

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS - SETIF 1
FACULTÉ DE Médecine
DÉPARTEMENT DE MÉDECINE

THESE

**Présentée pour l'Obtention du Diplôme de Doctorat en
Sciences Médicales en Pédiopsychiatrie**

Par

BOUDELLIOU Djamila

EP : BENYEZZA

THÈME

*Étude de la comorbidité : Trouble du Spectre Autistique et Epilepsie,
à propos d'une enquête prospective à l'EHS Ain Abessa, Sétif.*

Soutenue le : 28/06/2025 devant le Jury:

LAOUAMRI Slimane	Professeur	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Président
MESSAOUDI Abdelkrim	Professeur	Faculté de médecine d'Alger	Directeur de thèse
ZOBIRI Hassene	Professeur	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Membre de jury
BEKKOU Seddik	Professeur	Faculté de médecine de Blida	Membre de jury
SADOUKI Yamina	M.C. A	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Membre de jury

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2024-2025

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS - SETIF 1
FACULTÉ DE Médecine
DÉPARTEMENT DE MÉDECINE

THESE

**Présentée pour l'Obtention du Diplôme de Doctorat en
Sciences Médicales en Pédiopsychiatrie**

Par

BOUDELLIOU Djamila

EP : BENYEZZA

THÈME

*Étude de la comorbidité : Trouble du Spectre Autistique et Epilepsie,
à propos d'une enquête prospective à l'EHS Ain Abessa, Sétif.*

Soutenue le : 28/06/2025 devant le Jury:

LAOUAMRI Slimane	Professeur	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Président
MESSAOUDI Abdelkrim	Professeur	Faculté de médecine d'Alger	Directeur de thèse
ZOBIRI Hassene	Professeur	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Membre de jury
BEKKOU Seddik	Professeur	Faculté de médecine de Blida	Membre de jury
SADOUKI Yamina	M.C. A	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Membre de jury

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2024-2025

Remerciements

Je tiens à exprimer ma **profonde gratitude** envers toutes les personnes qui ont accompagné ce parcours exigeant, contribuant à l'aboutissement de ce travail de thèse.

À Monsieur le Professeur **MESSAOUDI Abdelkrim**, de la faculté de médecine d'Alger, directeur de thèse, je souhaite témoigner ma **reconnaissance infinie** pour votre **soutien inconditionnel** dès les premiers jours de cette aventure scientifique. Votre **guidage éclairé**, votre rigueur intellectuelle et votre disponibilité constante ont été des piliers essentiels à la réalisation de ce projet. Vos conseils avisés, votre réflexion critique et votre vision stratégique ont non seulement orienté mes recherches, mais ont également forgé ma démarche académique. Merci pour votre confiance et votre engagement sans faille.

À Monsieur le Professeur **LAOUAMRI Slimane**, président du jury et Doyen de la Faculté de Médecine de Sétif, je suis profondément reconnaissante pour votre **rôle déterminant** dans l'encadrement de ce travail. Votre expertise, votre recul scientifique et vos retours constructifs ont grandement enrichi cette thèse. Votre double posture de président exigeant et de leader institutionnel a insufflé une dynamique précieuse à ce projet, renforçant son ancrage dans les enjeux actuels de la recherche médicale.

Je remercie chaleureusement les membres du jury pour leur investissement et leurs contributions :

- Monsieur le Professeur **ZOUBIRI Hassene** (Faculté de Médecine de Sétif), pour vos réflexions stimulantes et votre approche méthodologique rigoureuse.
- Monsieur le Professeur **BEKKOU Seddik** (Faculté de Médecine de Blida), pour vos précieuses suggestions et votre regard transversal sur ce travail.
- Madame le Professeur **SADOUKI Yamina** (Faculté de Médecine de Sétif), pour votre accompagnement bienveillant et votre expertise clinique, qui ont permis d'affiner les orientations de cette recherche.

Enfin, un hommage particulier à l'ensemble de la communauté académique des Facultés de Médecine d'Alger et de Sétif, dont l'environnement intellectuel et les ressources ont été indispensables.

Cette réussite est aussi la vôtre : merci d'avoir cru en ce projet, et de m'avoir offert les ailes pour le mener à son terme.

Dédicace

À mes parents,

Pour vos sacrifices silencieux, votre amour inconditionnel,

À mon mari, Benyezza Djamel,

Mon rocher, mon équilibre, ma lumière.

Sans ton soutien indéfectible, tes nuits de patience,

Et ta foi inébranlable en ce rêve, ces pages n'existeraient pas.

« Tu es le souffle qui a porté chaque mot. »

À mes enfants bien-aimés, Djouri, Amir, Amira et Djoud,

Merci d'avoir partagé votre maman avec les livres et les doutes,

Votre rire a été ma meilleure motivation,

Votre tendresse, ma plus grande récompense.

À mes frères, mes sœurs, et ma famille d'adoption,

Pour vos encouragements constants,

Vos « Tu vas y arriver ! » répétés comme une mélodie d'espoir.

Enfin, et surtout,

À mes patients et leurs parents,

À ces visages, ces histoires, ces combats qui ont donné un sens à chaque ligne.

Merci pour votre confiance, votre résilience,

Vous êtes l'âme invisible de ce travail.

Que ces pages contribuent, humblement, à votre bien-être.

TABLE DES MATIÈRES

Titre	Page
I. Introduction	1
Chapitre I. La Comorbidité TSA-Épilepsie : Revue de la Littérature	2
Généralités sur la comorbidité TSA-épilepsie, perspectives internationales et situation algérienne	3
Section 1 : Compréhension actuelle des Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA)	7
1. Définition et Caractéristiques des Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) - Mise à jour DSM-5-TR (2022)	7
2. Prévalence et facteurs de risque	8
2.1. Prévalence mondiale	8
2.2. Prévalence en Algérie	8
2.3. Les facteurs de risque	8
3. Impacts Multidimensionnels des Troubles du Spectre Autistique (TSA) : Défis Individuels, Familiaux et Sociétaux	8
3.1. TSA et vie quotidienne	8
3.2. Stigmatisation et préjugés	9
3.3. Impact socio-économique	9
3.4. Impact psychologique	9
3.5. Impact sur les systèmes de santé	9
4. L'histoire de l'autisme	9
4.1. Les TSA de la stigmatisation à la neurodiversité	9
4.2. L'histoire des comorbidités liées aux TSA	11
5. Caractéristiques cliniques	12
6. Les facteurs étiologiques et les théories explicatives des troubles du spectre autistique : une approche multidimensionnelle	13
6.1. Les théories explicatives de l'autisme	13
6.2. Facteurs étiologiques des TSA (Approche systémique)	15
6.3. Approches innovantes en recherche/thérapie	18
6.4. Au Cœur de la Génétique, les TSA et la médecine personnalisée	18
6.5. L'épigénétique et Trouble du Spectre Autistique (TSA)	19
6.6. La pléiotropie génétique dans les TSA	20
6.7. Les facteurs neurobiologiques des troubles du spectre autistique (TSA)	20
7. Evaluation diagnostic des TSA selon l'approche multidisciplinaire	21
7.1. Principes et conduites pratiques	21
7.2. Les avancées actuelles en matière de diagnostic des troubles du spectre autistique (TSA)	22
7.3. Le diagnostic différentiel	23
7.4. Considérations diagnostiques spécifiques, adulte, fille, sujet âgé	23

Titre	Page
7.5. Formulation et annonce du diagnostic	23
8. Approches de prise en charge des TSA	23
8.1. Principes de prise en charge	24
8.2. Panorama des interventions validées	24
8.3. Synthèse des preuves récentes	24
8.4. Enjeux et limites	25
8.5. La prise en charge des TSA : un accompagnement personnalisé pour les personnes atteintes de TSA et leurs familles	27
9. L'autisme en Algérie	28
9.1. Données épidémiologiques	28
9.2. État des lieux sur l'autisme en Algérie	29
9.2.1. État actuel du diagnostic et de la prise en charge des TSA en Algérie	29
9.2.2. L'autisme et la société Algérienne	30
9.2.3. Plan National de l'Autisme 2020-2024	30
9.2.4. Autisme Algérie	31
9.2.5. Autisme en Algérie : Dispositifs existants	32
9.3. Défis et perspectives futures	32
9.3.1. Diversité culturelle et défis diagnostiques	32
9.3.2. Les TSA en Algérie, Une Réalité Préoccupante Face aux Défis Diagnostiques et Thérapeutiques	32
9.3.3. L'Algérie et les règles de la bonne pratique	33
9.3.4. Perspectives et solutions	33
10. Synthèse : L'autisme en Algérie Vers un avenir plus inclusif	34
Section 2 : Compréhension actuelle et état de connaissance des épilepsies de l'enfant et de l'adolescent	35
1. Généralités	35
2. Définitions et concepts clés	37
2.1. L'épilepsie	37
2.2. Le syndrome épileptique	37
3. Prévalence de l'épilepsie	37
3.1. Prévalence mondiale	37
3.2. Prévalence en Algérie	38
3.3. Les facteurs de risque	38
4. Impact sur les systèmes de santé	38
5. L'évolution historique de l'épilepsie : De la stigmatisation à l'innovation	38
6. Physiopathologie de l'épilepsie	41

Titre	Page
7. La Génétique au Cœur de l'Étiologie de l'Épilepsie : Un Diagnostic Précis pour une Thérapeutique Ciblée	41
7.1. Les différentes formes d'anomalies génétiques	42
7.2. L'impact des anomalies génétiques sur l'épilepsie est multiple	42
7.3. La pléiotropie génétique	42
8. L'Épilepsie et la Réponse Immunitaire	43
9. Dynamique Physiopathologique et Manifestations Cliniques de l'Épilepsie	43
10. Impact Psychosocial	43
11. L'impact de l'épilepsie sur la qualité de vie et les risques graves au-delà des crises	43
12. Santé Mentale et Stigmatisation	44
13. L'Épilepsie : Une Maladie Systémique aux Multiples Facettes	44
14. Classification de l'Épilepsie	45
15. Classification et Description des Étiologies de l'Épilepsie	48
16. Les grands syndromes épileptiques de l'enfant et l'adolescent, hétérogénéité clinique et comorbidités neurodéveloppementale	50
16.1. Les principaux syndromes spécifiques de l'enfant (ILAE 2022)	50
16.2. Les encéphalopathies développementales et épileptiques	50
16.3. Les syndromes spécifiques à l'étiologie	51
17. Diagnostic Positif et Recherche de Comorbidités	52
18. Diagnostic différentiel de l'épilepsie	52
19. Examens Complémentaires et Recherche Étiologique	53
19.1. Explorations électrophysiologiques, radiologiques et biologiques	53
19.2. Évaluation Neuropsychologique	53
20. L'impact Transformateur de l'Intelligence Artificielle et de la biotechnologie sur le Diagnostic et la Gestion de l'Épilepsie	53
21. Prise en Charge de l'Épilepsie de l'enfant et l'adolescent	54
21.1. Spécificité de la prescription des antiépileptiques chez l'enfant	54
21.2. Actualité de la recherche de nouvelles thérapies contre l'épilepsie en développement	55
21.2.1. L'épilepsie pharmacorésistance : des innovations thérapeutiques porteuses d'espoir	55
21.2.2. Thérapies moléculaires et génospécifiques personnalisées : l'épilepsie au centre de la médecine de précision	55
21.3. Médecine de précision : des traitements sur mesure pour chaque patient épileptique	56
21.4. La prise en charge psychiatrique et psychologique	56
21.5. Éducation Thérapeutique et Hygiène de Vie	56
21.6. Accompagnement Médico-Social	56
21.7. Les interventions d'autogestion pour les enfants épileptiques	56
22.8. Les Avancées de l'IA et de la Réalité Virtuelle dans la Prise en Charge de l'Épilepsie	57

Titre	Page
22. L'approche multidisciplinaire centrée sur l'enfant pour la prise en charge de l'épilepsie	57
22.1. Les principaux éléments de cette approche	57
22.2. Les objectifs de cette approche	58
23. Conclusion	58
24. L'épilepsie en Algérie, État des lieux	59
24.1. Données épidémiologiques	59
24.2. L'arsenal thérapeutique de l'épilepsie en Algérie : état des lieux et enjeux	61
24.3. La Ligue Algérienne pour la Prise en Charge de l'Épilepsie	61
25. Synthèse : L'épilepsie pédiatrique : De la stigmatisation à l'approche globale et personnalisée et spécificité du contexte socio-culturel Algérien	61
Section 3 : La comorbidité entre les TSA et l'épilepsie	62
1. La comorbidité entre le TSA et l'épilepsie : une relation complexe, et hétérogène	63
2. Le concept de la comorbidité	64
2.1. Concept général	64
2.2. La Comorbidité dans les troubles psychiatriques de l'enfant et l'adolescent	66
2.3. Comorbidités dans les TSA : de la vision unitaire à l'approche systémique	66
2.4. Comorbidités de l'épilepsie chez l'enfant : du trouble isolé à l'approche développementale et systémique	67
3. État actuel des connaissances sur la cooccurrence TSA-épilepsie	68
3.1. La comorbidité entre troubles du spectre autistique et épilepsie : approches de recherche	69
3.1.1. Données épidémiologiques récentes	70
3.1.1.1 Les études de prévalence	70
3.1.1.1.1. Prévalence de l'épilepsie chez les individus avec TSA	70
3.1.1.1.2. Prévalence du TSA chez les personnes atteintes d'épilepsie	71
3.1.1.1.3. Comorbidité TSA-épilepsie : impact sur la sévérité, le comportement et la qualité de vie selon les études de prévalence	71
3.1.2. Études Cohorte	71
3.1.2.1 Association bidirectionnelle :	72
3.1.2.2. Impact développemental :	72
3.1.2.3. Facteurs de risque	72
3.1.3. Études Cas-Témoins	72
3.1.3.1. Facteurs de risque communs	72
3.1.3.2. Manifestations cliniques	72
3.1.4. Études Longitudinales et Développementales	73
3.1.4.1. L'identification des signaux précoces pour la prédiction du risque de TSA chez les enfants avec épilepsie	73
3.1.4.2. Les fenêtres de vulnérabilité	74

