dans une famille a permis de s'assurer que l'enfant n'était pas porteur du TSC1 muté [40]. Il faut savoir que ces méthodes ont un risque d'erreur non négligeable parce que des recombinaisons sont toujours possibles.

Des techniques par études de liaison aux marqueurs microsatellites hérités [22] se sont beaucoup développées mais elles restent encore actuellement du domaine de la recherche. De plus, les méthodes moléculaires de diagnostic anté-natal ont des limites puisque la présence d'un des gènes responsables de la STB ne permet pas d'établir le pronostic de la maladie. Cependant dans quelques centres spécialisés, certains couples porteurs d'une mutation de la STB, obtiennent un diagnostic anté-natal moléculaire par ponction de liquide amniotique après la quinzième semaine d'aménorrhée. En fonction du résultat de l'examen, généticiens et psychologues rediscutent avec les futurs parents de leur souhait d'interrompre la grossesse.

## **VI.5. Les aspects psychologiques du diagnostic prénatal et de l'IMG.**

Nous venons d'aborder les difficultés techniques qui incombent au diagnostic prénatal de la sclérose tubéreuse. Ces difficultés sont liées d'une part à la fréquence des mutations sporadiques et d'autre part à l'expressivité variable du gène qui rend difficile le dépistage familial et le pronostic. Ces constatations imposent la prudence de l'équipe médicale face aux futurs parents.

Déjà dans des situations plus radicales de malformations fœtales anatomiques et d'aberrations chromosomiques, les conséquences psychologiques du diagnostic prénatal ont été explicitées. L'annonce d'une malformation lors de l'échographie a été étudiée. Elle modifie les interactions entre l'échographiste, la femme enceinte et le reste de la famille. C'est une rencontre difficile qui met le médecin en position de trouble-fête au moment où l'image échographique participe à la représentation du bébé à naître jusque là imaginé par le ressenti physique de la grossesse [103]. L'annonce n'est pas une simple information mais une rupture avec le vécu antérieur de la grossesse qui produit un trauma [101]. Des psychiatres ont été sollicités très rapidement, lors du développement de la médecine fœtale, pour comprendre et limiter les conséquences de l'effet d'annonce.

Une étude sur le point de vue des femmes face à l'IMG a montré que l'événement le plus pénible psychologiquement restait l'annonce initiale du diagnostic [81]. Quand il n'aboutit pas à une IMG, le diagnostic anténatal est à l'origine d'une distorsion des relations précoces mère-bébé et il est à prendre en compte dans la prévention de la dépression maternelle post natale [97]. Quand il aboutit à l'IMG, il y a un retentissement sur les enfants puînés.

Les théories psychodynamiques qui tentent une élaboration autour des conséquences du diagnostic prénatal et de l'IMG, mettent en avant que le diagnostic d'une malformation survient au moment de la structuration de l'enfant imaginaire. L'échographie, qui annonce la mauvaise nouvelle, fixe d'une part le fantasme de la mère et vient en même temps la priver du bébé idéal qui correspond à son attente. Or comme toute femme enceinte, elle est dans un conflit d'ambivalence et d'inquiétude sur sa capacité à être mère [98].

Dans le cas de la maladie de Bourneville, l'incertitude du pronostic vient encore complexifier les relations dans la famille et avec l'équipe soignante. Tout le monde est plongé dans la plus grande ambivalence face au choix de l'IMG, choix qui revient plus particulièrement aux futures mères, elles en conviennent elles-mêmes [81].

Ce qui aggrave encore la situation dans la STB est le diagnostic très tardif des anomalies. En effet, on comprend aisément que plus l'IMG est tardive moins elle est tolérée d'un point de vue psychologique et plus le deuil sera difficile [29].

## **VI.6. La psychopathologie de transmission d'une maladie génétique.**

Une maladie est le plus souvent perçue comme une agression extérieure : on attrape un virus, le cancer est attribué à des agents externes comme le tabac ou l'alcool. Cette perception est différente quand il s'agit d'une maladie génétique parce qu'elle est indissociable de l'individu qui en souffre et qui la transmet.

La transmission d'une maladie génétique au sein de la famille est probablement perçue différemment de l'apparition d'une anomalie génétique par mutation de novo mais elles ont de nombreux points communs. Au moment de la découverte du caractère génétique d'une anomalie, chacun des parents est questionné dans ses origines. Derrière la transmission d'une anomalie génétique se cache la transmission imaginaire d'autres caractères [75, 101]. En effet, le sentiment de filiation peut être séparé en trois catégories : la filiation biologique, la composante domestique (venant de ceux qui élèvent l'enfant) et la composante généalogique (c'est à dire les deux parents reconnus comme tels) [35]. La non concordance des personnes dans la filiation est parfois à l'origine de secrets. Les secrets peuvent être trahis par l'apparition d'une maladie génétique, ils peuvent être révélés dans un moment de déstructuration familiale causé par l'annonce d'une anomalie chez un fœtus ou un enfant.

Dans les familles porteuses d'une anomalie génétique, chaque grossesse peut être source de peurs, d'inquiétudes et l'annonce de l'anomalie chez l'enfant ou le fœtus est une nouvelle épreuve. Dans une ultime recherche de maîtrise de ce qui s'impose comme

incontrôlable, la famille cherche un sens à cette épreuve et formule des espoirs de guérison rendue possible par les progrès médicaux à venir. Ces diverses croyances qui peuvent apparaître démesurées, permettent probablement le réinvestissement de l'enfant malade [75].

Dans le cas de la maladie de Bourneville, un seul des deux parents est porteur du gène et il endosse la responsabilité et la culpabilité à l'égard de son conjoint. L'annonce de l'atteinte d'un enfant peut être perçue de façon très différente par les parents et réveiller des souvenirs douloureux qui replacent chaque sujet dans sa propre histoire familiale. C'est le moment de découvrir les raisons du handicap ou de la mort précoce d'un frère ou d'une sœur, d'un parent. La vie des frères et sœurs rescapés n'est pas facile étant donné la culpabilité d'être survivant. Devenir parent à son tour, dans cette situation, est l'occasion d'une réactivation des fantasmes infantiles et de la culpabilité.

On peut proposer qu'un tel bouleversement de la cellule familiale secondaire à l'annonce d'une maladie génétique chez l'enfant perturbe les relations précoces parents-enfant et joue un rôle dans le développement de l'enfant et dans les soins qu'il reçoit de ses parents. Cependant, le risque de troubles psychiatriques, notamment d'un trouble autistique, n'est pas identique dans toutes les pathologies génétiques, et la réaction parentale face à une telle épreuve varie d'un couple à l'autre. Nous resterons donc très prudents quant au rôle des perturbations du lien parents-enfant secondaires à la transmission d'une maladie, dans la survenue des troubles envahissants du développement chez des enfants mais ceci peut cependant être discuté avec la famille.

Ainsi les généticiens ont pu noter l'importance d'une prise en charge psychologique dans ce moment difficile de l'annonce d'une maladie génétique [74]. Cette prise en charge, quelque soit l'issue de la grossesse, pourra être poursuivie si les parents le souhaitent. Ces parents sont aussi, du fait de leurs souffrances, souvent demandeurs de techniques nouvelles qui pourraient leur épargner la nouvelle épreuve d'un enfant malade et prennent parfois part au débat éthique qui en découle.

## **VI.7. Les voies de recherche et les aspects éthiques du diagnostic prénatal.**

Comme nous venons de le voir, le diagnostic prénatal dans le cas d'une maladie de Bourneville chez un parent, est limité puisqu'il ne peut pas prédire la survenue après la naissance de lésions invalidantes. Bien entendu, une étude du génome en génétique moléculaire permet d'être certain qu'un enfant n'est pas porteur d'une mutation. Mais chez les fœtus porteurs, le gène s'exprimera de façons très différentes et il est éthiquement discutable de proposer une IMG dans le cas d'un portage du gène sans expression phénotypique décelable. En effet d'après la loi française, l'IMG ne peut être proposée qu'en cas d'atteintes décelées et réputées incurables au moment du diagnostic. Cette loi tente d'empêcher les dérives mais les limites restent très floues et varient parfois d'un centre à l'autre.

Beaucoup de questions se posent autour de l'éthique et des dérives qu'engendrent les progrès de la génétique. Mais il est aussi difficile de priver les familles de ces mêmes progrès.

Les parents peuvent se demander pourquoi avoir un enfant porteur du gène de la STB. En effet, même si l'enfant n'a pas de manifestation de la maladie, il pourrait à son tour la transmettre avec l'inquiétude que cela engendre. De façon plus générale, pourquoi prendre le risque de faire naître un enfant qui a une anomalie génétique quelle qu'elle soit si on peut l'éviter ? De nombreuses mutations génétiques ne sont pas à l'origine d'un handicap diminuant l'espérance de vie: c'est le cas de certaines surdités. Doit-on éviter la naissance de ces personnes sans questionnement éthique ?

Mais quelle limite poser entre handicap majeur et handicap mineur et qui a le pouvoir de la poser ?

Pour des parents qui ont souffert d'une maladie dont ils se savent transmetteurs, éviter à leur enfant de vivre les mêmes souffrances qu'eux paraît bien légitime.