Titre	Page
3.1.5. Analyses Statistiques et Modélisation	74
3.1.5.1. Corrélation et régression	74
3.1.5.2. Analyses factorielles	74
3.1.6. Essais cliniques randomisés (ECR)	75
3.1.7. Études génétiques	76
3.1.8. Études de neuro-imagerie	77
3.1.9. Études électrophysiologiques et biomarqueurs électriques dans la comorbidité TSA-épilepsie	77
3.1.10. Biomarqueurs physiologiques et biochimiques	78
3.1.11. Évaluations cliniques et comportementales	78
3.1.12. Études psychosociales	79
3.1.13. Études expérimentales : modèles animaux	79
3.1.14. Intelligence artificielle (IA)	79
3.1.15. Approches multi-omiques	79
3.1.16. Méta-analyses	80
3.2. Synthèse des résultats de recherches	80
A. Facteurs de risque associé à la comorbidité TSA-Épilepsie	80
B. Les endophénotypes : la clé de la comorbidité TSA-épilepsie	82
B.1. Anomalies électrophysiologiques	83
B.2. Anomalies du cortex cérébral	83
B.3. Dysrégulation neurochimique	83
B.4. Biomarqueurs physiologiques	83
B.5. Les marqueurs génétiques	83
B.6. Les endophénotypes cognitives et comportementales	84
C. Mécanismes physiopathologiques Communs	84
C.1. Facteurs génétiques et comorbidité TSA-épilepsie	85
C.1.1. Rôle des facteurs génétiques	85
C.1.2. Implications diagnostiques et thérapeutiques	85
C.1.3. Classification des anomalies génétiques	85
C.1.4. La pléiotropie génétique	87
C.1.5. Facteurs génétiques, hétérogénéité du TSA et épilepsie, et identification de sous-groupes	88
C.2. Les Anomalies Neurobiologiques Liées à la Comorbidité TSA-Épilepsie	90
C.2.2 Dysrégulations Neurodéveloppementales	90
C.2.2.1. Altération de la Synaptogenèse	90
C.2.2.2. Déséquilibre Excitation/Inhibition (E/I)	90

Titre	Page
C.2.2.3. Perturbation de la Migration Neuronale	90
C.2.3. Perturbations des Réseaux Neuronaux	90
C.2.3.1. Surconnectivité Locale et Sous-Connectivité à Longue Distance	90
C.2.3.2. Anomalies des Circuits Limbiques et Temporaux	91
C.2.3.3. Impact de l'Hyperexcitabilité Neuronale	91
C.3. Hétérogénéité des TSA et biomarqueurs EEG : une approche personnalisée	91
C.3.1. Défis et complexité de l'interprétation de l'EEG dans les TSA	91
C.3.2. Biomarqueurs EEG prometteurs pour le diagnostic et la classification	91
C.3.2.1. Décharges épileptiformes intercritiques	91
C.3.2.2. Modèles de connectivité EEG	92
C.3.2.3. Analyse non linéaire	92
C.3.2.4. Puissance/cohérence des sous-bandes EEG	92
C.3.2.5. Vers une approche personnalisée de la prise en charge des TSA	92
C.3.2.6. Modèles EEG, expression clinique et identification de sous-groupes dans les TSA	94
C.3.2.6.1. Corrélations entre les modèles EEG et l'expression clinique	94
C.3.2.6.2. Défis et perspectives	95
C.4. Autres Mécanismes Biologiques Partagés	95
C.4.1. Dysfonction Mitochondriale et Stress Oxydatif	96
C.4.2. Neuroinflammation	96
C.4.3. L'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE)	96
C.4.4. Interaction Gène-Environnement	96
C.4.5. Le dysfonctionnement immunitaire	96
C.4.6. Le microbiote intestinal	96
D. Implications Cliniques et Thérapeutiques de la Comorbidité TSA-Épilepsie	99
D.1. Implications Cliniques	99
D.1.1. Impact sur les Domaines Cliniques Principaux	99
D.1.1.1. Communication Sociale et Interactions	99
D.1.1.2. Comportements Restreints et Répétitifs	99
D.1.1.3. Cognition Sociale	99
D.1.1.4. Régulation Sensorielle et Émotionnelle	100
D.1.1.5. Fonctionnement Adaptatif	100
D.1.1.6. Conséquences sur la Qualité de Vie	100
D.1.2. Approches Diagnostiques	101
D.1.3. Approche Multidimensionnelle	101
D.1.3.1. Le dépistage systématique (...) est crucial (...)	101

Titre	Page
D.1.3.2. Repérage des Biomarqueurs	101
D.1.3.3. Intelligence Artificielle et Modèles Prédicatifs	102
D.2. Implications Thérapeutiques	102
D.2.1. La place des méthodes thérapeutiques ciblées (...)	102
D.2.2. L'approche personnalisée et amélioration de la qualité de vie	102
D.2.3. Approche thérapeutiques actuelles	103
D.2.3.1. Principe : Thérapies combinées	103
D.2.3.2. Stratégies thérapeutiques personnalisées	103
D.2.3.2.1. Stimulation vagale ou (...) neuronale	103
D.2.3.2.1. Approches pharmacologiques innovantes	104
D.2.3.2.2. Interventions psychoéducatives	104
D.2.3.3. Impact des Antiépileptiques sur les Symptômes Autistiques	104
D.2.3.4. Défis Posés par les Antipsychotiques et les antiépileptiques	105
D.2.3.5. Facteurs Influençant l'Efficacité des Traitements	106
D.2.3.5.1. Âge et Type de Crises	106
D.2.3.5.2. Variabilité des Effets Secondaires	106
D.2.3.6. Surveillance Continue	106
D.2.3.7. La résistance aux antiépileptiques	106
D.2.3.7.1. Mécanismes de résistance aux médicaments	107
D.2.3.7.2. Impact sur les patients	107
D.2.3.8. Gestion des Comorbidités	107
D.2.3.9. Impact Psychosocial et Besoins Spécifiques	107
D.2.3.10. Transition à l'Âge Adulte	107
D.2.3.11. Environnement Adapté	108
E. Importance du diagnostic précoce et de la prise en charge personnalisée dans l'amélioration du pronostic de la comorbidité TSA et épilepsie	108
F. Lacunes dans la recherche mondiale et perspectives sur TSA et l'épilepsie	108
G. L'état actuelle de la recherche en Algérie	109
H. Résumé intégratif dans un contexte global et algérien	110
Chapitre 2. Problématique	112
1. Problématique générale	113
1.1. Contexte et justification	113
1.2. Importance de l'étude : Un impératif scientifique et éthique pour une médecine équitable	113
2. Questions de recherche	114

Titre	Page
3. Objectifs de recherche	115
3.1. Objectif principal	115
3.2. Objectifs secondaires	115
4. Les hypothèses de l'étude	115
II. Méthode	118
1. Conception de l'Étude	119
1.1. Type d'Étude	119
1.2. Population	119
1.2.1. Description	119
1.2.2. Méthode d'Échantillonnage	119
1.2.3. Taille de l'échantillon	120
1.2.4. Définitions	120
1.2.4.1. Définition des Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA)	120
1.2.4.2. Définition de l'épilepsie	120
1.2.4.3. Définition de la comorbidité TSA et épilepsie	120
1.3. Critères de Jugement	121
1.3.1. Prévalence de la comorbidité	121
1.3.2. Caractéristiques socio-démographiques	121
1.3.3. Caractéristiques cliniques	121
1.3.4. Qualité de vie et fonctionnement adaptatif	121
1.3.5. Traitement antiépileptique	121
1.3.6. Justification des critères de jugement	122
1.4. Critères de Sélection des Participants	122
1.4.1. Critères d'Inclusion	122
1.4.2. Critères d'Exclusion	123
1.5. Contexte	123
1.5.1. Localisation	123
1.5.2. Calendrier détaillé de l'étude	124
1.5.2.1. Dates de la Collecte de Données	123
1.5.2.2. Considérations Éthiques	124
1.6. Collecte des Données	124
1.6.1. Sources de données	124
1.6.2. Moyen de collecte des données	124
1.6.3. Les moyens d'évaluation	126
1.6.3.1. Évaluation diagnostique des TSA	126

Titre	Page
1.6.3.1.1. Diagnostic du TSA	126
1.6.3.1.2. Évaluation des capacités	127
1.6.3.1.2.1. Capacités intellectuelles	127
1.6.3.1.2.2. Capacités adaptatives (Vineland-II)	128
1.6.3.1.2.3. Retard de langage	129
1.6.3.1.2.4. TDAH comorbide	129
1.6.3.1.2.5. Troubles psychiatriques associés	129
1.6.3.1.2.6. Qualité de vie (PedsQL)	129
1.6.3.1.2.7. Troubles du comportement et dysrégulation émotionnelle	130
1.6.3.1.2.8. Régression du développement	131
1.6.3.1.2.9. Développement psychomoteur	131
1.6.3.1.2.10. Croissance staturopondérale	131
1.6.3.2. Diagnostic de l'épilepsie	132
1.6.3.3. Catégorisation par âge	132
1.6.3.4. Évaluation du niveau socio-économique	133
1.6.3.5. Téléconsultation	133
1.6.4. Protocole de collecte de données	133
1.6.4.1. Pré-enquête et test de faisabilité	133
1.6.4.2. Recueil des Données	133
1.6.4.3. Codage des Données	134
1.6.4.4. Gestion des Données	134
1.7. Analyse et Validation	134
1.7.1. Division et codage des Variables	135
1.7.1.1. Variables Quantitatives	135
1.7.1.2. Variables Qualitatives	136
1.7.2. Codage des Données	136
1.7.2.1. Codage des Variables Quantitatives	136
1.7.2.2. Codage des Variables Qualitatives	136
1.7.3. Analyse des Variables	138
III. Résultats	140
• Étape 1 et 2 : Description des caractéristiques de l'échantillon et Analyse Intégrative des Variables	141
• Partie 1 : Profil démographique et contexte socio-économique	142
1. Présentation des résultats	142
1.1. Répartition des patients selon l'âge	142

Titre	Page
1.2. Répartition des patients avec TSA seul et TSA et épilepsie selon le sexe	144
1.3. Répartition de patients avec TSA seul et TSA et épilepsie selon l'âge et le sexe	146
1.4. Répartition des patients selon le poids, la taille, l'IMC et le type de maladie (TSA seul et TSA plus épilepsie)	147
1.5. Association entre le type de maladie et la consanguinité chez les patients atteints de TSA et de TSA avec épilepsie	151
1.6. Association entre le type de maladie (Autisme seul et Autisme avec Épilepsie) et le Lieu de Résidence (Rural / Urbain)	152
1.7. Association entre le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie) et le Niveau Socioéconomique des Familles	154
1.8. Association entre le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie) et le Niveau d'Instruction des Parents	156
1.9. Répartition de l'intégration Scolaire selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie)	159
1.10. Répartition des Modalités d'Intégration Scolaire selon le Type de Maladie (TSA seul TSA avec Épilepsie)	161
1.11. Association type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie) et périmètre crânien	163
1.12. Synthèse de la partie 1	165
2. Analyse de la significativité statistique et la pertinence clinique des résultats : moyennes, écarts-types et ampleur des effets (Cohen's d) et test de Student	166
Partie 2 : Profil clinique de la population d'étude	169
1. Profil clinique des TSA dans l'étude	169
1.1. Répartition des enfants avec TSA seul et TSA et épilepsie selon le motif de consultation	169
1.2. Répartition des patients selon l'âge au diagnostic du TSA	171
1.3. Répartition de la Sévérité des TSA par âge et sexe	174
1.4. Influence de l'âge au diagnostic de TSA sur sa sévérité	179
1.5. Influence du sexe sur la sévérité du diagnostic du TSA	181
1.6. Répartition de la Déficience Intellectuelle (DI) selon l'âge et le sexe (6-12 ans et 13-17 ans)	184
1.7. Répartition du Retard Global du Développement (RGD) selon l'Âge et le Sexe (2-5 ans)	188
1.8. Répartition de la Déficience Intellectuelle et le retard global de développement selon le degré de sévérité et association avec la sévérité du TSA	190
1.9. Synthèse du profil clinique des TSA	194
2. Profil clinique de l'épilepsie dans l'étude	195
2.1. Présentation des résultats	195
2.1.1. Association entre la catégorie d'âge et les antécédents d'épilepsie familiale	195
2.1.2. Répartition de l'âge de la Première Crise selon la Catégorie d'Âge Actuelle	196
2.1.3. Répartition de la fréquence des crises selon l'âge et le sexe	198
2.1.4. Association entre l'Âge de la Première Crise et la Fréquence des Crises	201
2.1.5. Répartition des types d'épilepsie par âge et sexe	203
2.1.6. Répartition de la sévérité des TSA par type de syndromes épileptique	204

Titre	Page
2.1.7. Association entre le Type d'Épilepsie et la Fréquence des Crises	207
2.1.8. Association entre l'Âge de la Première Crise et le Type d'Épilepsie	209
2.1.9. Répartition selon le type d'épilepsie de la sévérité de la déficience intellectuelle et le retard global de développement	211
2.2. Synthèse : Profil clinique de l'épilepsie dans l'étude	215
3. Synthèse : Profil clinique des TSA et de l'épilepsie de l'enfant et de l'adolescent dans l'étude, Tendances Clés et Implications Cliniques	216
Partie 3. Profil clinique de la comorbidité TSA et épilepsie dans l'étude	217
1. Association entre l'âge de la première crise et l'âge au diagnostic de TSA	217
2. Le Développement Staturo-Pondéral et Présence ou non d'un Retard chez les enfants avec TSA seuls TSA avec épilepsie	219
3. Répartition des Facteurs de Risque Néonataux Spécifiques selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)	221
4. Répartition du Retard du Développement Psychomoteur selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)	223
5. Répartition de la Déficience Intellectuelle selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)	225
6. Répartition du Retard Global de Développement (RGD) selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)	227
7. Association entre la Déficience Intellectuelle (DI) et la Sévérité de l'Épilepsie	229
8. Association entre le Retard Global de Développement (RGD) et la Sévérité de l'Épilepsie	231
9. Répartition des Retards de Langage chez les Patients TSA, avec ou sans Épilepsie (N=129)	233
10. Répartition des types de Retards de Langage chez les Patients TSA, avec ou sans Épilepsie (N = 129)	235
11. Répartition de la Régression du Développement chez les Patients TSA, avec ou sans Épilepsie (N=129)	237
12. Sévérité des TSA dans la Comorbidité TSA et Épilepsie avec Régression du Développement	239
13. Association entre les Comorbidités Psychiatriques et la Présence d'Épilepsie chez les Patients TSA	241
14. Répartition des Comorbidités Psychiatriques par Tranche d'Âge et Sexe chez les Patients TSA avec Épilepsie (N = 58 participants)	243
15. Association entre la Présence de TDAH et le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie)	245
16. Association entre les types de syndromes épileptiques et les comorbidités psychiatriques (N = 58)	248
17. Caractéristiques des EEG selon le type de maladie	250
18. Association entre l'EEG pathologique et la sévérité des TSA	252
19. Association entre l'EEG pathologique et les comorbidités psychiatriques	254
20. Association entre la Sévérité des TSA (CARS) et les Comorbidités Psychiatriques	256
21. Association entre la fréquence des crises d'épilepsie et les comorbidités psychiatriques	258
22. Synthèse : Profil Clinique de la Comorbidité TSA et Épilepsie	260
Partie 4 : Les investigations complémentaires et les interventions thérapeutiques	262
1. Répartition des Caractéristiques EEG chez les Patients avec Autisme et Autisme associé à l'Épilepsie	262

Titre	Page
2. Répartition des Résultats d'EEG selon le Type de Maladie	264
3. Répartition des IRM selon le Type de Maladie	266
4. Bilan Métabolique (Aminoacides)	268
5. Bilan Génétique	269
6. Association entre le type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie) et Prise de médicaments psychotropes	270
7. Association entre la Prise de Psychotropes et les Comorbidités Psychiatriques chez les Patients TSA (N = 129)	272
8. Association entre le type de maladie, la prise de psychotropes et le type de psychotrope prescrit	275
9. Association entre la prise de psychotropes et la sévérité des TSA	278
10. Association entre la Prise de Psychotropes et les Comorbidités Psychiatriques	279
11. Caractéristiques des traitements antiépileptiques selon l'âge	283
12. Efficacité du traitement antiépileptique par âge	286
13. Efficacité du traitement antiépileptique par sexe (N = 58 patients TSA + épilepsie)	288
14. Tolérance au traitement antiépileptique selon les tranches d'âge (N = 58 patients TSA + épilepsie)	290
15. Tolérance au traitement antiépileptique selon le sexe (N = 58 patients TSA + épilepsie)	293
16. Efficacité du traitement antiépileptique par type d'épilepsie	295
17. Synthèses	297
Partie 5 : Les capacités adaptatives et la qualité de vie	299
1. Répartition des niveaux de capacités adaptatives (QCA) selon le type de maladie (Autisme seul et Autisme et épilepsie)	299
2. Scores moyens des domaines du Vineland-II par niveau de QCA	301
3. Association Comorbidité TSA et Épilepsie avec l'Intégration Scolaire	302
4. Analyse de la qualité de vie (PedsQL) selon le groupe clinique (TSA seul et TSA avec épilepsie)	302
5. Synthèse : partie 5. Les capacités adaptatives et la qualité de vie	303
Étape 3 : Prévalence et Profil Clinique de la Comorbidité TSA-Épilepsie dans l'étude	305
1. Prévalence globale	305
1.1. Prévalence selon les Tranches d'Âge	306
1.2. Prévalence selon le Sexe	308
1.3. Prévalence selon la Sévérité du TSA (Échelle CARS)	309
2. Profil Clinique Associé	310
2.1. Troubles du Développement et Comportementaux	310
2.2. La Prévalence Estimée de l'Épilepsie Non Équilibrée et Sévère	313
2.3. Capacités Adaptatives	314
2.4. Sous-titre : Qualité de Vie	314
3. Analyse Contextualisée	314

Titre	Page
3.1. Facteurs de Risque Dominants	314
3.2. Absence de Signal Démographique	316
3.3. Analyse de la Prévalence et du Profil Clinique	316
4. Synthèse de l'étape 3	317
Étape 4 : Étude de Régression Logistique Binaire avec Régularisation LASSO pour l'Analyse de la Comorbidité TSA-Épilepsie et l'Identification des Facteurs Associés	318
1. Méthodologie	318
1.1. Objectif	318
1.2. Modèle	318
1.3. Choix des Variables et Justification	318
1.4. Justification de la méthode LASSO	318
1.5. Validation du Modèle	318
2. Variables Explicatives et Modèle de Régression Binaire	319
2.1. Les variables incluses dans le modèle sont	319
2.2. Les Variables Contextuels	319
2.3. Les variables exclus et justification	319
2.3.1. Les comorbidités psychiatriques	319
2.3.2. L'âge de la première crise	319
2.3.3. Le retard global de développement	320
3. Résultats de la Régression Binaire	320
3.1. Validation du Modèle	320
3.2. Analyse des Variable Dépendante : Présence de comorbidité TSA-épilepsie	321
3.3. Analyse Exploratoire avec Variables Contextuelles	322
3.4. Résultats Inattendus	325
4. Synthèse (Étape 4)	325
Étape 5 : Analyse de Puissance Statistique Améliorée et Conclusion Synthétique	327
1. Paramétrisation des Hypothèses	327
2. Calcul de la Taille d'Échantillon Nécessaire	327
3. Analyse des Intervalles de Confiance (IC)	327
4. Correction pour Multiplicité	327
5. Application Contextualisée aux Résultats	327
5.1. Variables à Fort Impact ($OR \geq 3,0$)	327
5.2. Variables à Impact Modéré ($1,5 < OR < 3,0$ ou $OR < 0,67$)	328
5.3. Variables Non Significatives ($OR \approx 1,0$)	329
5.4. Synthétique : Puissance, Précision et Implications	330

Titre	Page
5.5. Renforcements Méthodologiques	332
6. Synthèse (Etape 5)	333
IV. Discussion	335
• 1. Introduction et Mise en Perspective avec les Questions de Recherche	336
• 1.1. Vérification des Hypothèses	336
• 1.2. Comparaison avec les Études Antérieures	343
1.2.1. Points de Convergence avec la Littérature Existante	343
1.2.2. Points de Divergence	345
1.3. Nouvelles Contributions et Éléments d'Originalité	346
1.3.1. Identification d'un Phénotype Algérien Unique	346
1.3.2. Preuves du Rôle Délétaire des Retards Diagnostiques	346
1.4. Contribution Originale à la Connaissance	347
2. Analyse Approfondie des Résultats	347
• 2.1. Profil Épidémiologique et Phénotypique	348
• 2.2. Facteurs de Risque et Mécanismes Pathophysiologiques	349
• 2.3. Impact Clinique et Fonctionnel	349
• 2.4. Résultats Inattendus et Discussion de Leurs Causes Potentielles	350
2.4.1. Absence d'association avec le TDAH	350
2.4.2. Prévalence accrue dans les milieux socioéconomiques élevés	350
2.4.3. Effet protecteur de l'intégration scolaire	351
2.4.4. Contraste dans le niveau d'instruction des parents	351
• 2.5. L'âge de la première crise	351
• 2.6. Le retard global de développement	352
• 2.7. Exploration des Comorbidités Psychiatriques dans la Comorbidité TSA-Épilepsie : Profils Cliniques et Implications Phénotypiques	352
• 2.8. Profil Paraclinique et Thérapeutique de la Comorbidité TSA-Épilepsie : Lien avec les Troubles Psychiatriques	352
• 3. Intérêt Scientifique : Avancées, Applications et Implications	353
• 3.1. Contextualisation de la Problématique	353
• 3.2. Modèle de Vulnérabilité Neurodéveloppementale Spécifique au Contexte Algérien	353
• 3.3. Applications Pratiques Immédiates	354
3.3.1. Protocole Standardisé et Prise en Charge Contextualisée Multidisciplinaire	354
3.3.2. Appel à une Médecine de Précision Contextualisée	355
4. Perspectives Futures	355
5. Recommandations	357
• 5.1. Lancement d'une Étude Nationale Épidémiologique	357

Titre	Page
• 5.2. Développement d'Outils Diagnostiques Validés Localement	357
• 5.3. Renforcement des Infrastructures Rurales	358
• 5.4. Création de Centres Régionaux de Référence	358
• 5.5. Promotion d'une Collaboration Internationale	358
• 5.6. Politiques de Santé Publique	359
• 5.6. Approche Interdisciplinaire	359
6. Défis et Limites	359
Synthèse	362
V. Conclusion	364
Annexe	
Références	

Liste des Tableaux

Numéro	Titre du Tableau	Page
T1	Théories explicatives des TSA	15
T2	Facteurs étiologiques des TSA (selon l'approche systémique)	17
T3	Approches innovantes en recherche/thérapie	18
T4	Étiologies de l'Épilepsie	49
T5	Les facteurs de risque associés à la comorbidité TSA-épilepsie	81
T6	Anomalies génétiques liées à la comorbidité TSA et épilepsie	86
T7	Gènes pléiotropiques identifiés	88
T8	Biomarqueurs électriques liés à la comorbidité TSA et épilepsie	93
T9	Mécanismes neurobiologiques partagés entre le TSA et l'épilepsie et manifestations cliniques	97
P1	Les variables quantitatives sont déjà numériques	136
P2	Données Générales	137
P3	Troubles du Spectre Autistique (TSA)	137
P4	Épilepsie	138
P5	Synthèse des Méthodes par Objectif	139
P6	Répartition des enfants avec Autisme seul et Autisme-épilepsie selon la catégorie d'âge	142
P7	Répartition des patients avec TSA seul et TSA et épilepsie selon le sexe	144
P8	Répartition des enfants avec TSA seul et TSA et épilepsie selon la catégorie d'âge et de sexe	146
P9	Répartition des enfants selon le poids, la taille	147
P10	Répartition des enfants selon le poids, la taille	148
P11	Répartition des enfants selon le poids, la taille, l'IMC et le type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)	148
P12	Association entre le type de maladie et la consanguinité chez les patients atteints de TSA et de TSA avec épilepsie	151
P13	Association entre le type de maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie) et le Lieu de Résidence (Rural / Urbain)	152
P14	Association entre le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie) et le Niveau Socioéconomique des Familles	154
P15	Association entre le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie) et le Niveau d'Instruction des Parents	156
P16	Répartition de l'intégration Scolaire selon le Type de Maladie (Autisme seul vs Autisme avec Épilepsie)	159
P17	Répartition des Modalités d'Intégration Scolaire selon le Type de Maladie (TSA seul TSA avec Épilepsie)	161
P18	Association type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie) et territorialement crânien	163

Numéro	Titre du Tableau	Page
P19	Analyse Statistique des Variables Cliniques (suite) pour les patients avec TSA seul et TSA avec Épilepsie	166
P20	Répartition des enfants avec TSA seul et TSA + épilepsie selon le motif de consultation	169
P21	Répartition des âges au diagnostic	171
P22	Répartition de la sévérité des TSA par âge et sexe	174
P22 Bis	Association entre la sévérité des TSA (CARS), âge et sexe	176
P23	Influence de l'âge de diagnostic TSA sur sa sévérité	179
P24	Influence du sexe sur la sévérité du diagnostic du TSA	181
P25	Répartition de la Déficience Intellectuelle (DI) selon l'âge et le sexe (6-12 ans et 13-17 ans)	184
P25 Bis	Répartition de la Déficience Intellectuelle (DI) selon la sévérité et l'âge	186
P26	Répartition du Retard Global du Développement (RGD) selon l'âge et le sexe (2-5 ans)	188
P27	Répartition de la Déficience Intellectuelle selon le degré de sévérité et association avec la sévérité du TSA	190
P27 Bis	Association entre le Retard Global du Développement (RGD) et la sévérité du TSA	192
P28	Association entre la catégorie d'âge et les antécédents d'épilepsie familiale	195
P29	Répartition de l'âge de la première crise selon la catégorie d'âge actuelle	196
P30	Répartition de la fréquence des crises selon l'âge et le sexe	198
P31	Association entre l'âge de la première crise et la fréquence des crises	201
P32	Répartition des types d'épilepsie par âge et sexe	203
P33	Répartition de la sévérité des TSA par type de syndromes épileptiques	204
P34	Association entre le type d'épilepsie et la fréquence des crises	207
P35	Association entre l'Âge de la Première Crise et le Type d'Épilepsie	209
P36	Répartition selon le type d'épilepsie de la sévérité de la déficience intellectuelle	211
P36BIS	Répartition de la Sévérité du Retard Global de Développement (RGD) selon le Type d'Épilepsie	213
P37	Association entre l'âge de la première crise et l'âge au diagnostic de TSA	217
P38	Le Développement Staturo-Pondéral et Présence ou non d'un Retard chez les enfants avec TSA seuls TSA avec épilepsie	219
P39	Répartition des Facteurs de Risque Néonataux Spécifiques selon le Type de Maladie	221
P40	Répartition du Retard du Développement Psychomoteur selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)	223
P41	Répartition de la Déficience Intellectuelle selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)	225

Numéro	Titre du Tableau	Page
P42	Répartition du Retard Global du Développement (RGD) selon le type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)	227
P43	Association entre la Déficience Intellectuelle (DI) et la Sévérité de l'Épilepsie	229
P44	Association entre le Retard Global de Développement (RGD) et la Sévérité de l'Épilepsie	231
P45	Répartition des Retards de Langage chez les Patients TSA, avec ou sans Épilepsie (N=129)	235
P46	Répartition des types de Retards de Langage chez les Patients TSA, avec ou sans Épilepsie (N = 129)	235
P47	Répartition de la Régression du Développement chez les Patients TSA, avec ou sans Épilepsie (N=129)	237
P48	Sévérité des TSA dans la Comorbidité TSA et Épilepsie avec Régression du Développement	239
P49	Association entre les Comorbidités Psychiatriques et la Présence d'Épilepsie chez les Patients TSA	241
P50	Répartition des Comorbidités Psychiatriques par Tranche d'Âge et Sexe chez les Patients TSA avec Épilepsie (N = 58 participants)	243
P51	Association entre la Présence de TDAH et le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie)	245
P52	Association entre les types de syndromes épileptiques et les comorbidités psychiatriques (N = 58)	248
P53	Caractéristiques des EEG selon le type de maladie	250
P54	Association entre l'EEG pathologique et la sévérité des TSA	252
P55	Association entre l'EEG pathologique et les comorbidités psychiatriques	254
P56	Comorbidités Psychiatriques selon la Sévérité des TSA (CARS)	256
P57	Impact de la Fréquence des Crises sur les Comorbidités Psychiatriques	258
P58	Répartition des Caractéristiques EEG chez les Patients avec Autisme et Autisme associé à l'Épilepsie	262
P59	Répartition des Résultats d'EEG selon le Type de Maladie	264
P60	Répartition des IRM selon le Type de Maladie	266
P61	Bilan Métabolique (Aminoacides)	268
P62	Bilan Génétique	269
P63	Association entre le type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie) et Prise de médicaments psychotropes	270
P64	Association entre la Prise de Psychotropes et les Comorbidités Psychiatriques chez les Patients TSA (N = 129)	272
P65	Association entre le type de maladie, la prise de psychotropes et le type de psychotrope prescrit	275
P66	Association entre la prise de psychotropes et la sévérité des TSA	278