Le raisonnement de la dérive eugénique peut aller très loin. Alors où s'arrête le handicap qui peut motiver l'IMG ? Dans le cas des maladies génétiques qui diminuent l'espérance de vie, l'IMG est assez facilement acceptée mais que penser des maladies comme la maladie de Bourneville qui ont une expression variable ? Peut-on sous prétexte de ne pas

faire courir le risque d'un retard mental invalidant, ne pas faire naître ceux qui n'auraient eu qu'une épilepsie bien équilibrée ou des taches achromiques quasi invisibles ?

Pour contourner certaines de ces questions, les chercheurs proposent le diagnostic préimplantatoire (DPI). Le DPI ne prédit pas plus que le diagnostic anténatal les conséquences de la présence d'un gène mais il permet de ne pas implanter les embryons porteurs d'une anomalie génétique. Faire une IMG ou ne pas implanter un embryon, c'est d'un côté interrompre la vie et de l'autre ne pas la permettre. Ainsi pour certains le DPI est éthiquement plus convenable, pour d'autres il est une porte ouverte aux dérives eugéniques.

Le DPI recherche sur une cellule d'un embryon obtenu par fécondation in vitro (FIV) la présence du gène incriminé dans la maladie familiale, il est utilisé depuis 1990 et a permis au milieu des années quatre vingt dix la naissance aux Etats Unis d'un enfant sain alors que les deux parents étaient porteurs du gène de la mucoviscidose. La France a longtemps hésité à permettre le DPI, mais en novembre 2000 le premier enfant par FIV ayant bénéficié d'un DPI est né ouvrant la porte à d'autres.

La modification de la loi de bioéthique a fait surgir de nombreux espoirs chez les parents porteurs d'une mutation génétique certainement parce que le DPI est perçu de façon moins traumatisante que l'IMG. Le DPI permettra probablement aussi d'éviter beaucoup d'IMG tardives [16].

A l'étranger, il est possible de sélectionner les filles dans le cas des anomalies liés à l'X par exemple. La loi française tente d'empêcher une dérive par la limitation des DPI au couple dont l'un au moins des parents est porteur d'une anomalie génétique ayant une forte probabilité de transmission aux enfants et à l'origine d'une maladie réputée d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic. Mais où est la limite d'une maladie d'une particulière gravité quand la trisomie 21 qui en soit, n'est pas une cause de mortalité infantile, est la première maladie diagnostiquée avant la naissance, à l'origine d'IMG?

Et quelle attitude avoir dans le cas des maladies à expressivité variable ?

Est-ce que cela ne serait pas déjà une dérive de ne pas implanter des embryons porteurs d'un gène d'une maladie comme la STB [16] alors que certains considèrent l'IMG illégitime si le fœtus n'est pas porteur d'une anomalie d'une particulière gravité ?



Alors comment faire pour éviter de prendre le chemin vers un monde où le couple choisira l'enfant parfait ! Ou au contraire pourquoi a-t-on si peur d'une dérive à chaque découverte médicale ? L'histoire du vingtième siècle montre que chaque avancée médicale autour de la procréation, de la contraception à l'interruption volontaire de la grossesse avant ou après la RU 486, a été source de polémiques puis est rentrée dans les mœurs.

## **VII. Les perspectives de recherche sur l'autisme par l'étude de la STB.**

A propos de l'étude des maladies associées aux troubles autistiques, Eric Fombonne écrit «un intérêt important de ces associations est de suggérer des directions de recherche en neuropathologie et neurobiochimie » [38].

C'est dans ce sens que l'étude de l'association de la sclérose tubéreuse et de l'autisme peut orienter les recherches sur l'autisme et l'ensemble des troubles envahissants du développement.

Smalley [99], qui souhaite éclaircir les mécanismes de comorbidité de l'autisme et de la STB, propose trois hypothèses :

- 1** le gène de la STB a un rôle direct dans le développement des symptômes autistiques,
- 2** les gènes de la STB et les gènes de susceptibilité impliqués dans l'autisme sont liés,
- 3** l'autisme est la conséquence de la combinaison de lésions cérébrales, du retard mental et de l'épilepsie dus à la STB.

Dans la première hypothèse, le gène TSC1 ou TSC2 entraînerait des anomalies du développement neuronal précoce et provoquerait des lésions dans les régions impliquées dans l'autisme. Le trouble autistique pourrait être considéré comme un des symptômes direct de la STB.

La seconde hypothèse ne tient pas compte du sex ratio dans l'autisme en général. Ceci est un argument contre cette hypothèse mais, chez les patients STB, le sex ratio de l'autisme est de 1.

De plus, le bras court du chromosome 16, porteur du gène TSC2, fait partie des régions suspectées dans la genèse de l'autisme. En effet, dans l'autisme en général, les études génétiques de paires de germains mettent en évidence plusieurs régions chromosomiques qui apparaissent en cause : les bras longs des chromosomes 6 et 7, le bras long du 15 (impliquée dans le syndrome d'Angelman et de Prader Willi), et le bras court du 16 sur lequel on retrouve TSC 2 (6q, 7q, 15q, 16p) [25].

La poursuite de ces études pourrait fournir une réponse définitive sur le lien entre gènes de vulnérabilité autistique et gènes de la STB.

Smalley [99] fait remarquer, en faveur de la troisième hypothèse, que le QI est bas dans les études où l'on retrouve beaucoup d'autistes. Cependant, il y a quelques cas d'autistes STB avec un QI dans les limites de la normale [45, 51, 57]. L'épilepsie épargne très peu de patients atteints de maladie de Bourneville. Il est très difficile de faire des études statistiquement significatives pour vérifier l'hypothèse 3 parce qu'il y a peu de patients STB qui ne sont pas épileptiques et qui n'ont pas de lésions cérébrales.

Comme nous l'avons vu précédemment, d'autres auteurs privilégient la troisième hypothèse et cherchent à trouver une corrélation entre l'autisme et l'un des facteurs suivants :

- la localisation ou le nombre des tubers [6, 9, 60].
- le retard mental et / ou l'épilepsie [57].

Les progrès de l'imagerie cérébrale permettront certainement de visualiser, de façon plus précise, les lésions cérébrales impliquées et aideront à élucider les conséquences de la mutation sur le développement cérébral.

## **VIII. Un cas clinique.**

### **VIII.1. Introduction.**

Un cas clinique va maintenant illustrer les difficultés souvent rencontrées face à l'intrication de l'épilepsie, du retard mental et des troubles psychiatriques chez un enfant. Il permet d'envisager quelques axes diagnostiques et thérapeutiques.

Adrien a été adressé à l'âge de 4 ans, à l'hôpital de jour de pédopsychiatrie, pour des troubles du développement associés à une épilepsie d'étiologie indéterminée. Le diagnostic de maladie de Bourneville a été posé au cours de l'hospitalisation de jour. Un traitement chirurgical a été proposé par l'équipe qui assurait le suivi neurologique, nous en examinerons les bénéfices.

### **VIII.2. La petite enfance.**

Adrien est né à 37 semaines d'aménorrhée par césarienne pour présentation par le siège et grossesse gémellaire dizygote.

Le rythme des acquisitions a été dans les limites de la normale : à 10 mois, il commençait à ramper et se tenait assis, la marche sans appui a été acquise au 16<sup>e</sup> mois. D'après la mère, à 24 mois, il mangeait seul, obéissait aux ordres simples, superposait des cubes, jouait avec sa sœur et associait quelques mots. Cependant il n'a pas été scolarisé en même temps que sa jumelle parce qu'il n'avait pas acquis la propreté.

### **VIII.3. Les antécédents familiaux.**

La sœur jumelle d'Adrien est en bonne santé, elle n'a aucun signe de maladie de Bourneville et n'a pas de trouble psychiatrique.

Il n'y a, a priori, pas d'antécédents familiaux de maladie de Bourneville, mais la famille paternelle n'a pas été interrogée puisque la mère n'a pas souhaité dévoiler l'identité du père qui n'a pas reconnu l'enfant.

#### **VIII.4. Le début des troubles.**

Adrien a été adressé à l'équipe de secteur, par le service de protection maternelle et infantile à 2 ans ½, pour une hyperactivité mais la mère a interrompu rapidement le suivi psychiatrique. Elle expliquera que le développement lui était apparu normal jusqu'à la survenue de crises d'épilepsie.

L'épilepsie a commencé à 33 mois, au cours de pics fébriles pendant une gastro-entérite. Le pédiatre a relaté des crises partielles de 1 minute sans chute avec myoclonies des membres supérieurs et hypotonie cervicale. Puis les crises se sont modifiées, pour devenir tonico-cloniques généralisées avec perte de connaissance de 2 à 3 minutes. Le médecin, qui suivait l'enfant depuis la naissance, a remarqué une perte des acquisitions en quelques mois et une cassure de la courbe pondérale : il a noté un comportement régressif d'allure autistique, avec perte totale du babillage, passivité et isolement alternant avec des moments d'agitation. L'EEG mettait en évidence un rythme de 4-5 cycles par secondes et des polypointes-ondes en bouffées diffuses. Des calcifications multiples étaient les seules anomalies visibles sur le scanner cérébral : la toxoplasmose a été écartée par des sérologies spécifiques négatives.