Numéro	Titre du Tableau	Page
P67	Association entre la Prise de Psychotropes et les Comorbidités Psychiatriques	279
P68	Caractéristiques des traitements selon l'âge (N = 58 patients TSA + épilepsie)	283
P69	Efficacité du traitement antiépileptique par âge	286
P70	Efficacité du traitement antiépileptique par sexe (N = 58 patients TSA + épilepsie)	288
P71	Tolérance au traitement antiépileptique selon les tranches d'âge (N = 58 patients TSA + épilepsie)	290
P72	Tolérance au traitement antiépileptique selon le sexe (N = 58 patients TSA + épilepsie)	293
P73	Efficacité du traitement antiépileptique par type d'épilepsie	295
P74	Répartition des niveaux de capacités adaptatives (QCA) selon le type de maladie (Autisme seul et Autisme et épilepsie)	299
P75	Scores moyens des domaines du Vineland-II par niveau de QCA	301
P76	Association Comorbidité TSA et Épilepsie avec l'Intégration Scolaire	302
P77	Analyse de la qualité de vie (PedsQL) selon le groupe clinique (TSA seul et TSA avec épilepsie)	303
P78	La prévalence selon les catégories d'âge	306
P79	Prévalence selon le Sexe	308
P80	Prévalence selon la Sévérité du TSA (Échelle CARS)	309
P81	Résultats de la Régression Logistique Binaire (Variable Dépendante : Comorbidité TSA-Épilepsie)	321
P81 Bis	Analyse Exploratoire avec Variables Contextuelles	323
P82	Analyse des facteurs de risque et effets protecteurs	330
P83	Comparaison des Résultats de la Comorbidité TSA-Épilepsie à Sétif avec la Littérature Internationale et Contextes Locaux	344
P84	Défis et Limites	361

Liste des figures

Numéro	Titre de la Figure	Page
Figure 1	Evolution du concept de l'autisme	11
Figure 2	Evolution du concept de la comorbidité des TSA	12
Figure 3	Hétérogénéité des TSA	13
Figure 4	Facteurs étiologiques des TSA	14
Figure 5	L'évolution historique des TSA (classification et intervention)	24
Figure 6	Matrice des pratiques fondées sur des données probantes, des résultats et des catégories d'âge	26
Figure 7	Prévalence mondiale des TSA	29
Figure 8	Evolution de la perception de l'épilepsie	39
Figure 9	Evolution historique de la reconnaissance des comorbidités de l'épilepsie	40
Figure 10	Approche multidisciplinaire de l'impact de l'épilepsie sur la qualité de vie	44
Figure 11	Les trois niveaux de classification des épilepsies (ILAE 2017)	46
Figure 12	La version détaillée de la classification 2017 de l'ILAE des types de crise d'épilepsie	46
Figure 13	Les syndromes épileptiques (ILAE 2017)	47
Figure 14	Les antiépileptiques spécifiques aux syndromes épileptiques de l'enfant	54
Figure 15	L'approche multidisciplinaire centrée sur l'enfant	58
Figure 16	Sujets d'outils développés et validés dans les pays à revenu faible et intermédiaire pour l'investigation de l'épilepsie	59
Figure 17	Les facteurs qui influencent l'hétérogénéité de la comorbidité entre les TSA et l'épilepsie	64
Figure 18	Illustration schématique des liens de causalité horizontale et verticale entre deux pathologies A et B	65
Figure 19	Tendances des publications sur la comorbidité TSA et épilepsie : 35 ans de recherche (1988-2022)	69
Figure 20	Les facteurs génétiques influençant l'hétérogénéité de la comorbidité TSA-épilepsie	89
Figure 21	Répartition des enfants avec Autisme seul et Autisme-épilepsie selon la catégorie d'âge	143
Figure 22	Répartition des patients avec TSA seul et TSA et épilepsie selon le sexe	145
Figure 23	Répartition des enfants avec TSA seul et TSA et épilepsie selon la catégorie d'âge et de sexe	147
Figure 24	Répartition des patients selon le poids, la taille, l'IMC et le type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)	149

Numéro	Titre de la Figure	Page
Figure 25	Association entre le type de maladie et la consanguinité chez les patients atteints de TSA et de TSA avec épilepsie	152
Figure 26	Association entre le type de maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie) et le Lieu de Résidence (Rural / Urbain)	153
Figure 27	Association entre le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie) et le Niveau Socioéconomique des Familles	155
Figure 28	Association entre le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie) et le Niveau d'Instruction des Parents	158
Figure 29	Répartition de l'intégration Scolaire selon le Type de Maladie (Autisme seul vs Autisme avec Épilepsie)	160
Figure 30	Répartition des Modalités d'Intégration Scolaire selon le Type de Maladie (TSA seul TSA avec Épilepsie)	162
Figure 31	Association type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie) et périphérique crânien	164
Figure 32	Comparaison des Moyennes et Intervalles de Confiance à 95 % entre TSA seul et TSA avec Épilepsie	168
Figure 33	Répartition des enfants avec TSA seul et TSA + épilepsie selon le motif de consultation	170
Figure 34	Répartition des patients selon l'âge au diagnostic du TSA	173
Figure 35	Répartition de la sévérité des TSA selon âge et sexe	177
Figure 36	Évolution de la sévérité des TSA par tranche d'âge : comparaison entre TSA seul et TSA + épilepsie	178
Figure 37	Influence de l'âge au diagnostic du TSA et sévérité du diagnostic	180
Figure 38	Influence du sexe sur la sévérité du diagnostic	183
Figure 39	Répartition de la Déficience Intellectuelle (DI) selon l'âge et le sexe	185
Figure 39 Bis	Répartition de la Déficience Intellectuelle (DI) selon la sévérité et l'âge	187
Figure 40	Répartition du Retard Global du Développement (RGD) selon l'âge et le sexe (2-5 ans)	189
Figure 41	Répartition de la Déficience Intellectuelle selon le degré de sévérité et association avec la sévérité du TSA	191
Figure 42	Répartition du Retard Global de Développement (RGD) selon la sévérité du TSA chez 22 enfants de 2-5 ans	193
Figure 43	Association entre la catégorie d'âge et les antécédents d'épilepsie familiale	196
Figure 44	Répartition de l'âge de la première crise selon la catégorie d'âge actuelle	197
Figure 45	Répartition de la fréquence des crises selon l'âge et le sexe	200
Figure 46	Association entre l'âge de la première crise et la fréquence des crises	202
Figure 47	Répartition des types d'épilepsie par âge et sexe	204

Numéro	Titre de la Figure	Page
Figure 48	Répartition de la sévérité des TSA par type de syndromes épileptique	206
Figure 49	Association entre le type d'épilepsie et la fréquence des crises	208
Figure 50	Association entre l'âge de la première crise et le type d'épilepsie	210
Figure 51	Répartition selon le type d'épilepsie de la sévérité de la déficience intellectuelle	212
Figure 52	Répartition de la Sévérité du Retard Global de Développement (RGD) selon le Type d'Épilepsie	215
Figure 53	Association entre l'âge de la première crise et l'âge au diagnostic de TSA	218
Figure 54	Le Développement Staturo-Pondéral et Présence ou non d'un Retard chez les enfants avec TSA seuls TSA avec épilepsie	220
Figure 55	Répartition des Facteurs de Risque Néonataux Spécifiques selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)	222
Figure 56	Répartition du Retard du Développement Psychomoteur selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)	224
Figure 57	Répartition de la Déficience Intellectuelle selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)	226
Figure 58	Répartition du Retard Global de Développement (RGD) selon le Type de Maladie	228
Figure 59	Association entre la Déficience Intellectuelle (DI) et la Sévérité de l'Épilepsie	230
Figure 60	Association entre le Retard Global de Développement (RGD) et la Sévérité de l'Épilepsie	232
Figure 61	Répartition des Retards de Langage chez les Patients TSA, avec ou sans Épilepsie (N=129)	234
Figure 62	Répartition des Retards de Langage chez les Patients TSA, avec ou sans Épilepsie (N=129)	236
Figure 63	Répartition de la Régression du Développement chez les Patients TSA, avec ou sans Épilepsie (N=129)	238
Figure 64	Sévérité des TSA dans la Comorbidité TSA et Épilepsie avec Régression du Développement	240
Figure 65	Association entre la comorbidité psychiatrique et la présence de l'épilepsie dans le TSA	242
Figure 66	Répartition des Comorbidités Psychiatriques par Tranche d'Âge chez les Patients TSA avec Épilepsie (N = 58 participants)	244
Figure 67	Répartition des Comorbidités Psychiatriques par Sexe chez les Patients TSA avec Épilepsie (N = 58 participants)	244
Figure 68	Association entre la Présence de TDAH et le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie)	246
Figure 69	Association entre les types de syndromes épileptiques et les comorbidités psychiatriques (N = 58)	250
Figure 70	Caractéristiques des EEG selon le type de maladie	252

Numéro	Titre de la Figure	Page
Figure 71	Association entre l'EEG pathologique et la sévérité des TSA	253
Figure 72	Association entre l'EEG pathologique et les comorbidités psychiatriques	255
Figure 73	Association entre la Sévérité des TSA (CARS) et les Comorbidités Psychiatriques	257
Figure 74	Association entre la fréquence des crises d'épilepsie et les comorbidités psychiatriques	259
Figure 75	Répartition des Caractéristiques EEG chez les Patients avec Autisme et Autisme associé à l'Épilepsie	263
Figure 76	Répartition des Résultats d'EEG selon le Type de Maladie	265
Figure 77	Répartition des IRM selon le Type de Maladie	267
Figure 78	Bilan Métabolique (Aminoacides)	268
Figure 79	Bilan Génétique	270
Figure 80	Association entre le type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie) et Prise de médicaments psychotropes	271
Figure 81	Association entre la Prise de Psychotropes et les Comorbidités Psychiatriques chez les Patients TSA (N = 129)	274
Figure 82	Association entre le type de maladie, la prise de psychotropes et le type de psychotrope prescrit	277
Figure 83	Association entre la prise de psychotropes et la sévérité des TSA	279
Figure 84	Association entre la Prise de Psychotropes et les Comorbidités Psychiatriques	281
Figure 85	Caractéristiques des traitements antiépileptiques selon l'âge	285
Figure 86	Efficacité du traitement antiépileptique par âge	287
Figure 87	Efficacité du traitement antiépileptique par sexe (N = 58 patients TSA et épilepsie)	289
Figure 88	Tolérance au traitement antiépileptique selon les tranches d'âge (N = 58 patients TSA + épilepsie)	292
Figure 89	Tolérance au traitement antiépileptique selon le sexe (N = 58 patients TSA + épilepsie)	294
Figure 90	Efficacité du traitement antiépileptique par type d'épilepsie	297
Figure 91	Répartition des niveaux de capacités adaptatives (QCA) selon le type de maladie (Autisme seul et Autisme et épilepsie)	300
Figure 92	Scores moyens des domaines du Vineland-II par niveau de QCA	301
Figure 93	Association Comorbidité TSA et Épilepsie avec l'Intégration	302
Figure 94	Analyse de la qualité de vie (PedsQL) selon le groupe clinique (TSA seul et TSA avec épilepsie)	304
Figure 95	Prévalence de la comorbidité TSA et épilepsie	306
Figure 96	La prévalence selon les catégories d'âge	307
Figure 97	Prévalence de la comorbidité TSA et épilepsie selon le Sexe	308
Figure 98	Prévalence selon la Sévérité du TSA (Échelle CARS)	310
Figure 99	Facteurs associés à la comorbidité TSA-Épilepsie	322
Figure 100	Analyse Exploratoire avec Variables Contextuelles	324
Figure 101	Analyse des facteurs de risque et effets protecteurs (OR & IC 95%). Interprétation	331

Liste des annexes

Numéro	Titre de l'Annexe
Annexe 1	Critères Diagnostiques : Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) - DSM-5
Annexe 2	Les critères diagnostiques des troubles du spectre autistique (TSA) selon la CIM-11 (Classification Internationale des Maladies, 11e révision, 2019) et le DSM-5-TR (Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, 5e édition, texte révisé, 2022)
Annexe 3	Définition clinique opérationnelle (pratique) de l'épilepsie (ILAE 2014)
Annexe 4	Définition du syndrome épileptique selon la classification de l'ILAE (2017)
Annexe 5	Définition de la résistance aux antiépileptiques selon l'ILAE (2010)
Annexe 6	Questionnaire
Annexe 7	Échelle d'évaluation de l'autisme infantile CARS-T
Annexe 8	Échelle d'évaluation du comportement adaptatif
Annexe 9	Test de qualité de vie
Annexe 10	Classification des syndromes épileptiques de l'enfant selon réparties en fonction de l'âge, avec les caractéristiques cliniques, génétiques, structurelles, les comorbidités associées, et le traitement de chaque syndrome (ILAE 2022)
Annexe 11	Classification des syndromes épileptiques spécifiques à l'étiologie en fonction de l'âge
Annexe 12	Formulaire de consentement éclairé pour la participation d'un enfant mineur à une étude transversale de prévalence

Liste des acronymes

Acronyme	Signification
AAV	Virus Adéno-Associé (Virus Adéno-Associé)
A/MAD	Alimentation Méditerranéenne Anti-Diabétique
ABA	Analyse Appliquée du Comportement (Applied Behavior Analysis)
ABLLS-R	Assessment Basic Language Learning Skills-Revised (Évaluation Basique du Langage et des Compétences d'Apprentissage, Révisée)
AD	Âge Développement (Âge de Développement)
ADDM	Surveillance de l'Autisme et des Handicaps Développementaux (Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network)
ADI	Entretien Diagnostique de l'Autisme
ADN	Acide Désoxyribonucléique (Acide Désoxyribonucléique, DNA)
ADOS	Échelle d'Observation Diagnostique de l'Autisme
ADOS-2	Autism Diagnostic Observation Schedule-Deuxième (Échelle d'Observation Diagnostique de l'Autisme, Deuxième Édition)
AD-R	Autism Diagnostic Revised (Entretien Diagnostique de l'Autisme Révisé)
AED	Médicaments Antiépileptiques
AFROPOS	Prévalence du Spectre en Afrique
AMV-DFL	Advanced Multi-View Deep Feature Learning (Apprentissage Approfondi des Caractéristiques Multi-Vues Avancées)
AngioIRM	Angiographie Imagerie Résonance Magnétique
ARN	Acide Ribonucléique (Acide Ribonucléique, RNA)
ASD	Autism Spectrum Disorder
BCECTS	Benign Childhood Epilepsy Centro-Temporal Spikes (Épilepsie Bénigne de l'Enfance avec Pointes Centro-Temporales)
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique (Barrière Hémato-Encéphalique)
CBD	Cannabidiol (Cannabidiol)
CARS	Échelle d'Évaluation de l'Autisme chez l'Enfant
CDC	Centres de Contrôle des Maladies (Centers for Disease Control and Prevention)
CIM-11	Classification Internationale Maladies-Onzième (Classification Internationale des Maladies, 11e Révision)
CLN2	Ceroid Lipofuscinosis Neuronal-Deux (Lipofuscinose Céroïde Neuronale, Type 2)
CM	Compétences de Communication

Acronyme	Signification
CNV	Variation du Nombre de Copies
CPP	Centre Psychopédagogique
CTM	Modèles de Traitement Complet
DBS	Stimulation Cérébrale Profonde
DGE	Expression Différentielle des Gènes
DI	Déficiences Intellectuelles
DP	Décharges Périodiques (Décharges Périodiques)
DRE	Épilepsie Résistante aux Médicaments
DS	Compétences Quotidiennes
DSM-5	Manuel Diagnostique Statistique-Cinquième (Manuel Diagnostique et Statistique, 5e Édition)
DSM-5-TR	Manuel Diagnostique et Statistique-Cinquième Texte Révisé (Manuel Diagnostique et Statistique, 5e Édition, Texte Révisé)
EBSS	Epilepsy Behaviour Severity Scale (Échelle de Gravité du Comportement en Épilepsie)
EBP	Evidence Based Practis
ECAR-R	Échelle d'Évaluation des Comportements Autistiques (Revised)
ECG	Électrocardiogramme (Électrocardiogramme)
ECR	Essais Cliniques Randomisés
EEG	Électroencéphalogramme (Électroencéphalogramme)
EEG HD	Électroencéphalogramme à Haute Densité
EEG IC	Électroencéphalogramme Intracrânien (Électroencéphalogramme Intracrânien)
EEG SL	Source-Localized Electroencéphalogramme (Électroencéphalogramme Localisé par Source)
EHS	Établissement Hospitalier Spécialisé
E/I	Excitation Inhibition (Rapport Excitation/Inhibition)
ESCAP	European Society for Child and Adolescent Psychiatry
Epsp	Établissement Public de Santé de Proximité
ESDM	Early Start Denver Model (Modèle de Démarrage Précoce de Denver)
EWAS	Étude d'Association à l'Échelle de l'Épigénome
GABA	Acide Gamma-Aminobutyrique (Acide Gamma-Aminobutyrique)
GWAS	Études d'Association à l'Échelle du Génome

Acronyme	Signification
HD-EEG	Électroencéphalographie à Haute Densité
WHO	World Health Organization
IA	Intelligence Artificielle
IED	Décharges Épileptiformes Interictales
ILAE	Ligue Internationale Contre l'Épilepsie
IMC	Indice Masse Corporelle (Indice de Masse Corporelle)
IRM	Imagerie Résonance Magnétique
IRMf	Imagerie Résonance Magnétique Fonctionnelle
NICE	Institut National pour la Santé et l'Excellence
M-CHAT	Liste de Contrôle Modifiée pour l'Autisme chez les Tout-Petits (Modified Checklist for Autism in Toddlers)
MEG	Magnétoencéphalogramme (Magnétoencéphalogramme)
MIMC	Intervention Manualisée pour les Soins Multidisciplinaires
m-QTL	Méthylation Quantitative Trait Loci (Locus de Caractères Quantitatifs de Méthylation)
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin (Cible Mammalienne de la Rapamycin)
NaV1.1	Sodium Tension-Gated (Canal Sodique Tension-Dépendant)
NDBI	Interventions Comportementales Développementales Naturalistes
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartate (N-Méthyl-D-Aspartate, Récepteurs NMDA)
NORSE	New-Onset Refractory Status Epilepticus (État de Mal Épileptique Réfractaire d'Apparition Récente)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PECS	Système de Communication par Échange d'Images (Picture Exchange Communication System)
PedsQL	Inventaire de la Qualité de Vie Pédiatrique (Pediatric Quality of Life Inventory)
PMI	Protection Maternelle et Infantile
PMT	Entraînement à la Gestion Parentale (Parent Management Training)
PRFI	Pays Revenu Faible Intermédiaire
QCA	Quotient de Comportement Adaptatif
QI	Quotient Intellectuel
RDSP	Retard de développement staturo-pondérale
QTL	Locus de Caractères Quantitatifs

Acronyme	Signification
RGD	Retard Global du Développement
RNA-seq	Séquençage de l'Acide Ribonucléique
SNC	Système Nerveux Central
SPECT	Tomographie par Émission Monophotonique Calculée
SPSS	Paquet Statistique pour les Sciences Sociales
SS	Compétences Sociales
SUDEP	Mort Subite Inattendue en Épilepsie (Sudden Unexpected Death in Epilepsy)
TDHA	Trouble Déficit Attention Hyperactivité (Trouble du Déficit de l'Attention avec Hyperactivité)
TEP	Tomographie Émission Positons
TLR4	Toll-Like Receptor Quatre (Récepteur de Type Toll 4)
TSA	Trouble du Spectre Autistique
VABS	Échelles de Comportement Adaptatif de Vineland (Vineland Adaptive Behavior Scales)
VCAM	Molécule d'Adhésion des Cellules Vasculaires ((Vascular Cell Adhesion Molecule)
VNS	Stimulation du Nerf Vague ((Vagus Nerve Stimulation)
WNV-4	Wechsler Nonverbal Scale-Quatre (Échelle Non Verbale de Wechsler, 4e Édition)

Étude de la comorbidité : trouble du spectre autistique et épilepsie, à propos d'une enquête prospective à l'EHS Ain Abessa, Sétif.

I. Introduction

Chapitre I

Revue de Littérature

**Étude de la comorbidité : trouble du spectre autistique et épilepsie,
à propos d'une enquête prospective à l'EHS Ain Abessa, Sétif.**

Généralités sur la comorbidité TSA-épilepsie, perspectives internationales et situation algérienne

Les troubles du spectre autistique ou trouble du spectre de l'autisme (TSA) dans le DSM5 représentent un ensemble complexe de conditions neurodéveloppementales caractérisées par des déficits dans la communication sociale et des comportements répétitifs ou restreints [1]. Toutefois, une tendance préoccupante s'est affirmée au fil des années : les personnes atteintes de TSA présentent fréquemment des comorbidités avec d'autres troubles ou conditions, remettant en question notre compréhension traditionnelle de ces affections [2]. L'expression clinique des TSA est extrêmement variable d'un individu à l'autre, influencée par des facteurs génétiques, environnementaux et développementaux. Cette hétérogénéité rend chaque cas unique et explique la forte prévalence des comorbidités, qui sont désormais considérées comme une caractéristique fréquente plutôt qu'une exception [3].

L'hétérogénéité clinique des TSA se traduit par une grande variabilité dans la présentation des symptômes, modulée à la fois par la gravité de la déficience et par la présence de comorbidités telles que la dépression, l'épilepsie ou les troubles des apprentissages. Cette intrication symptomatique complique non seulement le diagnostic mais aussi la prise en charge globale des patients, entraînant souvent des retards diagnostiques et des difficultés thérapeutiques. Ainsi, la reconnaissance, l'évaluation et la gestion des comorbidités associées aux TSA nécessitent une approche multidimensionnelle et individualisée [4].

La comorbidité entre les TSA et l'épilepsie est particulièrement significative. Elle est aujourd'hui clairement établie et suscite un intérêt croissant en raison de sa prévalence élevée, de la complexité des interactions cliniques, des défis thérapeutiques et de son impact sur la qualité de vie [5]. Les recherches récentes montrent que les personnes atteintes de TSA courent un risque accru de développer une épilepsie, avec des taux pouvant atteindre 70,5 % dans certains cas [6], contre seulement 0,6 % dans la population générale selon l'OMS [7]. Cette surreprésentation suggère des mécanismes sous-jacents partagés, potentiellement liés à des anomalies génétiques, des dysrégulations neurodéveloppementales (comme l'équilibre excitation/inhibition), et des facteurs environnementaux (stress oxydatif, expositions périnatales) [8] [9] [11].

Malgré des décennies de recherche, cette dualité pathologique reste mal comprise et pose de nombreux défis : diagnostics tardifs, traitements inadaptés, et une hétérogénéité phénotypique qui rend vaine toute approche universelle [10]. Les TSA se déclinent en une mosaïque de profils, allant des formes légères d'autisme à des formes sévères associées à une déficience intellectuelle, souvent aggravées par des comorbidités psychiatriques comme le TDAH ou les troubles anxieux [12]. De leur côté, les syndromes épileptiques (focaux, généralisés, ou spécifiques comme le syndrome de Dravet ou de Lennox-Gastaut) résistent parfois farouchement aux traitements disponibles [13] [14]. Entre ces deux pôles, les frontières se brouillent : des crises infracliniques peuvent imiter des stéréotypies, des troubles du langage attribués à l'autisme peuvent masquer une épilepsie temporale, et des anomalies EEG non spécifiques sont fréquemment observées chez les enfants TSA [15]. Ces ambiguïtés, combinées à des outils diagnostiques conventionnels peu adaptés, conduisent à des erreurs d'interprétation, en particulier chez les patients non verbaux ou présentant des déficits sensoriels [15].

La prise en charge thérapeutique de cette comorbidité relève souvent du pari probabiliste. Les antiépileptiques (comme le valproate ou le lévétiracétam), bien que salvateurs pour contrôler les crises, peuvent exacerber les troubles du comportement ou aggraver les déficits cognitifs chez certains patients TSA. À l'inverse, les psychotropes (antipsychotiques) prescrits pour atténuer les symptômes autistiques abaissent le seuil épileptogène, créant ainsi un cercle vicieux thérapeutique. Ces dilemmes illustrent l'échec du

modèle « **one-size-fits-all**¹ », qui ignore la singularité biologique des patients et la diversité des mécanismes sous-jacents [16] [17] [18] [19].

Face à ces limites, une révolution conceptuelle émerge, portée par les avancées des neurosciences et de la médecine de précision. Cette nouvelle approche repose sur l'identification d'endophénotypes trans diagnostiques, permettant de dépasser les frontières artificielles entre les TSA et l'épilepsie pour explorer leurs bases biologiques communes [19]. Grâce à des outils sophistiqués, il est désormais possible de stratifier les patients en sous-groupes homogènes en utilisant des marqueurs génétiques, des signatures électrophysiologiques et des profils de neuroimagerie [20] [21] [22] [23].

Cette stratification ouvre la voie à des thérapies plus ciblées, telles que les inhibiteurs de mTOR² et les cannabinoïdes, ainsi qu'à des approches de neuromodulation [24] [25] [26] [27] [28]. L'intelligence artificielle et les technologies portables jouent également un rôle essentiel dans l'amélioration du diagnostic et du suivi des patients, inaugurant une ère de médecine proactive et personnalisée [29].

Enfin, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) souligne que les enfants représentent l'avenir de nos sociétés [30]. Pour garantir leur bien-être, il est crucial que les gouvernements mettent en place des politiques et des plans soigneusement élaborés pour promouvoir la santé mentale infantile [30]. Les données actuelles indiquent que la prévalence des troubles mentaux chez les enfants et adolescents varie entre 10 % et 27,9%. Ces troubles peuvent entraver leur développement normal, entraînant des handicaps durables qui se manifestent souvent à l'âge adulte. Ils imposent également une charge supplémentaire sur les systèmes de santé, soulignant l'urgence d'une action concertée axée sur le dépistage précoce et la prévention. La pédopsychiatrie joue ici un rôle central, étant considérée comme la spécialité par excellence pour la prévention en matière de santé mentale infantile [31] [32].

Dans ce contexte, la co-occurrence entre les TSA et l'épilepsie constitue un domaine prioritaire de recherche et de prise en charge, nécessitant une approche interdisciplinaire et innovante pour transformer les défis actuels en opportunités thérapeutiques [33].

En Algérie, la situation est particulièrement préoccupante. Le manque de données épidémiologiques solides empêche une compréhension adéquate de cette comorbidité dans notre contexte culturel et socioéconomique. Les services de pédopsychiatrie rencontrent régulièrement des défis majeurs :

- Retards diagnostiques dus à l'hétérogénéité phénotypique.
- Limites des ressources médicales pour détecter les anomalies EEG subtiles.
- Difficultés thérapeutiques face aux interactions entre antiépileptiques et symptômes autistiques.

Cette lacune justifie pleinement l'urgence d'une étude visant à évaluer la prévalence et les caractéristiques cliniques de cette comorbidité dans le contexte Algérien [34] [35] [36] [37] [38].

Notre réflexion s'appuie sur une revue de littérature approfondie sur la comorbidité TSA et épilepsie qui aura comme objectifs :

1. Démêler les **mécanismes étiopathogéniques communs** aux TSA et à l'épilepsie, des mutations génétiques aux perturbations des réseaux neuronaux.
2. Analyser les défis cliniques liés à cette comorbidité, notamment les ambiguïtés diagnostiques et les interactions thérapeutiques paradoxales à la lumière des données récentes.
3. Explorer les **stratégies innovantes** (biomarqueurs multimodaux, médecine de précision) susceptibles de transformer le pronostic des patients.

¹ **One-size-fits-all** : En français, littéralement « taille unique » ou « approche universelle », signifie le même médicament ou traitement universel pour tous les patients[16].

² **Les inhibiteurs de mTOR** (mécanistic Target Of Rapamycin), l'acide Trichostatine A (TSA, un inhibiteur de la histone désacétylase) [24].

4. Évaluer l'état actuel des connaissances sur la prévalence et la prise en charge de cette comorbidité en Algérie, en proposant une feuille de route nationale basée sur des données contemporaines.

En croisant les perspectives de la génétique, de la neurophysiologie et de la clinique, cette revue ambitionne non seulement de clarifier les rouages de cette comorbidité, mais aussi d'esquisser les contours d'une médecine proactive, personnalisée et interdisciplinaire une médecine où la complexité n'est plus un obstacle, mais le fondement même de l'innovation thérapeutique. L'actualité brûlante de cette recherche, jalonnée de questions ouvertes et de promesses technologiques, en fait un laboratoire incontournable pour repenser les frontières de la neuropsychiatrie moderne.

De ce fait, cette revue de littérature explore en profondeur la comorbidité entre les troubles du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie, deux conditions neurologiques complexes partageant une hétérogénéité phénotypique et étiologique, des mécanismes biologiques communs, des mutations génétiques communes (SHANK3, SCN1A), des dysfonctionnements synaptiques et des interactions gène-environnement sous-tendent cette comorbidité. Cette cooccurrence pose des défis majeurs en termes de diagnostic, de prise en charge et de recherche [385], mais l'évolution des connaissances a conduit à une reconnaissance de la neurodiversité³ [41], transformant les approches de prise en charge. Les avancées en génétique et en biotechnologie, incluant les thérapies ciblées et l'intelligence artificielle, ouvrent des perspectives prometteuses [28].

Cependant, en Algérie, ces innovations se heurtent à un manque crucial de données épidémiologiques fiables reflétant la spécificité du contexte local. [42], Cette lacune constitue un obstacle majeur à toute étude approfondie de la comorbidité TSA-épilepsie et à une planification sanitaire efficace. Une étude de prévalence nationale s'avère donc indispensable pour établir un référentiel local, optimiser les stratégies de prévention et fonder une médecine équitable et adaptée aux besoins réels de la population algérienne. Cette démarche constitue la base d'une planification sanitaire future efficiente, intégrant recherche, pratique clinique et sensibilisation culturelle.

Donc, cette revue offre une analyse multidimensionnelle des aspects cliniques, étiologiques, neurobiologiques et thérapeutiques liés à cette association, toute en exposant au fur et à mesure l'actualité de ces deux troubles et de la comorbidité TSA et épilepsie en Algérie.