#### **VIII.5. A l'entrée à l'Hôpital De Jour.**

Une intégration scolaire étant impossible, l'enfant a été adressé à l'hôpital de jour (HDJ) parallèlement à la poursuite du bilan médical.

A l'entrée, le tableau clinique était coté, en utilisant la classification américaine des troubles mentaux (DSM IV) [3] :

- axe 1 : trouble envahissant du développement de type désintégratif
- axe 2 : avec retard mental sévère
- axe 3 : épilepsie

Le diagnostic était particulièrement difficile à établir, puisque l'étiologie de l'épilepsie était inconnue et que le pôle autistique était relativement développé mais intriqué avec un retard mental sévère. Le score autisme à l'échelle des comportements autistiques (ECA) [7] est coté à 26 pour un score total à 42 (*cf. tableau dans le paragraphe VIII.8*).

Les critères suivants ( critères A du DSM IV de « trouble autistique ») ont été retenus :

(1) Altération qualitative des interactions sociales

- a : pas de contact oculaire, pas d'utilisation de mimique faciale dans l'interaction
- b : incapacité à établir des relations correspondant au niveau de développement
- c : ne cherche pas à partager ses plaisirs
- d : manque de réciprocité sociale et émotionnelle

(2) langage et communication

- a : absence totale de langage
- d : absence de « faire semblant »

(3) caractère restreint et répétitif des comportements

- d : préoccupation persistante pour certaines parties des objets (lumière, roues des petites voitures, creux des objets qu'il observe avec une chaîne qu'il garde toujours avec lui).

Le DSM IV précise par ailleurs que le trouble autistique est parfois associé à la maladie de Bourneville [3]. Cependant, à son arrivée à l'HDJ, Adrien paraissait mieux coté en « trouble désintégratif » parce qu'il y a eu un net fléchissement des acquisitions après un développement normal jusqu'à deux ans et parce que le tableau complet ne s'est constitué qu'après trois ans.

Si on utilise la Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent (CFTMEA), on peut évoquer le diagnostic « autre forme d'autisme » sur l'axe I :

- les troubles de la relation sont au premier plan (l'isolement est important avec présence de manœuvre de retrait autistique, il n'y a pas de développement du langage et les émissions vocales se limitent à des grognements et à un babillage de voyelles),
- il n'y a pas de stéréotypie mais il a des préoccupations persistantes pour certaines parties des objets et des activités gestuelles stéréotypées comme le transvasement incessant dans le bac à sable,
- on ne retrouve pas d'immuabilité,
- la dysharmonie du développement cognitif est très difficile à évaluer du fait d'un retard sévère.

La compréhension des situations est très limitée et il ne semble pas avoir de repérage temporo-spatial. Adrien n'a jamais d'utilisation adaptée des objets qu'il explore par le toucher et le contact oral. Il n'y a pas de compréhension du « non », ni des ordres simples.

Sur l'axe II, on aurait pu coter 16 pour l'épilepsie puis dès le diagnostic de STB établi, on peut coter 14.6 pour maladie d'origine génétique de type neuro-ectodermose

On note aussi de rares épisodes d'agitation psychomotrice, alternant avec de longues périodes de retrait et de somnolence. Il a des troubles du sommeil avec réveils précoces et des troubles du comportement alimentaire de type pica (il mange du sable, des feuilles, de la terre...).

### **VIII.6. L'évolution de l'épilepsie.**

Malgré l'acide valproïque (Dépakine®), Adrien présente dans les mois qui suivent l'admission, une intensification de l'épilepsie avec une crise par jour environ, survenant de façon prépondérante la nuit. L'EEG s'est modifié : il y a des bouffées d'ondes aiguës à la stimulation lumineuse sans pointes-ondes. Les crises persistent malgré le traitement et

il est décidé d'adjoindre une benzodiazépine (clobazam : Urbanyl®) sans bénéfice durable.

Un bilan approfondi est réalisé devant le caractère résistant de l'épilepsie. A l'IRM, on retrouve des nodules sous-épendymaires calcifiés, associés à une volumineuse lésion d'allure dysplasique cortico-sous corticale frontale droite et une lésion plus petite symétrique controlatérale avec un discret élargissement ventriculaire sus-tentorial. A l'EEG, les tracés de veille et de sommeil sont mal structurés et mettent en évidence l'existence de séquences d'ondes lentes frontales droites amples, non bloquées par l'ouverture des yeux, diffusant aux régions frontales et centro-temporales gauches. La sclérose tubéreuse de Bourneville est évoquée malgré l'absence de lésion cutanée.

L'essai de la carbamazépine (Tégrétol®) permet un arrêt des crises pendant 2 mois avec un meilleur repérage temporo-spatial et une diminution de l'instabilité. Malheureusement, les crises reprennent sur un autre mode : il y a d'abord une absence puis des myoclonies des membres supérieurs accompagnées d'une rougeur de la face. La prescription de vigabatrin (Sabril®) ne permet qu'une amélioration transitoire. La présentation clinique des crises évolue encore : tremblement fin des extrémités puis raidissement. L'EEG-vidéo permet de faire le lien entre la sémiologie des crises et les perturbations électriques (réveil, écarquillement des yeux puis déviation à gauche, extension des membres supérieurs élévation du tronc et de la nuque, relâchement). L'activité de base est lente et moyennement structurée. Les images en tomographie monophotonique (SPECT) permettent d'apprécier le débit vasculaire cérébral qui est diminué dans la région de la lésion déjà repérée en IRM.

### **VIII.7. L'intervention chirurgicale.**

La bonne corrélation anatomo-électro-clinique fait suspecter un tuber et permet de poser l'indication chirurgicale afin de stabiliser l'épilepsie. L'intervention a consisté en l'ablation d'une dysplasie frontale droite. Il n'y avait pas d'anomalie macroscopique du

tissu cérébral mais il existait à la palpation une zone de cortex plus ferme correspondant à la lésion repérée à l'IRM. La partie réséquée est la partie antérieure de F2 et F3 et du cortex orbitaire droit. Il existe des calcifications en profondeur se prolongeant vers le ventricule.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire met en évidence la nature hamartomateuse de la lésion confirmant ainsi qu'il s'agit d'un tuber en faveur du diagnostic de maladie de Bourneville. En effet étant donné l'absence de lésions cutanées et viscérales, seule la confirmation de la nature de l'image repérée en IRM permettait de poser le diagnostic. Deux critères majeurs sont en effet nécessaires pour la confirmation du diagnostic : ici, nodules calcifiés sous-épendymaires et tubers corticaux.

Il n'y a pas de séquelle motrice à l'intervention chirurgicale et les crises d'épilepsie s'interrompent. Les enregistrements électro-encéphalographiques sont cependant encore perturbés nécessitant le maintien d'anti-épileptiques (vigabatrin et carmabazépine).

### **VIII.8. L'évolution du tableau psychiatrique après la chirurgie.**

Adrien fait des progrès notables dans le domaine de la relation et de la communication. En effet, l'attention conjointe est parfois présente, il n'est plus somnolent, il peut rester concentré de courts instants sur des jeux et manifeste de l'intérêt aux échanges avec un adulte. La communication avec les enfants n'est toujours pas investie. Malgré l'évolution favorable, il garde un profond retard intellectuel et le langage ne semble pas progresser. Il ne prononce que des sons et aucun mot bisyllabique. Ceci peut en partie s'expliquer par la résection du pied de F2 F3 à droite et par la présence d'une lésion symétrique controlatérale qui correspond à l'aire de Broca. Les troubles du comportement alimentaire sont encore impressionnants. La démarche est pataude et les mouvements fins des extrémités sont hésitants.