Cette revue est décomposée en trois sections, dans une première section, l'article introduit les concepts fondamentaux relatifs aux TSA, notamment leur définition, leurs hétérogénéités cliniques et leur prévalence mondiale et en Algérie. Il met en lumière les avancées récentes dans la classification internationale, avec un accent particulier sur les classifications proposées par le DSM-5 et le DSM-5-TR et la CIM11.

Les hypothèses étiopathogéniques sont discutées, en mettant l'accent sur les étiologies génétiques et immunologiques. Les comorbidités sont étudiées, soulignant leur place dans le diagnostic positif selon le DSM-5 et le DSM-5-TR, qui ont introduit une spécificité diagnostique par sous-groupe de TSA selon la comorbidité associée et la nécessité de dépistage de ces comorbidités, y compris l'épilepsie. L'évaluation diagnostique et les méthodes d'intervention thérapeutique sont alignées aux recommandations internationales de

³ **La neurodiversité :** Le terme « neurodivergent » (parfois abrégé en « ND »), signifie que l'esprit fonctionne d'une manière qui diverge considérablement des normes sociétales dominantes de la « normalité ». C'est un concept qui reconnaît et valorise la diversité neurologique parmi les individus, en particulier ceux présentant des troubles du développement tels que les Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA). Les personnes avec TSA peuvent avoir des modes de pensée, de comportement et d'interaction sociale qui diffèrent de la norme neurotypique. Ce cadre inclut également la reconnaissance des comorbidités, telles que l'épilepsie, qui peuvent affecter ces individus.[41]

bonne pratique. Ce volet thérapeutique met en évidence l'intérêt de la prise en charge intégrée dans un modèle de projet personnalisé, qui répond le mieux aux besoins spécifiques de l'individu avec TSA et de sa famille, en intégrant le concept de la thérapie ciblée et la médecine de précision.

Dans une deuxième section, l'épilepsie de l'enfant et de l'adolescent est étudiée en se basant sur les recommandations de la classification internationale de l'épilepsie de l'ILAE (2012, 2021, 2022) [147] [152], notamment leurs définitions, leurs caractéristiques cliniques hétérogènes, la prévalence mondiale et en Algérie. Cette partie met en lumière les avancées récentes proposées par l'ILAE concernant l'inclusion des comorbidités dans la définition, l'intérêt primordial du diagnostic étiologique dans le plan thérapeutique. Les différentes étiologies sont discutées, en mettant l'accent sur les étiologies génétiques et immunologiques, pour terminer par l'approche systémique actuelle de l'épilepsie. Les expressions cliniques sont citées, ainsi que la démarche diagnostique et les diagnostics différentiels. L'intérêt du dépistage des troubles neurodéveloppementaux, notamment l'autisme, par l'introduction d'une évaluation neuropsychologique selon la nouvelle classification des épilepsies selon l'âge de l'ILAE (2017) est évoqué, en donnant plus de détails sur les épilepsies de l'enfant. La notion d'encéphalopathie développementale et épileptique, et les syndromes spécifiques à l'étiologie sont discutés. Le volet thérapeutique met en évidence l'intérêt de la prise en charge intégrée dans un modèle de projet personnalisé, qui répond le mieux aux besoins spécifiques de l'individu avec TSA et de sa famille, en intégrant le concept de la thérapie ciblée et la médecine de précision.

Dans les deux sections (1,2), la revue contextualise les enjeux spécifiques à l'Algérie, où les données épidémiologiques restent limitées et l'accès aux diagnostics modernes inégal. Cette partie met en lumière les défis socioculturels, géographiques et économiques rencontrés dans la prise en charge de cette comorbidité, tout en soulignant l'importance de recherches locales pour mieux comprendre les spécificités génétiques, environnementales et culturelles propres à la population algérienne. Des axes prioritaires de recherche sont proposés, notamment l'identification de sous-groupes homogènes via des endophénotypes Trans diagnostiques et le développement de biomarqueurs prédictifs, en mettant en évidence le rôle de la biotechnologie et de l'intelligence artificielle dans l'approche diagnostique et thérapeutique des deux troubles.

La troisième section examine les implications cliniques de cette comorbidité. Elle détaille comment l'épilepsie peut exacerber les symptômes autistiques, affectant notamment la communication sociale, les comportements restreints et répétitifs, ainsi que le fonctionnement adaptatif. La complexité clinique de l'épilepsie chez les individus atteints de TSA est bien établie, et les défis thérapeutiques posés par l'épilepsie en présence de TSA sont amplement décrits, y compris la problématique de l'effet paradoxal des antipsychotiques sur le seuil épileptogène. L'impact sur la cognition, la régulation sensorielle et émotionnelle est également discutée, mettant en avant les défis posés par cette association complexe. Cette section inclut également une réflexion sur les conséquences psychosociales pour les patients et leurs familles, ainsi que sur les besoins spécifiques liés à cette dualité pathologique.

Elle explore les approches diagnostiques et thérapeutiques actuelles. Une attention particulière est portée aux traitements antiépileptiques et à leur influence variable sur les symptômes autistiques, nécessitant une adaptation personnalisée selon chaque patient. Les interventions non médicamenteuses, telles que l'Analyse Comportementale Appliquée (ABA)⁴

⁴**ABA** : Analyse Comportementale Appliquée (Applied Behaviour Analysis en anglais), est une approche scientifique qui se concentre sur le renforcement des comportements adaptés et le développement de nouvelles compétences chez les enfants présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA). Cette méthode repose sur des principes issus des sciences du comportement et utilise des techniques spécifiques pour faciliter l'apprentissage. [43]

[43], ou les régimes cétogènes, sont également évoquées. En outre, l'utilisation de technologies innovantes, comme l'intelligence artificielle et les approches multi-omiques, est présentée comme des pistes prometteuses pour améliorer le diagnostic précoce et proposer des plans thérapeutiques individualisés.

En conclusion, cet article vise à fournir une vision intégrée et actualisée de la comorbidité TSA-épilepsie, en combinant connaissances scientifiques, implications cliniques et perspectives futures. Il s'inscrit pleinement dans une démarche de médecine de précision, appelant à une prise en charge personnalisée et multidisciplinaire pour répondre aux besoins complexes des individus concernés, et à l'actualité de l'image de ces deux troubles et de cette comorbidité en Algérie.

Section 1 : Compréhension actuelle des Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA)

Le trouble du spectre autistique (TSA) est une condition neurodéveloppementale complexe qui se manifeste principalement dans la petite enfance, caractérisée essentiellement par des difficultés dans le domaine de la communication sociale qui se manifestent durant les premières années de vie [44] [45], dont La détection précoce et l'intervention sont cruciales, car elles peuvent améliorer de manière significative les résultats développementaux pour les individus concernés [46].

1. Définition et Caractéristiques des Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) - Mise à jour DSM-5-TR (2022) :

Les TSA, troubles neurodéveloppementaux, se caractérisent par une grande hétérogénéité clinique et étiologique, rendant chaque cas unique en termes de type et de sévérité des symptômes, se manifestent par une **dyade de symptômes principaux** : déficits dans la communication et les interactions sociales, comportements répétitifs et intérêts restreints, présentés sur un **spectre** de déficits légers (niveau 1) à graves (niveau 3). [44]. Le concept d'autisme s'est élargi avec le temps, de la disturbances autistiques du contact affectif de Kanner aux TSA qui peut inclure sous ce terme des formes débutant plus tardivement au cours du développement. Cette notion de troubles du spectre autistique (TSA) inclus dans le DSM 5 rend compte de la diversité des tableaux cliniques. Ainsi on retrouve la comorbidité fréquente avec des pathologies somatiques d'anomalies génétiques, de déficience intellectuelle syndromique ou non, d'anomalies électroencéphalographiques et d'épilepsie [5]. En plus du diagnostic clinique, elle insiste sur la nécessité de déterminer les spécificateurs :

- La sévérité de l'autisme
- L'association : à une déficience intellectuelle, à des troubles du fait de l'exclusion du retard de langage des critères du TSA, à une condition génétique, médicale ou environnementale connue ou encore à une catatonie.

Selon le DSM-5-TR (2022) [47], les mises à jour incluent : une reconnaissance accrue des comorbidités, des précisions sur les critères diagnostiques pour améliorer la cohérence, et une emphase renforcée sur l'évaluation dimensionnelle. **Notamment, une attention particulière est portée à la sensibilité culturelle** : les diagnostiqueurs sont invités à considérer les normes culturelles et linguistiques de l'individu, reconnaissant que les déficits de communication sociale peuvent se manifester différemment dans des contextes culturels variés, soulignant ainsi la nécessité d'une évaluation culturellement informée pour un diagnostic précis et des interventions adaptées [45] [47].

Âge de diagnostic : Les signes précoces peuvent être détectés dès 18 à 24 mois, soulignant la nécessité d'un dépistage opportun. En présence de symptômes antérieurs à cet âge, un diagnostic provisoire de retard global du développement (**RGD**) sera retenu [46] [49].

2. Prévalence et facteurs de risque :

La prévalence des troubles du spectre autistique (TSA) est un sujet complexe et en constante évolution. Les estimations varient considérablement d'un pays à l'autre, influencées par des facteurs tels que les critères diagnostiques, les outils d'évaluation utilisés, les pratiques de dépistage et les facteurs socio-culturels. Cette variabilité s'explique par la nature hétérogène des TSA et les défis méthodologiques liés à leur diagnostic.

2.1. Prévalence mondiale :

Le TSA touche environ 1 enfant sur 100 dans le monde **selon l'OMS** [7]. Les garçons sont **4 fois plus diagnostiqués TSA** que les filles, reflétant un **sous-diagnostic féminin**, à cause des **symptômes internalisés** (anxiété), une **compensation sociale** (imitation) et des **intérêts restreints moins atypiques** (animaux, littérature) qui retardent le diagnostic. La prévalence la plus élevée est Aux États-Unis, où les dernières données des CDC (2023) indiquent qu'**un enfant sur 36** a un TSA (ou environ 2,8 %). Environ 1 enfant sur 6 (17 %) âgé de 3 à 17 ans a reçu un diagnostic de déficience intellectuelle, au cours d'une période d'étude de 2009 à 2017 [48]. Ces chiffres proviennent du **Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network (ADDM)**⁵ [48] un système de surveillance qui collecte des données sur les TSA dans plusieurs sites aux États-Unis.

2.2. Prévalence en Algérie :

En Algérie, les données précises sont rares, mais des études régionales suggèrent une prévalence croissante grâce à un dépistage accru. Les chiffres sont cependant sous-estimés, en raison d'un manque de spécialistes et de sensibilisation. Si l'organisation mondiale de la santé estime la prévalence de l'autisme à 1 % de la population mondiale. Rapportée à l'Algérie qui compte 45,02 millions d'habitants au 1er juillet 2021 (source : direction de la Population du Ministère de la Santé) et un million de naissances par an, il y aurait plus de **450 000** personnes avec autisme dans le pays. La question est donc une préoccupation importante pour les autorités en charge de la santé et de l'éducation [36] [42].

2.3. Les facteurs de risque :

Les facteurs de risques du TSA comprennent des éléments génétiques, tels que les mutations de novo, les variations du nombre de copies (**CNV**) et les polymorphismes génétiques, ainsi que l'hérédité et la transmission familiale. Sur le plan environnemental, l'exposition prénatale à des substances toxiques (comme les métaux lourds et les pesticides), les infections maternelles durant la grossesse (notamment la rubéole et le virus Zika), et l'âge avancé des parents sont des préoccupations. Enfin, des facteurs socio-économiques, tels que le niveau d'éducation et le statut socio-économique, peuvent également influencer ce risque. [50] [51]

3. Impacts Multidimensionnels des Troubles du Spectre Autistique (TSA) : Défis Individuels, Familiaux et Sociétaux

3.1. TSA et vie quotidienne :

Les Troubles du Spectre Autistique (TSA) sont hétérogènes, [52] les symptômes variant largement en gravité et en présentation, souvent accompagnés de sensibilités sensorielles et de conditions concomitantes telles que des déficiences intellectuelles ou des troubles anxieux, génèrent des répercussions multidimensionnelles, altérant significativement le fonctionnement individuel, la qualité de vie et les équilibres socio-économiques et psychologiques de l'enfant

⁵ **ADDM** : Le réseau de surveillance de l'autisme et des troubles du développement (ADDM) est un programme de surveillance de la prévalence des TSA chez les enfants aux Etats unis (USA). [48]

et de son écosystème familial. **Sur le plan fonctionnel**, les altérations de la communication, des interactions sociales et des régulations sensorielles entravent l'autonomie et l'intégration socio-scolaire, nécessitant des interventions spécialisées (orthophoniques, psychomotrices) dont l'accessibilité inégale exacerbe les retards développementaux. **La qualité de vie** s'en trouve dégradée, marquée par un isolement potentiel de l'enfant et un épuisement systémique des aidants, confrontés à une charge émotionnelle et logistique continue [53].

3.2. Stigmatisation et préjugés :

La stigmatisation et les préjugés liés à une compréhension erronée des TSA dans la société exacerbent ces difficultés. Les idées fausses entraînent discrimination et exclusion. Il est donc essentiel de promouvoir des initiatives inclusives visant à sensibiliser le public sur l'autisme et à favoriser une meilleure compréhension et acceptation des personnes autistes [53].

3.3. Impact socio-économique, le fardeau financier découle des coûts directs (thérapies privées, outils adaptés) et indirects (réduction d'activité professionnelle parentale), aggravé par l'insuffisance des structures publiques. Cette précarité contraint souvent les familles à des arbitrages délétères, compromettant l'accès à des soins optimaux [54].

3.4. Impact psychologique : L'enfant expose un risque accru de comorbidités anxieuses ou dépressives, nourries par l'incompréhension sociale ou les expériences de marginalisation. La cellule familiale, quant à elle, subit un stress chronique, une stigmatisation latente (« responsabilité parentale » présumée) et une détresse psychosociale, susceptibles de cristalliser des tensions conjugales, un épuisement maternel et paternel ou une négligence involontaire envers la fratrie [55] [56].

3.5. Impact sur les systèmes de santé :

Les TSA constituent un défi majeur pour les systèmes de santé, exigeant des équipes multidisciplinaires (pédiatres, psychiatres, psychologues, orthophonistes) et des interventions coûteuses. Le manque de ressources, notamment dans les pays en développement comme l'Algérie, limite l'accès aux soins. De surcroît, l'impact des TSA se fait sentir sur les systèmes de santé et sur l'économie, en générant à la fois des coûts directs (associés aux interventions médicales, éducatives et de soutien) et des coûts indirects (liés à la perte de productivité et au fardeau psychosocial). [57] [58]

4. L'histoire de l'autisme :

4.1. Les TSA de la stigmatisation à la neurodiversité :

Bien que le trouble du spectre autistique (TSA) soit souvent compris en se concentrant sur les déficits, certaines perspectives encouragent la reconnaissance des forces et des capacités uniques des individus sur le spectre, favorisant ainsi une vision plus inclusive de la neurodiversité [59].

D'un côté, l'histoire du TSA montre une évolution constante de sa compréhension, débutant avec les premières descriptions cliniques de **Grunya Sukhareva** dans les années 1926 [60].

Cependant, c'est **Leo Kanner** qui, en 1943, a véritablement défini l'autisme infantile en mettant l'accent sur les troubles affectifs et de communication, en reprenant le terme "autisme," emprunté à **Eugen Bleuler**, désignait à l'origine un retrait du monde extérieur, et qui a véritablement défini l'autisme infantile en soulignant les troubles profonds de la relation affective et de la communication, qu'il a qualifiés de "**Autistic disturbances of affective contact**" ou "**troubles autistiques du contact affectif**" [61]. Le terme "autisme" lui-même, emprunté à Eugen Bleuler, désignait initialement un retrait du monde extérieur [62].

Lorna Wing ⁶⁶a ensuite élargi cette définition, introduisant le concept de "spectre autistique" pour mieux rendre compte de la diversité des manifestations cliniques [63].

Le DSM-5 a adopté cette notion, définissant les troubles du spectre autistique (TSA) comme un ensemble de troubles du neurodéveloppement caractérisés par des altérations persistantes de la communication sociale et des comportements restreints et répétitifs [64].

Le terme "**TSA syndromique**" désigne l'autisme associé à des syndromes génétiques connus, une notion qui a évolué depuis les premières descriptions de l'autisme par Kanner et Asperger dans les années 1940. Les avancées en génétique, notamment dans les années 1970 avec la découverte de liens entre l'autisme et le syndrome de Fragile X, ont permis de distinguer les formes syndromiques des formes non syndromiques [2].

L'évolution des classifications diagnostiques, avec le DSM-5 en 2013, a formalisé cette distinction en regroupant tous les troubles sous le spectre autistique, tout en soulignant l'importance des bases génétiques [44].

De l'autre côté, l'histoire de la reconnaissance sociale de l'autisme est une évolution progressive, passant d'une perception initialement **stigmatisante**, associant l'autisme à un trouble psychiatrique grave, vers une reconnaissance de la **neurodiversité** [65] [66]. Cette nouvelle perspective a non seulement transformé notre compréhension de l'autisme, mais a également révolutionné les pratiques diagnostiques et thérapeutiques. L'adoption d'outils d'évaluation standardisés, comme l'ADOS et la CARS, et le développement de thérapies personnalisées, témoignent de cette évolution. Parallèlement, les avancées technologiques, notamment en génétique et en neuroimagerie, offrent de nouvelles perspectives pour comprendre les mécanismes sous-jacents aux TSA et développer des interventions plus ciblées qui se rapprochent de plus en plus du concept de la médecine de précision [67] [68] [69] [70].

Comme le DSM5-RT a avancé [47], les représentations de l'autisme varient considérablement selon les cultures, influencées par des contes de fées, des clichés, des préjugés et des croyances religieuses ou traditionnelles. En Afrique, les autistes sont parfois perçus comme des idiots, des sorciers ou des malédictions, nécessitant des séances d'exorcisme. En revanche, des études menées au Québec [71] et en France [72] montrent que les parents d'origine étrangère peuvent coexister entre des explications biomédicales et religieuses/traditionnelles, soulignant l'importance de prendre en compte la dimension culturelle dans l'accompagnement des enfants autistes. La stigmatisation associée à l'autisme est également prévalente en Corée et en Iran, où les cas d'autisme sont souvent cachés ou non diagnostiqués en raison de la réticence des parents à parler des problèmes de leur enfant [66].

Le concept "**autisme friendly**" vise à créer des environnements, produits et services accueillants pour les personnes autistes. Cela implique plusieurs éléments clés : **accessibilité sensorielle** (contrôle de l'environnement, éclairage et son adaptable) ; **communication claire et prévisible** (informations visuelles, langage simple, prévisibilité) ; **flexibilité et adaptabilité** (options de participation, espaces pour la régulation émotionnelle, personnel formé) ; et **l'utilisation de la technologie** pour faciliter l'expérience. En intégrant ces aspects

⁶⁶ **Grunya Sukhareva** : Médecin, russe, née en 1891 et décédée en 1981. Ses travaux ont porté sur les premières descriptions cliniques de l'autisme. [60]

Leo Kanner : Médecin, américain (d'origine autrichienne), né en 1894 et décédé en 1981. Ses travaux ont défini l'autisme infantile, mettant l'accent sur les troubles affectifs et de communication. [61]

Eugen Bleuler : Psychiatre, suisse, né en 1857 et décédé en 1939. Ses travaux ont introduit le terme "autisme" pour décrire un retrait du monde extérieur. [62]

Lorna Wing : Psychiatre, britannique, née en 1928 et décédée en 2014. Ses travaux ont contribué à la compréhension du spectre autistique et ont popularisé le syndrome d'Asperger. [63]

et en sollicitant régulièrement des retours de la communauté autiste, il est possible de développer des initiatives dans divers domaines (loisirs, éducation, commerce, technologie) qui soient véritablement inclusives et confortables pour les personnes autistes [65].

Dans cette histoire, l'évolution des classifications du TSA dans le DSM (III à 5) et la CIM (10 à 11) marque un passage d'une approche catégorielle (sous-types distincts) à une conceptualisation spectrale unifiée, centrée sur un continuum de sévérité des déficits socio-communicationnels et des comportements répétitifs. Le DSM-5 (2013) et la CIM-11 (2019), en harmonisation nosographique, ont supprimé les sous-catégories (Asperger, trouble désintégratif) pour privilégier une évaluation dimensionnelle, intégrant l'hétérogénéité clinique, l'impact fonctionnel quotidien et les avancées neuroscientifiques. Cette refonte reflète une reconnaissance accrue de la neurodiversité et vise à optimiser les pratiques diagnostiques, les interventions personnalisées et l'inclusion sociale [73] [74] [75]. (Figure1)

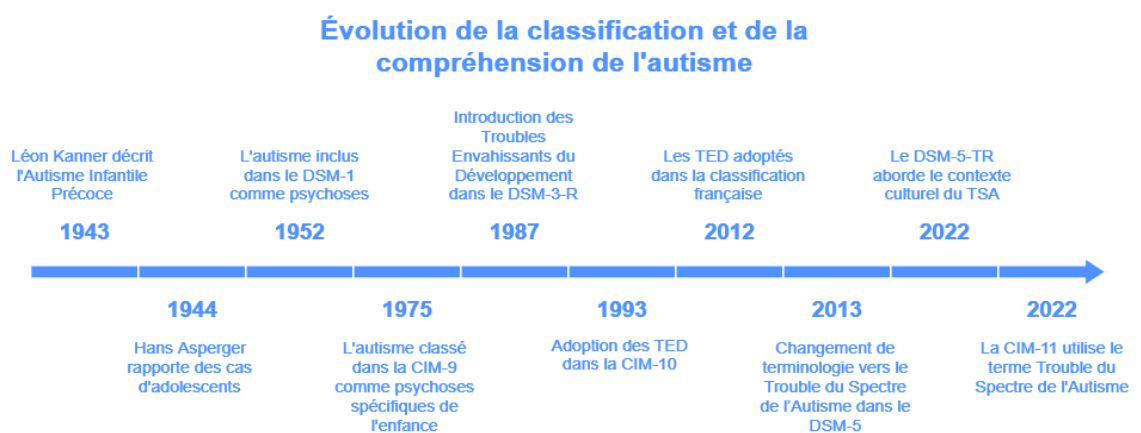


Figure 1. Evolution du concept de l'autisme

4.2. L'histoire des comorbidités liées aux TSA

Les comorbidités des TSA reconnues depuis Kanner et Asperger n'ont été retenues dans les critères diagnostiques que dans le **DSM-5 (2013)** puis dans le **DSM-5-TR (2022)** avec une mise en lumière de la variabilité des présentations cliniques et des formes associées (Figure 2) [47] [76] [77].

Dans le cadre du DSM-5-TR, selon une approche systémique, les comorbidités associées aux Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) sont reconnues pour leur complexité et leur fréquence élevée. Outre les **Troubles Anxieux** (comme l'anxiété généralisée, les phobies et le trouble panique), les **Troubles Dépressifs** (notamment la dépression majeure), et les **Troubles de l'Humeur** (y compris le trouble bipolaire), les individus avec TSA peuvent également présenter des **Troubles du Développement Neurologique** supplémentaires, tels que le **Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité (TDAH)**. De plus, des **problèmes gastro-intestinaux**, des **difficultés de régulation sensorielle**, des **troubles du sommeil**, et des **problèmes de santé physique** (comme les problèmes de croissance, les douleurs chroniques) sont couramment observés. Le DSM-5-TR met l'accent sur l'importance d'une évaluation globale pour identifier ces comorbidités, permettant ainsi l'élaboration de plans de traitement individualisés et multidisciplinaires qui abordent l'ensemble des besoins de la personne avec TSA, visant à améliorer significativement sa qualité de vie [47].

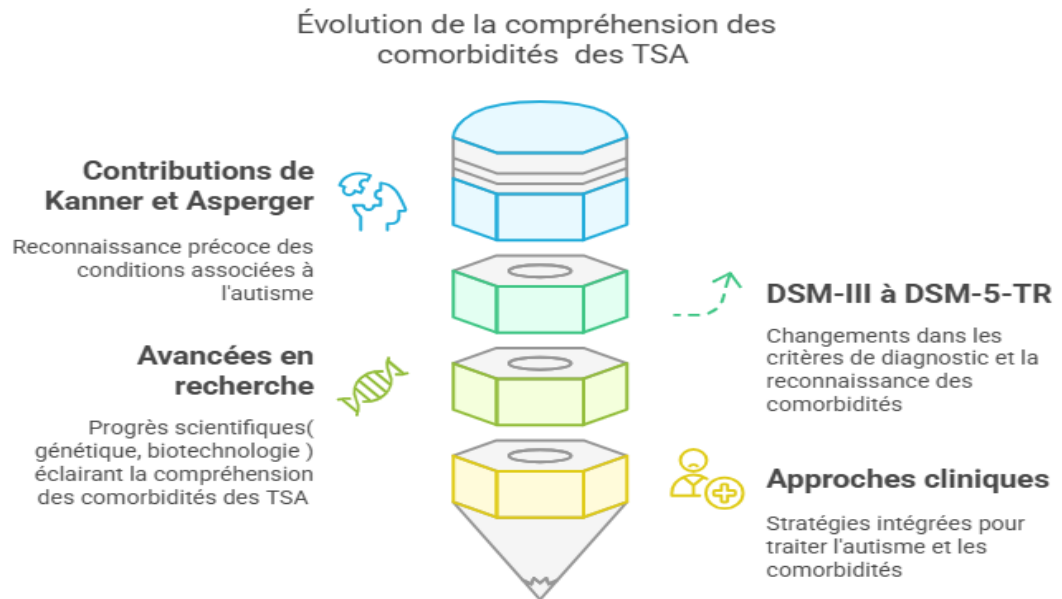


Figure 2. Evolution du concept de la comorbidité des TSA

5.Caractéristiques cliniques :

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA), condition neurodéveloppementale complexe, se caractérise par des altérations persistantes de la communication sociale, des interactions réciproques et des comportements restreints ou répétitifs, souvent associés à une hyperréactivité sensorielle. Ces manifestations cliniques hétérogènes, apparaissant fréquemment avant l'âge de deux ans, s'accompagnent fréquemment d'un diagnostic provisoire de retard global du développement, marqué par des décalages dans les domaines moteur, langagier et socio-adaptatif [78] [79] . L'impact fonctionnel sur le quotidien est substantiel, affectant l'autonomie, la gestion des routines et l'intégration sociale, avec des répercussions majeures sur la qualité de vie des individus et de leurs familles. Cependant, la diversité des manifestations cliniques au sein du spectre reflète une grande hétérogénéité (Figure 3). Cette variabilité s'observe tant dans la sévérité des symptômes que dans leur expression, allant de formes légères permettant une relative autonomie à des formes sévères nécessitant un soutien intensif. Ce caractère hétérogène est souvent aggravé ou modulé par la présence de comorbidités associées, telles que l'anxiété, les troubles de l'attention avec hyperactivité (TDAH), l'épilepsie, les troubles du sommeil, des problèmes organiques ou des déficits moteurs ou sensoriel.

Cette complexité pose des défis majeurs pour le diagnostic et la prise en charge, car chaque individu présente un profil unique nécessitant des interventions multidimensionnelles personnalisées [78] [79] [80] [81].

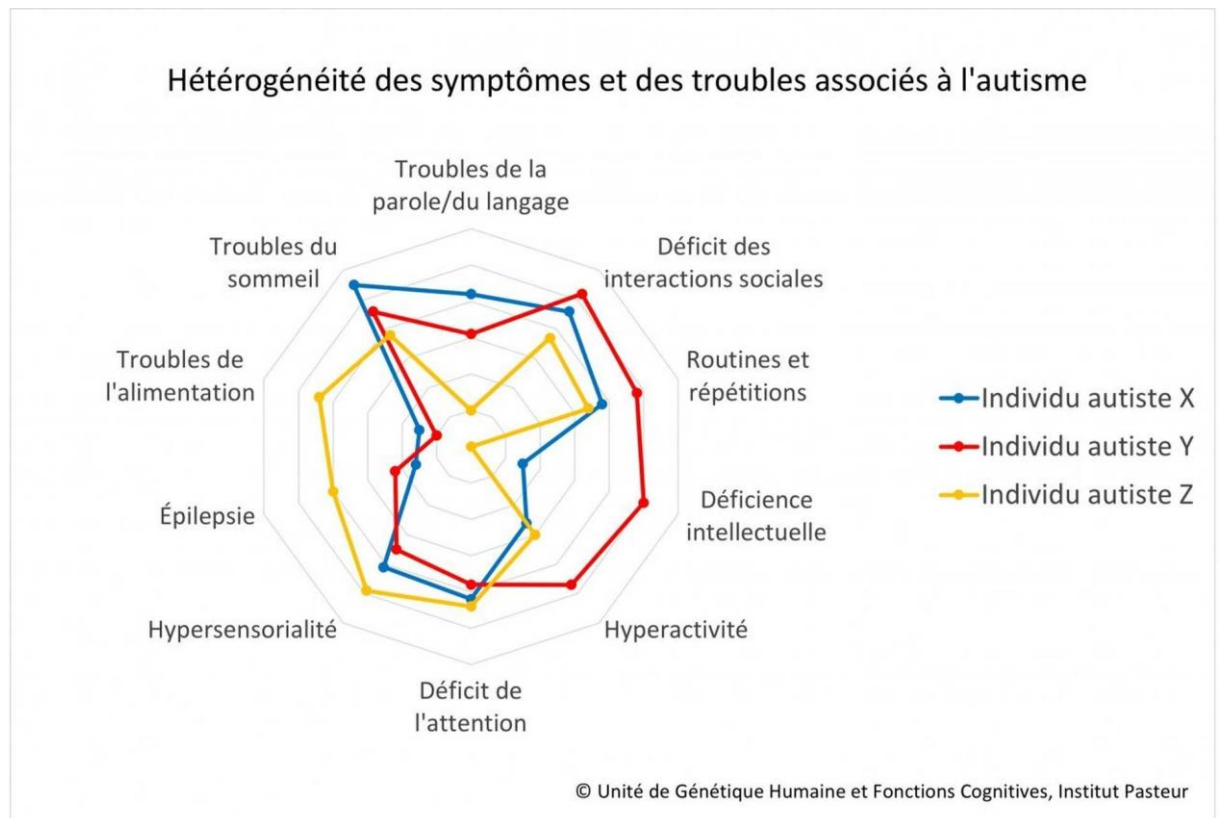


Figure 3. Hétérogénéité des TSA.[82]

Cette figure illustre l'hétérogénéité des symptômes et des troubles associés à l'autisme, mettant en évidence la diversité des manifestations chez les individus atteints de ce trouble. Voici les points clés à retenir :

Diversité des symptômes : Il montre que les individus autistes peuvent présenter une variété de symptômes et de troubles associés, tels que des troubles de la parole/langage, des troubles du sommeil, des déficits des interactions sociales, des troubles de l'alimentation, et des routines/répétitions. Cette diversité souligne la complexité et l'individualité de chaque cas d'autisme.