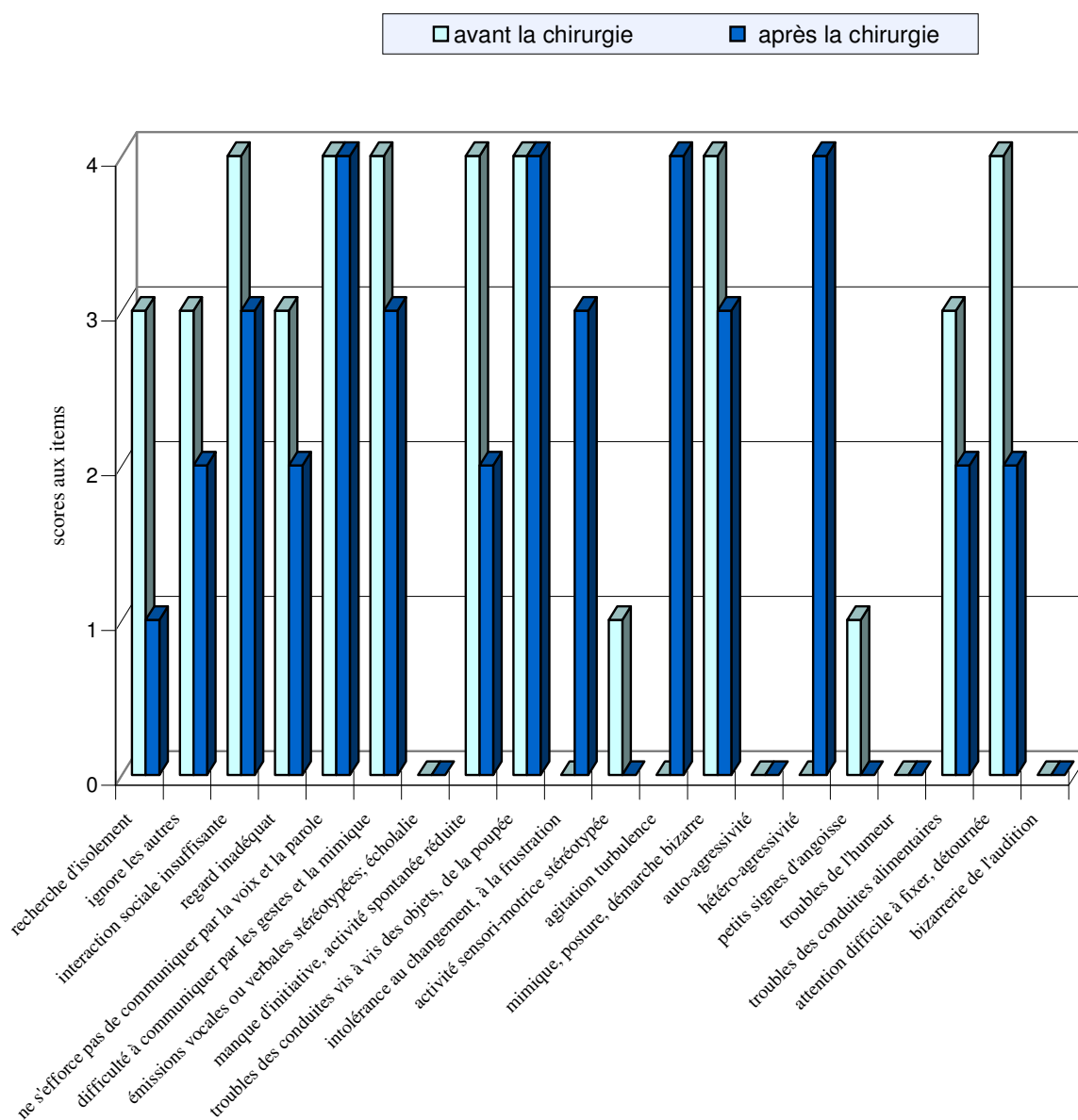
Les scores de l'ECA (échelle des comportements autistiques [7]) ont été modifiés avec une diminution du score autistique à 15 pour un score total de 39 (*cf. figures 5, 6 et 7*): il recherche moins l'isolement mais est devenu turbulent et hétéro-agressif.



		score avant la chirurgie	score après la chirurgie
<b>1</b>	<b>recherche d'isolement</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>ignore les autres</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>interaction sociale insuffisante</b>	<b>4</b>	<b>3</b>
<b>4</b>	<b>regard inadéquat</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
5	ne s'efforce pas de communiquer par la voix et la parole	4	4
<b>6</b>	<b>difficulté à communiquer par les gestes et la mimique</b>	<b>4</b>	<b>3</b>
7	émissions vocales ou verbales stéréotypées; écholalie	0	0
<b>8</b>	<b>manque d'initiative, activité spontanée réduite</b>	<b>4</b>	<b>2</b>
9	troubles des conduites vis à vis des objets, de la poupée	4	4
10	intolérance au changement, à la frustration	0	3
<b>11</b>	<b>activité sensori-motrice stéréotypée</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
12	agitation turbulence	0	4
13	mimique, posture, démarche bizarre	4	3
14	auto-agressivité	0	0
15	hétéro-agressivité	0	4
16	petits signes d'angoisse	1	0
17	troubles de l'humeur	0	0
18	troubles des conduites alimentaires	3	2
<b>19</b>	<b>attention difficile à fixer, détournée</b>	<b>4</b>	<b>2</b>
<b>20</b>	<b>bizarrierie de l'audition</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
	score total	42	39
	<b>score autisme</b>	<b>26</b>	<b>15</b>

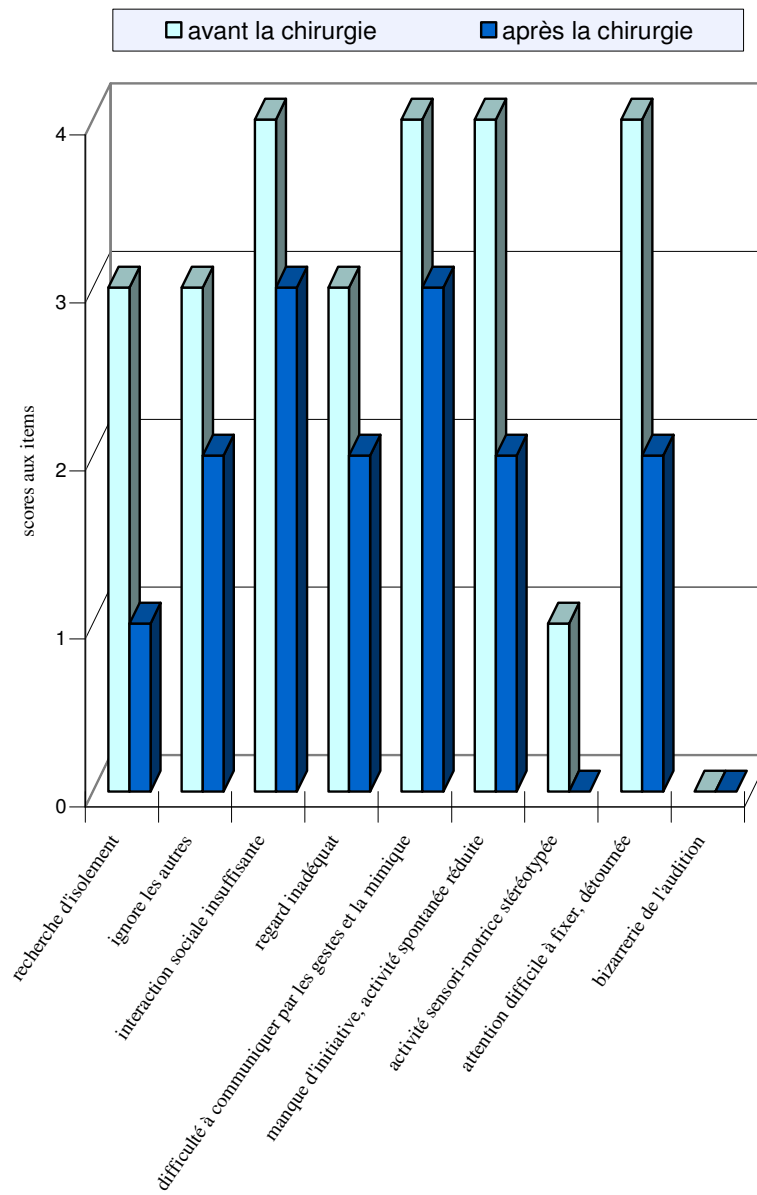
**figure 5** : Echelle des comportements autistiques résumée (en gras les items plus spécifiques d'autisme)

## score total à l'ECA



**figure 6** : histogramme des 20 items de l'ECA avant et après la chirurgie

## score autisme à l'ECA



**figure 7** : histogramme des 9 items les plus spécifiques de l'autisme avant et après la chirurgie

En effet, quelques mois après l'intervention, l'agressivité est apparue d'abord envers les objets puis envers les personnes : elle est maintenant au premier plan. La mère explique qu'il est plus agressif quand il est fatigué. Elle a fait le lien avec l'épilepsie étant donné l'aspect on-off (début et fin brusque sans raison apparente) des épisodes d'agressivité qui durent quelques minutes. Elle distingue l'agressivité de l'opposition. Actuellement, les crises de violence sont incontrôlables et pluriquotidiennes.

Il semble qu'il ait deux modes de contact agressif : l'un inscrit dans la relation (jeu de poursuite avec une attention conjointe), et un deuxième type d'agressivité au cours de laquelle l'enfant se précipite sur un adulte ou un enfant sans raison et où il agrippe tous azimut sans qu'on parvienne à le faire lâcher prise. La question de l'origine épileptique de ces troubles paroxystiques du comportement est posée : l'EEG toujours très perturbé (activité mal modulée, séquence d'ondes lentes thêta et delta en regard de la région frontale droite et des anomalies asynchrones frontales gauches) ne permet pas de conclure. L'EEG vidéo, s'il était réalisable, aurait probablement apporté des éléments, mais il n'est pas envisageable du fait de l'instabilité et de l'agitation de l'enfant. Cependant il n'y a pas de crises d'épilepsie cliniques évidentes avec perte de connaissance et le petit tuber frontal gauche ne s'est pas modifié. Les neurochirurgiens ont donc affirmé qu'il n'y avait lieu pour l'instant de proposer une seconde intervention.

Actuellement, l'enfant a sept ans. Les symptômes autistiques sont beaucoup plus discrets et c'est l'aspect déficitaire et l'agressivité qui dominent.

### **VIII.9. Quelques remarques sur la prise en charge à l'HDJ.**

La prise en charge de l'enfant a été centrée sur l'éducatif et la psycho-motricité, l'absence de langage, l'instabilité et les troubles autistiques laissant peu de place aux échanges en psychothérapie individuelle.

L'abord psychopathologique a été volontairement mis de côté dans la présentation du cas clinique pour plusieurs raisons. La mère était très réticente lors des entretiens familiaux et montrait une certaine hostilité à l'égard du milieu médical et soignant dans son ensemble.

Aucune élaboration autour d'elle et de sa relation à son fils n'a été possible. Elle vivait toutes les questions la concernant d'une manière trop intrusive. Nous devions en rester à des questions superficielles et matérielles autour des progrès de l'enfant. Aborder l'effondrement de la mère, sa situation socio-professionnelle et tout ce qui la touchait plus personnellement était impossible, comme si par nos questions elle se sentait indirectement accusée de l'état de son fils. Malgré tout, des entretiens mensuels ont permis de garder un contact avec elle. Nous pouvons rappeler qu'il s'agit d'une famille monoparentale mais que la mère vit avec sa propre mère et la sœur jumelle du patient, probablement tous dans un grand désarroi face à cet enfant très retardé et agressif.

## **IX. Quelques éléments de discussion autour du cas.**

### **IX.1. La discussion diagnostique.**

A son entrée, Adrien ne présentait pas un tableau d'autisme typique mais ce diagnostic aurait pu être évoqué. C'est l'histoire de l'enfant qui a orienté vers un trouble désintégratif. L'association avec une épilepsie a fait rechercher soigneusement une étiologie organique au tableau psychiatrique.

Dans le cas d'Adrien, la chirurgie a permis une stabilisation de l'épilepsie et une reprise modeste des acquisitions. Le contact s'est amélioré. Le diagnostic d'autisme n'est plus maintenant envisageable et c'est l'aspect déficitaire qui prédomine. Ceci illustre que l'association retard mental et épilepsie très fréquente dans la STB, entraîne une perturbation des acquisitions et un repli qui peuvent faire évoquer le diagnostic d'autisme.

Le cas d'Adrien met en avant, comme l'annonçait la littérature, l'intrication du trouble autistique, de l'hyperactivité, de l'agressivité et de l'épilepsie chez les patients souffrant de STB.

## **IX.2. Les démarches pour le dépistage de la STB devant un tableau psychiatrique.**

Certains auteurs considèrent qu'un trouble autistique associé à une épilepsie chez le jeune enfant doit faire rechercher une sclérose tubéreuse [64], à plus forte raison si les crises ont débuté précocement et s'il s'agit de spasmes en flexion. L'anamnèse, l'examen cutané, le scanner cérébral et au moindre doute l'IRM, voire l'échographie cardiaque et rénale, doivent orienter le clinicien [87]. La maladie de Bourneville doit être recherchée parce qu'elle peut modifier la prise en charge.

Dans notre cas clinique, l'épilepsie n'a pas commencé la première année de vie. Ceci illustre qu'un tableau autistique atypique associé à une épilepsie doit inquiéter le psychiatre et conduire à la réalisation d'un bilan.

Plus généralement, d'après le Professeur Munnich pédiatre généticien, chef de service à l'hôpital Necker, quatre circonstances doivent amener à explorer un enfant souffrant de symptômes autistiques [76] :

- il y a une histoire familiale d'autisme ou de maladie génétique,
- l'autisme n'est pas isolé et fait parti d'un tableau clinique complexe,
- l'autisme est associé à un retard sévère,
- la maladie évolue.

## **IX.3. L'annonce d'une maladie génétique dépistée devant un trouble psychiatrique de l'enfant.**

Nous avons recueilli peu d'éléments concernant l'annonce de la sclérose tubéreuse dans notre cas clinique.

On peut noter que le diagnostic s'est fait en plusieurs étapes. L'enfant a d'abord été adressé en pédo-psychiatrie pour un retard avec perte des acquisitions et isolement ne permettant pas l'intégration scolaire. L'apparition des symptômes était, d'après la mère, concomitante d'une épilepsie même si une hyperactivité avait été relevée auparavant. Puis, c'est le bilan de l'épilepsie mené en parallèle des soins psychiatriques qui a mis en évidence des

anomalies de l'IRM évoquant un tuber ce qui a été confirmé par l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire. Le diagnostic de certitude de sclérose tubéreuse de Bourneville a été posé lors de la prise en charge médicale devant la présence de plusieurs tubers corticaux et l'existence de calcifications sous-épendymaires.

La possibilité d'une transmission familiale de la STB a été évoquée avec la mère. Cette dernière ne voulait pas révéler l'identité du père et elle ne souhaitait pas d'autre enfant. L'enquête génétique s'est donc limitée à la famille maternelle et la sœur jumelle du patient. Aucune anomalie clinique n'a été retrouvée chez les membres de la famille examinés. La mère est restée très discrète sur l'impact psychologique de l'annonce de la possibilité d'une transmission génétique de la maladie de son fils ; cependant on peut souligner son malaise à évoquer une telle origine qui la renvoyait probablement à sa situation de fille-mère et à cet homme dont elle ne voulait pas dévoiler l'identité.

La littérature met en avant l'extrême variabilité de l'effet d'annonce à la famille d'une origine génétique à un tableau d'autisme [63] : ce diagnostic remanie brutalement le roman familial avec une interrogation sur la transmission d'une « tare » qui peut déstabiliser ou réunir le couple parental.

Il faut souligner que dans les cas familiaux de maladie dominante comme la sclérose tubéreuse de Bourneville, un seul des parents est « responsable » de la maladie de l'enfant. Ceci peut avoir de nombreuses conséquences tant du côté de la culpabilité du parent porteur que dans les relations de couple. Le Professeur Munnich [74] souligne que la révélation d'une maladie génétique met les parents dans une situation de souffrance telle qu'ils rejettent inconsciemment sur autrui la responsabilité du mal. Les parents cherchent chacun de leur côté « un coupable qui personnifie le mal pour mieux cerner la violence de la situation ». Ce coupable peut être le généticien mais aussi le conjoint transmetteur. Ainsi, cette situation nécessite que généticien et psychologue se retrouvent autour de la question des origines.

Dans la prise en charge des enfants, dans ce genre de situation, nous ne sommes pas dans le « tout génétique » et l'annonce nécessite une prise en charge psychologique parce qu'elle a des répercussions qui sont justement loin des conséquences directes de l'expression du génome.

#### **IX.4. L'épilepsie et les troubles psychiatriques.**

La littérature expose surtout les conséquences des spasmes infantiles sur le développement et l'apparition de troubles autistiques. Peu de publications évoquent le fléchissement du développement après un début plus tardif de l'épilepsie. Dans une étude épidémiologique regroupant une centaine de cas de STB, Hunt et Dennis [57] ont constaté une régression des acquisitions dans deux cas (le premier après des convulsions à l'âge de 15 mois, le second après un début d'épilepsie à l'âge de 6 ans).

Notre cas clinique donne un exemple d'épilepsie à début relativement tardif dans la STB et de ses lourdes conséquences sur le développement. On pourrait même faire l'hypothèse déjà avancé par Hunt et Dennis, qu'il y a une relation entre retard des acquisitions, troubles psychotiques et épilepsie. La reprise des acquisitions après la stabilisation de l'épilepsie est en faveur de cette hypothèse.

Le cas d'Adrien met aussi en évidence la grande variabilité des manifestations épileptiques dans la STB (crises généralisées ou partielles complexes : tremblements, réactions vasoplégiques...). La somnolence constatée avant la chirurgie peut être aussi attribuée aux conséquences post-critiques des crises ou aux traitements médicamenteux. Même l'hétéro-agressivité nous est apparue comme pouvant être d'origine épileptique. Cette éventualité n'a pourtant pas été évoquée dans la littérature.

Nous avons aussi, à plusieurs reprises, pensé qu'il pouvait s'agir d'un effet paradoxal des médicaments : nous avons, dans ce sens, tenté une diminution puis l'arrêt des benzodiazépines sans beaucoup de succès. La carbamazépine a aussi été décrite comme à l'origine d'agressivité et d'agitation mais est apparue comme indispensable pour équilibrer l'épilepsie.

#### **IX.5. L'intérêt de la chirurgie.**

Dans le cas d'Adrien, la chirurgie a permis une reprise des acquisitions. La littérature a déjà fait part de progrès constatés après la chirurgie mais les résultats ne semblaient pas stables dans le temps. En effet, après chirurgie, deux garçons atteints de maladie de



Bourneville, épileptiques et autistes se sont améliorés mais pour l'un d'entre eux, la diminution des signes autistiques (amélioration des scores, meilleure adaptation sociale avec diminution de l'hétéro-agressivité, meilleure utilisation du langage, augmentation du QI) n'a été que provisoire [46].

La résection des tubers peut diminuer l'épilepsie et c'est pour cela qu'une intervention chirurgicale a été pratiquée dans notre exemple. La chirurgie peut aussi être proposée quand les tubers provoquent d'autres complications (compression, hypertension intracranienne). Elle n'est souvent que partielle, étant donné la multiplicité des localisations dans la STB.

Par ailleurs, elle n'est pas sans risque (nous avons souligné l'absence de progrès dans le domaine du langage comme pouvant être secondaire à la résection chirurgicale) et les indications sont à poser avec prudence.

## **IX.6. Qu'apporte la poursuite des soins en psychiatrie ?**

Comme nous l'avons vu, la littérature conseille un suivi psychiatrique pour chaque patient atteint de maladie de Bourneville parce que le risque de troubles psychiatriques ou au moins d'un retentissement psychologique de l'épilepsie est fréquent.

Mais à l'inverse, y a-t-il un intérêt à proposer des soins psychologiques dans le cas d'un syndrome autistique avec une origine génétique ou neurologique ?

Notre cas clinique met en évidence l'amélioration du tableau psychiatrique après la chirurgie. Mais il ne faut pas oublier que les progrès sont apparus après de nombreux mois d'hospitalisation de jour associant une prise en charge psychologique, éducative et un suivi médical quotidien apportant l'installation de repères spatio-temporels. D'autre part, le retard mental, associé à des symptômes autistiques, gagne probablement à être pris en charge par une équipe spécialisée, utilisant à la fois des soins dans une dynamique de groupe et des soins individuels.

On peut aussi extrapoler que les entretiens réguliers avec la mère ont permis une harmonisation et une réflexion autour des projets éducatifs.

Misès [72] disait dans ce sens que les lésions organiques pourraient facilement être considérées comme responsables de troubles psychiatriques s'ils sont envisagés sous l'angle des déficiences intellectuelles. Mais des facteurs multiples, y compris les défenses que l'enfant mobilise et ses choix dans les interactions, interviennent dans la genèse et l'évolution des troubles.

C'est sur ces arguments que Misès soutient dans le cas du handicap organique, l'utilité d'une prise en charge psychologique en coopération avec les mesures éducatives.

De même, Serge Lebovici [65] rappelait que, si la mise en évidence de particularités cognitives a un grand intérêt, ces recherches ne doivent pas réduire l'approche des enfants autistiques, considérés comme handicapés, à la seule rééducation. Pour lui, il n'y pas d'indication de la cure psychanalytique en tant que telle dans ces situations mais « les comportements d'allure ritualisée prennent peu à peu une signification qu'il est utile de pénétrer dans une approche plus globale de la conduite de l'enfant ».

Il souligne ainsi que plusieurs types de prises en charge (l'approche familiale, mesures éducatives et psychothérapeutiques) devraient s'organiser dans une politique cohérente.

## **X. Conclusion.**

La maladie de Bourneville est une maladie génétique au cours de laquelle l'épilepsie, le retard mental, les troubles envahissants du développement et d'autres manifestations psychiatriques sont fréquents. Il est donc indispensable de proposer un suivi psychiatrique systématique chez les patients atteints de sclérose tubéreuse. Inversement, il faut, devant un tableau associant troubles envahissants du développement et épilepsie, penser au diagnostic de maladie de Bourneville et proposer les investigations nécessaires parce que ce diagnostic peut modifier la conduite à tenir.

Le traitement, conseillé par la littérature, dans les spasmes en flexion du nourrisson atteint de maladie de Bourneville est le vigabatrin (Sabril®). La carbamazépine (Tégréto®) et la lamotrigine (Lamictal®) n'ont pas été étudiées dans la sclérose tubéreuse mais elles semblent être les deux molécules les mieux tolérées et peuvent être aussi utilisées dans les autres formes d'épilepsie de la STB. La chirurgie peut être parfois proposée pour l'épilepsie ou bien lors d'autres complications liées aux processus expansifs intracérébraux. Ces modalités thérapeutiques sont d'autant plus intéressantes qu'on a pu remarquer leurs bénéfices sur les troubles psychiatriques.

Malgré l'origine organique des symptômes autistiques, dans ce contexte de maladie génétique, tous les acteurs habituellement mobilisés dans la prise en charge des autistes ont une place dans les soins mis en œuvre pour ces enfants et leur famille.

L'association maladie de Bourneville et trouble autistique permet comme nous l'avons vu, une approche intéressante des troubles envahissants du développement même si les mécanismes physiopathologiques d'intrications de cette maladie génétique et des troubles psychiatriques sont encore inconnus. Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer la fréquence de l'autisme chez les patients souffrant d'une sclérose tubéreuse. La mutation génétique à l'origine de l'atteinte multiviscérale de la STB provoque peut être des anomalies du développement cérébral directement impliquées dans la survenue des symptômes autistiques. L'épilepsie, le retard mental et la présence de lésions cérébrales multiples favorisent peut-être la survenue de troubles autistiques. La dernière hypothèse est la possibilité d'un lien entre les gènes de susceptibilité autistique et les gènes de la STB.

En parallèle, les progrès de la génétique permettront probablement aux parents porteurs de l'anomalie génétique d'éviter la naissance d'un enfant malade avec toutes les remises en questions éthiques suscitées par ce choix.

## XI. Bibliographie.

1. Ajuriaguerra J. Désordres psychiques par atteintes cérébrales connues. *Dans : Manuel de Psychiatrie*. Paris : Masson, 1980 : 609-634.
2. American Psychiatric Association. DSM III - *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. (Version Internationale, Washington DC, 1980). Traduction française par Pichot P, et al. Paris : Masson, 1985.
3. American Psychiatric Association. DSM IV- *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. (Version Internationale, Washington DC, 1995). Traduction française par Guelfi JD, et al. Paris : Masson, 1996.
4. Amy MD. Faire face à l'autisme. Paris : Retz, 1995.
5. Asano E, Chugani DC, Muzik O, Shen C, Juhasz C, Janisse J, et al. Multimodality imaging for improved detection of epileptogenic foci in tuberous sclerosis complex. *Neurology* : 2000 ; 54 (10) : 1976-1984.
6. Baker P, Piven J, Sato Y. Autism and tuberous sclerosis complex : prevalence and clinical features. *Journal of autism and developmental disorders* : 1998 ; 28 (4) : 279-85.
7. Barthélémy C, Lelord G. L'échelle ECA ou échelle d'évaluation des comportements autistiques. *Dans : Les échelles d'évaluation clinique en psychiatrie de l'enfant*. Paris : Expansion Scientifique Française, 1991 : 70-89.
8. Beauchesne H, Broussaud G. L'épilepsie chez l'enfant. *Dans : Lebovici S, Soulé M, Diatkine R. Nouveau traité de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. Paris : Quadrige/PUF, 1999 : 733-755.
9. Bolton PF, Griffiths PD. Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet* : 1997 ; 349 : 392-5.
10. Bonduelle M. L'histoire de la sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales ou l'enfant trouvé de Bourneville. *Dans : Poirier J, Signoret JL. De Bourneville à la sclérose tubéreuse*. Paris : Médecine-Sciences, Flammarion, 1991 : 129-137.
11. Bouchard R, Lorilloux J. Crise convulsive de l'enfant et psychologie. *La Revue du Praticien*. 1975 ; 25 (47) : 3633-3647.
12. Bourneville DM. Contribution à l'étude de l'idiotie I : observation III. *Archives de Neurologie* : 1880 ; 1 : 81-91.

13. Bourneville DM, Brissaud E. Contribution à l'étude de l'idiotie II : observation V. *Archives de Neurologie* : 1880 ; 1 : 397-412.
14. Bourneville DM. Idiotie et épilepsie symptomatique de sclérose tubéreuse ou hypertrophique. *Archives de Neurologie* : 1900 ; 10 : 29-39.
15. Brackley KJ, Farndon PA, Weaver JB, Dow DJ, Chapman S, Kilby MD. Prenatal diagnosis of tuberous sclerosis with intracerebral signs at 14 weeks' gestation. *Prenatal Diagnosis* : 1999 ; 19 : 575-9.
16. Briard ML, Munnich A. Prévenir l'avenir : le diagnostic préimplantatoire. Dans : Frydman R, Flis-Trèves M, Koeppl B. *La procréation médicalement assistée vingt ans après*. Paris : Odile Jacob, 1998 : 87-104.
17. Bursztejn C. De l'autisme de Kanner aux troubles autistiques : évolution des idées et des concepts. Dans : Gerardin-Collet V, Riboni C, et al. *Autisme : Perspectives actuelles*. Paris : L'Harmattan, 2000 : 9-24.
18. Campbell AW, Edin MD. Cerebral sclerosis. Chapter 3 : tuberose sclerosis. *Brain* : 1905 ; 28 : 383-396.
19. Caplan R, Gillberg C. Child psychiatric disorders. Dans : Engel JE, Pendley T, Aicardi J, et al. *Epilepsy : a comprehensive textbook*. Philadelphie : Lippincott-Raven Publishers, 1998 : 2125-2139.
20. Caviness V. Syndromes neurocutanés et autres troubles du développement du système nerveux central. Dans : Wilson J, Braunwald E, Isselbacher K, Petersdorf R, Martin J, Fauci A, et al. *Harrison : Principes de médecine interne*. Paris : Médecine-Sciences, Flammarion, 1993 : 2055-2056.
21. Chapiéski L, Friedman A, Lachar D. Psychological functioning in children and adolescents with Sturge-Weber syndrome. *Journal of Child Neurology* : 2000 ; 15 (10) : 660-665.
22. Cheadle J, Pat Reeve M, Sampson J, Kwiatkowski. Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. *Human Genetics* : 2000 ; 107 : 97-114.
23. Chiron C, Dulac O, Beaumont D, et al. Therapeutic trial of Vigabatrin in refractory infantile spasms. *Journal of Child Neurology* : 1991 ; 6(S2) : 52-59.
24. Chiron C, Dulac O, Pinton F, Nuttin C, Syrota A. Etude par l'imagerie fonctionnelle du développement cérébral chez l'enfant normal et pathologique. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* : 1997 ; 45 (1-2) : 23-30.

25. Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française (96<sup>e</sup> session; juin 2000 ; Paris). *L'autisme de l'enfant. Nouvelles approches pédopsychiatriques*. Lenoir P, Bodier C. Paris : Médias Flashes, 2000.
26. Crawford DC, Garrett C, Tynan M. Cardiac rhabdomyomata as a marker for the antenatal detection of tuberous sclerosis. *Journal of Medical Genetics* : 1983 ; 20 : 303-312.
27. Critchley M, Earl CJ. Tuberous sclerosis and allied conditions. *Brain* : 1932 ; 55 : 311-346.
28. Curatolo P, Cusmai R, Cortesi F, Chiron C, Jambaqué I, Dulac O. Neurological and psychiatric aspects of tuberous sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* : 1991 ; 615 : 8-16.
29. David D, Tournaire M, Soulé M. Diagnostic prénatal et ses conséquences psychologiques. *Dans* : Lebovici S, Soulé M, Diatkine R. *Nouveau traité de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. Paris : Quadrige/PUF, 1999 : 1869-1880.
30. Deykin EY, MacMahon B. The incidence of seizures among children with autistic symptoms. *American Journal of Psychiatry* : 1979 ; 136 : 1310-1312.
31. Duché DJ. La prise en charge des idiots. *Dans* : *Histoire de la psychiatrie de l'enfant*. Paris : PUF fondamental, 1990 : 87-148.
32. Dulac O. Angiomasose de Sturge-Weber. Autres neuro-ectodermoses. *Dans* : Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G. *Neurologie Pédiatrique*. Paris : Médecine-Sciences-Flammarion, 1990 : 59-62.
33. Dulac O, Jambaqué I, Cusmai R, Chiron C. La maladie de Bourneville : clinique et imagerie en 1990. *Dans* : Poirier J, Signoret JL. *De Bourneville à la sclérose tubéreuse*. Paris : Médecine-Sciences, Flammarion, 1991 : 145-151.
34. Dulac O. Infantile spasm and West syndrome. *Dans* : Engel JE, Pendley T, Aicardi J, et al. *Epilepsy : a comprehensive textbook*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998 : 2270-2283.
35. Eliacheff C. Comment leur dire, établissement de la filiation, quelles vérités, quels secrets. *Dans* : Frydman R, Flis-Trèves M, et al. *L'annonce faite à Marie, Sarah, Agar et les autres*. Paris, Odile Jacob, 2000 : 89-100.
36. Esquirol E. De l'idiotie. *Dans* : *Des maladies mentales* t.II. Paris : Baillières, 1838 : 76-77.

37. European Chromosome 16 Tuberculosis Sclerosis Consortium 1993. identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* : 1993 ; 75 : 1305-1315.
38. Fombonne E. Etudes épidémiologiques sur l'autisme infantile. Dans : Lebovici S, Soulé M, Diatkine R. *Nouveau traité de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. Paris, Quadrige/PUF, 1999 : 1171-1185.
39. Fombonne E. The epidemiology of autism : a review. *Psychological Medicine* : 1999 ; 29 : 769-786.
40. Fryer AE, Connor JM, Povey S, Yates JR, Chalmers A, Fraser I, et al. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet* : 1987 ; 1 : 659-661.
41. Gateaux-Mennecier J. *Bourneville et l'enfance aliénée : l'humanisation du déficit mental au XIXe siècle*. Paris, Centurion : 1991.
42. Gillberg C, Forsell C. Childhood psychosis and neurofibromatosis : more than coincidence. *Journal of autism and developmental disorders* : 1984 ; 14 : 1-8.
43. Gillberg C, Steffenburg S. Outcome and prognostic factors in infantile autism and similar conditions : a population-based study of 46 cases followed through puberty. *Journal of Autism and developmental disorders* : 1987 ; 17 : 273-287.
44. Gillberg C. The treatment of epilepsy in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* : 1991 ; 21 (1) : 61-76.
45. Gillberg IC, Gillberg C, Ahlsen G. Autistic behavior and attention deficits in tuberous sclerosis : a population study. *Developmental Medicine and Child Neurology* : 1994 ; 36 : 50-6.
46. Gillberg C, Uvebrant P, Carlsson G, Hedström A, Silfvenius H. Autism and epilepsy (and tuberous sclerosis?) in two pre-adolescent boys : neuropsychiatric aspects before and after epilepsy surgery. *Journal of Intellectual Disability Research* : 1996 ; 40 (1) : 75-81.
47. Guedeney C, Kipman D. Contribution psychiatrique et psychanalytique à l'étude des premières manifestations de l'épilepsie essentielle chez l'enfant. Dans : Bouchard R., Lorilloux J, Guedeney C, Kipman D: *L'épilepsie essentielle de l'enfant*. Vendôme : PUF psychiatrie de l'enfant, 1975.
48. Golse B, Haag G, Bullinger A. Autisme, psychanalyse et cognition : trois exemples de convergence. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* : 2000 ; 48 : 427-431.

49. Gomez MR. History. *Dans : Tuberos Sclerosis*. New York : Raven Press, 1988 : 1-8.
50. Gomez MR. Criteria for diagnosis. *Dans : Tuberos Sclerosis*. New York : Raven Press, 1988 : 9-19.
51. Gutierrez GC, Smalley S, Tanguay PE. Autism in tuberous sclerosis complex. *Journal of Autism and Developmental Disorders* : 1998 ; 28 (2) : 97-103.
52. Haas HL, Bourgeois BFD. Anticonvulsivants. *Dans : Schorderet M : Pharmacologie . Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. Paris ; Editions Frison-Roche : 435-444.
53. Hassoun J, Gambarelli D, Figaremme-Branger D. Neuropathologie de la sclérose tubéreuse de Bourneville. *Dans : Poirier J. Signoret JL. De Bourneville à la sclérose tubéreuse*. Paris, Médecine-Sciences, Flammarion, 1991 : 139-143.
54. Hochmann J. Modèles de la maladie et modèles du handicap. *Psychiatrie de l'enfant* : 1992 ; 35 (2) : 555-574.
55. Hochmann J. L'autisme en changement. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* : 2000 ; 48 : 367-374.
56. Holmes GL, Vigevano F. Infantile spasms. Infantile spasm and West syndrome. *Dans : Engel JE, Pendley T, Aicardi J, et al. Epilepsy : a comprehensive textbook*. Philidelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998 : 627-642.
57. Hunt A, Dennis J. Psychiatric disorder among children with tuberous sclerosis. *Developmental Medicine and Child Neurology* : 1987 ; 29 : 190-8.
58. Hunt A. Development, behavior and seizures in 300 cases of tuberous sclerosis. *Journal of Intellectual Disability Research* : 1993 ; 37 : 41-51.
59. Hunt A, Shepherd C. A prevalence study of autism in tuberous sclerosis. *Journal of Autism and Developmental Disorders* : 1993 ; 23 (2) : 323-339.
60. Jambaqué I, Cusmai R, Curatolo P, Cortesi F, Perrot C, Dulac O. Neuropsychological aspects of tuberous sclerosis in relation to epilepsy and MRI findings. *Developmental Medicine and Child Neurology* : 1991 ; 33 : 698-705.
61. Jambaqué I, Chiron C, Dumas C, Mumford J, Dulac O. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients. *Epilepsy Research* : 2000 ; 38 : 151-160.
62. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *The Nervous Child* : 1943 ; 2 : 217-250.



63. Lapuyade S, Assouline M, Bied-Charreton S. Autisme et psychoses infantiles à l'adolescence : dépistage de maladies génétiques. *Psychiatrie Française* : 2000 ; 2 : 105-118.
64. Lawlor BA, Maurer RG. Tuberos sclerosis and the autistic syndrome. *British Journal of Psychiatry* : 1987 ; 150 : 396-397.
65. Lebovici S. Aspects cognitifs et pratique clinique. *Dans* : Grémy F, Tomkiewicz S, Ferrari P, Lelord G. *Autisme infantile*. Paris : Editions INSERM, 1987 : 203-210.
66. Leboyer M, Roubertoux P. Génétique et autisme infantile. *Dans* : Grémy F, Tomkiewicz S, Ferrari P, Lelord G. *Autisme infantile*. Paris : Editions INSERM, 1987 : 145-148.
67. Leroux-Hugon V. La laïcisation des hôpitaux de Paris et la création des écoles d'infirmières. *Dans* : Poirier J, Signoret JL. *De Bourneville à la sclérose tubéreuse*. Paris : Médecine-Sciences-Flammarion, 1991 : 73-81.
68. Livet MO. Neuro-ectodermoses : Sclérose tubéreuse de Bourneville. *Dans* : Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G. *Neurologie pédiatrique*. Paris : Médecine-Sciences-Flammarion, 1990 : 50-54.
69. Mazet Ph, Houzel D. Les troubles psychiques de l'épilepsie. *Dans* : *Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. Paris, Maloine, 1996 : 385-392.
70. McGuire AM, Duncan JS, Trimble MR. Effects of Vigabatrin on cognitive function and mood when used as add-on therapy in patients with intractable epilepsy. *Epilepsia* : 1992 ; 33(1) : 128-134.
71. Michels V. Genetics. *Dans* : Gomez MR : *Tuberous Sclerosis*. New York : Raven Press, 1988 : 217-231.
72. Misès R, Rojas-Urrego A. Psychose, handicap mental, handicap moteur. *Psychiatrie de l'enfant* : 1992 ; 35 (2) : 575-597.
73. Mouren Simeoni MC, et al. *La psychopharmacologie chez l'enfant*. Paris : Nodules-PUF, 1991.
74. Munnich A. *La rage d'espérer : la génétique au quotidien*. Paris : Plon , 1999.
75. Munnich A. Des maladies pas comme les autres. L'annonce d'une maladie génétiquement transmissible. *Dans* : Frydman R, Flis-Trèves M, et al. *L'annonce faite à Marie, Sarah, Agar et les autres*. Paris : Odile Jacob, 2000 : 89-100.
76. Munnich A. Présentations autistiques des maladies génétiques. *Dans* : Gayada M, Lebovici S : *Les causes de l'autisme et leurs traitements*. Paris: L'Harmattan, 2000 : 29-36.

77. Niida Y, Lawrence-Smith N, Banwell A, Hammer E, Lewis J, Beauchamp RL, et al. Analysis of both TSC1 and TSC2 for germline mutations in 126 unrelated patients with tuberous sclerosis. *Human Mutation*, 1999 ; 14 : 412-22.
78. Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* : 1991 ; 615 : 125-7.
79. Pascual-Castroviejo I, Roche C, Marinez-Bermejo A, Arcas J, Lopez-Martin V, et al. Hypomelanosis of Ito. A study of 76 infantile cases. *Brain & development* : 1998 ; 20 : 36-43.
80. Perrot A, Lenoir P, Barthelemy C, Le Louarn P, Moraine C, Sauvage D. Les facteurs médicaux et génétiques de l'autisme. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* : 1990 ; 38 (1-2) : 55-63.
81. Perrotte F, Mirlesse V, De Vigan C, Kieffer F, Meunier E, Daffos F. Interruption médicale de grossesse pour anomalie fœtale. Le point de vue des patientes. *Journal de Gynécologie Obstétrique et de Biologie de la Reproduction* : 2000 ; 29 : 185-191.
82. Pinsard N. Epilepsie de l'enfant et de l'adolescent. Dans : Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G. *Neurologie pédiatrique*. Paris : Médecine-Sciences-Flammarion, 1990 : 196-214.
83. Ponsot G. Neuro-ectodermoses : Neurofibromatose. Dans : Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G. *Neurologie pédiatrique*. Paris : Médecine-Sciences-Flammarion, 1990 : 54-59.
84. Postel J, Quétel C. Naissance de la psychiatrie infantile. Dans : *Nouvelle histoire de la psychiatrie*. Paris : Dunod, 1994 : 387-405.
85. Povey S, Burley MW, Attwood J, et al. Two loci for tuberous sclerosis : one on 9q34 and one on 16p13. *Annals of Human Genetics* : 1994 ; 58 (2) : 107-27.
86. Pringle. A case of congenital adenoma sebaceum. *British Journal of Dermatology* : 1890 ; 2 : 1-8.
87. Reich M, Lenoir P, Malvy J, Perrot A, Sauvage D. Sclérose tubéreuse de Bourneville et autisme. *Archives Pédiatriques* : 1997 ; 4 : 170-5.
88. Riikonen R, Amnell G. Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms. *Developmental medicine and child neurology* : 1981 ; 23 : 747-760.
89. Roach ES, Dimario FJ, Kandt RS, Northrup H. Tuberous sclerosis consensus conference : recommendations for diagnostic evaluation. *Journal of Child Neurology* : 1999 ; 14 : 401-407.

90. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference : revised clinical diagnostic criteria. *Journal of Child Neurology* : 1998 ; 13 (12) : 624-628.
91. Rosenberg M. Les troubles autistiques du contact affectif : traduction de l'article de L. Kanner Autistic disturbances of affective contact. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* : 1990 ; 38 (1-2) : 65-84.
92. Rutter M, Greenfield D, Lockyer L. A five to fifteen-years follow-up study of infantile psychosis. *British Journal of Psychology* : 1967 ; 113: 1183-1199.
93. Salbreux R. Données épidémiologiques et statistiques sur l'autisme. *Dans* : Gayada M, Lebovici S : *Les causes de l'autisme et leurs traitements*. Paris : L'Harmattan, 2000 : 29-36.
94. Sanson M. Neuro-oncologie génétique. *Dans* : Bogousslavsky J, Léger JM, Mas JL. *Neurogénétique : affections hérédo-dégénératives*. Rueil-Malmaison : Doin, 1999 : 157-167.
95. Signoret JL, Ricou P, Poirier J. Bourneville (1840-1909) repères chronologiques. *Dans* : Poirier J, Signoret JL. *De Bourneville à la sclérose tubéreuse*. Paris, Médecine-Sciences-Flammarion, 1991 : 3-7.
96. Simonoff E. Genetic concealing in autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* : 1998 ; 28 (5) 447-456.
97. Sirol F. Le diagnostic anténatal, un nouvel indice prédictif de dépression maternelle. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* : 1999 ; 47, 17-21.
98. Sirol F. Malaise dans la compassion : l'accompagnement psychologique du diagnostic prénatal, de l'annonce à la décision. *Gynécologie, Obstétrique et Fertilité* : 2000 ; 28 : 291-301.
99. Smalley SL. Autism and tuberous sclerosis. *Journal of Autism and Developmental Disorders* : 1998 ; 28 (5) : 407-14.
100. Smith M, Smalley SL, Cantor R, Pandolfo M, Gomez MR, et al. Mapping of a gene determining tuberous sclerosis to human chromosome 11q14 – 11q23. *Genomics* : 1990 ; 6 : 105-114.
101. Sybony D. Qu'est-ce que sait l'annonce ? *Dans* : Frydman R, Flis-Trèves M, et al. *L'annonce faite à Marie, Sarah, Agar et les autres*. Paris : Odile Jacob, 2000 : 89-100.
102. Taft LT, Cohen HJ. Hypsarythmia and infantile autism : a clinical report. *Journal of Autism, Childhood ans Schizophrenia* : 1971 ; 1 : 327-336.

103. Tisseron S. Le senti, le vu et le dit dans la situation d'examen médical. *Dans* : Frydman R, Flis-Trèves M, et al. *L'annonce faite à Marie, Sarah, Agar et les autres*. Paris : Odile Jacob, 2000 : 101-113.
104. Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive function : a review of the litterature. *Epilepsia* : 1987 ; 28 (S 3) S37-S45.
105. Trimble MR, Cull C. Children of school age : the influence of antiepileptic drugs on behavior and intellect. *Epilepsia* : 1988 ; 29 (S3) : S15-S19.
106. Uvebant P, Bauziène R. Intractable epilepsy in children. The efficacy of Lamotrigine treatment, including non-seizure-related benefits. *Neuropdiatrics* : 1994 ; 25 : 284-9.
107. Van Der Hoeve J. Les phacomatoses de Bourneville, de Recklinghausen et de Von Hippel Lindau. *Le Journal Belge de Neurologie et de Psychiatrie* : 1933 ; 33 : 752-762.
108. Werner H, Mirlesse V, Jacquemard F, Sonigo P, Delezoide AL Gonzales M et al. Prenatal diagnosis of tuberous sclerosis. Use of magnetic resonance imaging and its implications for prognosis. *Prenatal Diagnosis* : 1994 ; 14 : 1151-54.
109. Wiedderholt WC, Gomez MR, Kurland LT. Incidence and prevalence of tuberous sclerosis in Rochester Minnesota 1950 through 1982. *Neurology* : 1985 ; 35 : 600-603.
110. Yamamoto N, Yatanabe K, Negoro T et al. Long term prognosis of tuberous sclerosis. *Brain and Development* : 1987 ; 9 : 292-295.
111. Zakian A, Lenoir P, Sauvage D. Autisme : les débuts d'une explication pathogénique. *La Revue du Praticien – Médecine Générale* : 1999 ; 13 (458) : 773-775.