Variabilité interindividuelle : Le diagramme compare trois individus autistes (X, Y, Z) pour montrer que chacun peut avoir un profil unique de symptômes et de troubles associés. Par exemple, un individu peut souffrir d'épilepsie, un autre de déficience intellectuelle, et un troisième d'hyperactivité ou de déficit de l'attention. Cela met en lumière l'importance d'une approche personnalisée dans le diagnostic et la prise en charge de l'autisme.

Troubles comorbides Le diagramme inclut des troubles souvent associés à l'autisme, comme l'épilepsie, la déficience intellectuelle, et les troubles de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Ces comorbidités peuvent influencer la gravité des symptômes et nécessiter des interventions spécifiques.

6. Les facteurs étiologiques et les théories explicatives des troubles du spectre autistique : une approche multidimensionnelle :

6.1. Les théories explicatives de l'autisme :

Les théories explicatives de l'autisme sont multiples et évoluent constamment.

Traditionnellement, la **théorie psychanalytique (mère réfrigérateur)** [83], mettant l'accent sur des facteurs environnementaux, notamment les relations précoces avec les parents, pour expliquer l'autisme. Bien que cette perspective ait été largement remise en question, elle a contribué à sensibiliser sur l'importance de l'environnement dans le développement de l'enfant. Aujourd'hui, les recherches se concentrent davantage sur les **bases biologiques** [84] de l'autisme.

Les **théories neurobiologiques** [85][86] soulignent des différences au niveau du cerveau, telles que des anomalies dans la connectivité neuronale, des dysfonctionnements de certains neurotransmetteurs , ou un déséquilibre excitation/inhibition, reflétant une perturbation dans la régulation des processus neuronaux.

Les **théories génétiques** [20] mettent en évidence le rôle de mutations génétiques, souvent combinées à des facteurs environnementaux, dans l'apparition de l'autisme.

Enfin, les **théories cognitives** [87] expliquent les difficultés sociales et communicatives des personnes autistes par des différences dans le traitement de l'information.

Bien que ces théories ne s'excluent pas mutuellement, elles offrent des perspectives complémentaires pour comprendre la complexité de l'autisme. : le TSA est une maladie complexe résultant d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux qui perturbent le développement cérébral. (Figure 4) (Tableau T1)

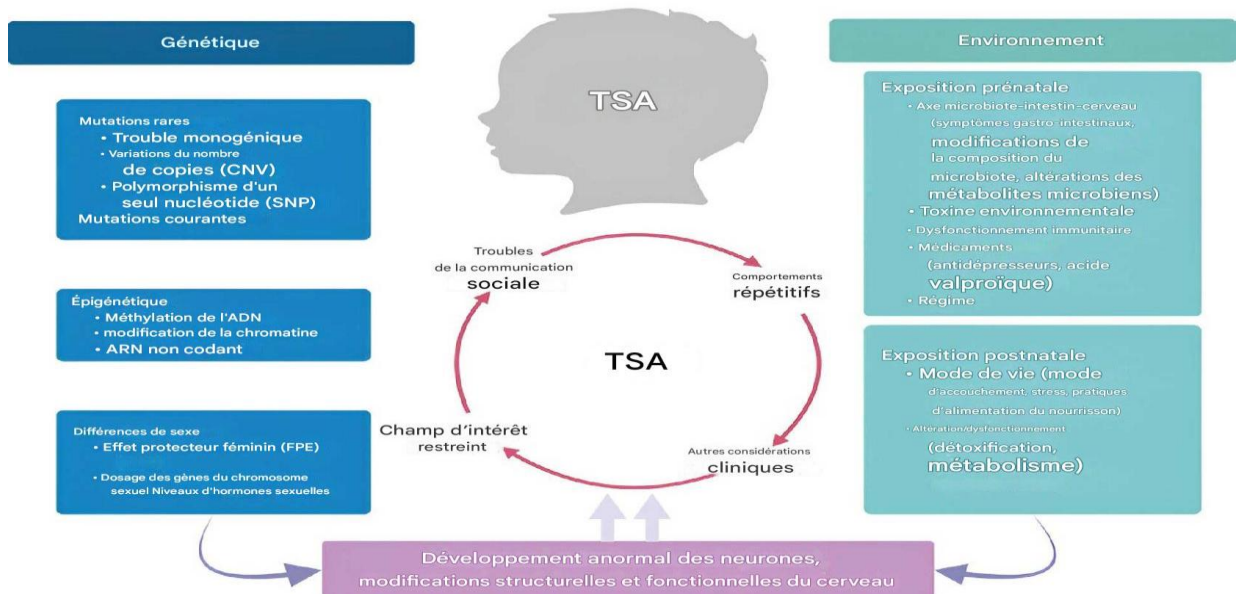


Figure 4. Facteurs étiologiques des TSA

Tableau T1 : Théories explicatives des TSA

Théorie	Postulats clés	Mécanismes/Exemples	Statut actuel/Critiques
Psychanalytique	Carence affective maternelle précoce comme cause principale	"Mère réfrigérateur" (Bettelheim) - Attachement insécure	Rejetée par la communauté scientifique - A contribué à l'étude de l'attachement et des interactions précoces [83]
Neurobiologique	Anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles	Hyper/hypoconnectivité neuronale - Déséquilibre GABA/glutamate, déséquilibre excitation/inhibition	Confirmée par IRM/EEG - Liée aux troubles sensoriels et sociaux [84] [85] [86]
Génétique	Mutations génétiques (spontanées ou héritées)	Interactions gène-environnement - Gènes SHANK3 (synapses), SCN2A (canaux ioniques) - Variations du nombre de copies (CNV)	Héritabilité estimée à 50-80% - Plus de 100 gènes impliqués, souvent dans la synaptogenèse [20]
Cognitive	Déficits dans le traitement de l'information sociale	Théorie de l'esprit (Baron-Cohen) - Déficit de la cohérence centrale, et les fonctions exécutives	Explique les difficultés de communication et d'interaction sociale Complémentaire aux modèles biologiques [87]

6.2. Facteurs étiologiques des TSA (Approche systémique).

Les expériences sur des modèles animaux et les études post-mortem. Nous avons regroupé les causes et les risques multifactoriels du TSA en trois catégories étiologiques : biologiques, psychologiques et environnementaux. Les résultats suggèrent que l'autisme pourrait être évalué comme un trouble systémique plutôt que seulement à travers le prisme des troubles mentaux et comportementaux [87] [88] [87] [87] [88] [89] [90] [91] [92] (TableauT2).

✚ Théorie Intégrative et Approche systémique, les TSA au de la d'un trouble neurodéveloppementale :

La théorie intégrative propose une approche multidimensionnelle, combinant les facteurs biologiques, psychologiques et environnementaux pour expliquer la diversité des manifestations cliniques observées dans les TSA. [87]

Aujourd'hui, les TSA sont reconnus comme des conditions à la fois médicales, psychosociales et cognitives, ce qui souligne la nécessité d'adopter des approches interdisciplinaires et individualisées pour la prise en charge et l'inclusion des personnes atteintes de TSA [87].

Donc les TSA sont des troubles complexes qui nécessitent une compréhension approfondie des interactions entre les facteurs biologiques, environnementaux, cognitifs et sociaux. Les avancées dans la recherche en génétique, en neurobiologie et en épigénétique

offrent de nouvelles perspectives pour améliorer le diagnostic, la prise en charge et l'accompagnement des personnes atteintes de TSA [87] [91]

Aborder de manière harmonieuse les Troubles du Spectre Autistique (TSA) dans un cadre bio-psycho-social, est crucial pour dépasser le conflit entre perspectives biologiques et psychosociales [87] [91].

Les Troubles du Spectre Autistique (TSA) s'enracinent dans une **interaction dynamique entre facteurs génétiques, épigénétiques, neurobiologiques, immunitaires, microbiens et environnementaux, psychosociaux et cognitives**. Les mutations de gènes clés (*SHANK3*, *SCN2A*), les altérations épigénétiques (méthylation de l'ADN, modifications d'histones) et les déséquilibres synaptiques (excitation/inhibition, dysfonction microgliale) constituent des mécanismes centraux. L'activation immunitaire maternelle, la dysbiose intestinale (déséquilibre *Clostridia/Bifidobacterium*) et les expositions précoces (polluants, stress prénatal) agissent comme catalyseurs de vulnérabilité.

Ces facteurs, interconnectés, façonnent une **hétérogénéité phénotypique** nécessitant une stratification des patients en sous-groupes étiologiques (inflammatoires, synaptiques, dysbiotiques).

Les avancées récentes appellent à une **médecine de précision** intégrant biomarqueurs multimodaux (génomique, métabolomique), interventions ciblées (probiotiques, modulateurs immunitaires) et technologies innovantes (IA, neuroimagerie), transformant la complexité biologique en leviers thérapeutiques personnalisés. Cette approche systémique replace le patient au cœur d'une recherche translationnelle résolument interdisciplinaire [91].

Tableau T2 : Facteurs étiologiques des TSA (selon l'approche systémique) [87] [88] [87] [87] [88] [89] [90] [91] [92]

Facteur	Sous-catégories	Exemples/Données	Impact/Interaction
Génétique/Épigénétique	- Mutations ponctuelles - Modifications épigénétiques	Gènes CHD8 (chromatine), MECP2 - Méthylation de l'ADN (par exposition aux polluants)	- Synergie avec l'environnement - Influence la plasticité synaptique
Neurodéveloppement	- Croissance axonale anormale - Déséquilibre excitation/inhibition	Excès de synapses glutamatergiques - Microglie hyperactive	- Lié aux comorbidités (épilepsie, troubles du sommeil)
Immunitaire	- Inflammation prénatale - Auto-immunité maternelle	-Cytokines (IL-6, TNF- α) durant la grossesse	- Perturbe la migration neuronale - Risque doublé
Microbiome intestinal	- Dysbiose - Perméabilité intestinale	- Excès de Clostridia - Carences en Bifidobacterium	- Production de toxines (propionate) - Liens via l'axe intestin-cerveau
Facteurs psychogènes	Le stress parental Les modèles d'attachement : Des dynamiques familiales dysfonctionnelles Les normes culturelles	peuvent interagir avec d'autres éléments biologiques et environnementaux .	Un enfant dont les besoins émotionnels ne sont pas satisfaits par ses parents pourrait montrer des signes d'autisme en raison d'une incapacité à établir des relations sociales saines
Cognitives	- Déficits dans le traitement de l'information sociale	- Théorie de l'esprit - Déficit de la cohérence centrale, et les fonctions exécutives	- Explique les difficultés de communication et d'interaction sociale - Complémentaire aux modèles biologiques
Interactions Gène-Environnement	Les interactions entre les facteurs génétiques et environnementaux sont essentielles pour comprendre l'étiologie des TSA. Les recherches montrent que les mutations génétiques	La méthylation de l'ADN et la modification des histones, jouent un rôle dans ces interactions, influençant l'expression génique et contribuant à la susceptibilité aux TSA	Les expositions environnementales peuvent perturber les voies biologiques similaires, suggérant des convergences dans les mécanismes pathogéniques

6.3. Approches innovantes en recherche/thérapie : (Tableau T3)

Les progrès dans les technologies omiques, la neuroimagerie avancée et l'intelligence artificielle (IA) révolutionnent la recherche sur les biomarqueurs et les thérapies ciblées pour les maladies neurodégénératives et psychiatriques. Ces avancées permettent une médecine plus personnalisée en identifiant des sous-groupes de patients grâce à des signatures moléculaires spécifiques, détectant des altérations précoces via la neuroimagerie et en développant des modèles prédictifs avec l'IA. Cependant, malgré ces progrès, les défis persistants, notamment les coûts élevés et l'efficacité variable des traitements, ainsi que les questions éthiques liées à l'utilisation de l'IA, soulignent la nécessité d'une approche intégrée pour optimiser les résultats thérapeutiques [92] [93] [94] [95].

Tableau T3. Approches innovantes en recherche/thérapie

Domaine	Technologies/Outils	Applications concrètes	Avantages/Défis
Biomarqueurs	- Omiques (génomique, métabolomique) - Neuroimagerie avancée	Identification de sous-groupes (inflammatoires et synaptiques)	Médecine personnalisée - Coûts élevés
Thérapies ciblées	- Modulateurs synaptiques (arbaclofen) - Probiotiques (L. reuteri)	Correction des déséquilibres excitation/inhibition - Réduction de l'inflammation	Efficacité variable selon le phénotype
Intelligence Artificielle	- Analyse de données massives - Modèles prédictifs	- Diagnostic précoce (analyse du regard, vocalisations)	Questions éthiques (biais des algorithmes)

6.4. Au Cœur de la Génétique, les TSA et la médecine personnalisée

Les Troubles du Spectre Autistique (TSA) sont des troubles neurodéveloppementaux complexes, résultant d'une interaction entre facteurs génétiques, environnementaux et épigénétiques. On estime qu'il y a à peu près 1 700 gènes impliqués dans le neurodéveloppement de façon robuste. Et malgré que ces anomalies génétiques soient nombreuses, elles convergent vers des fonctions biologiques communes, comme l'établissement des points de contact entre les neurones (les synapses). Au centre, ceux participant à la plasticité synaptique [97]. Si 4 % des individus avec autisme portent des variations génétiques fortes impliquées dans l'autisme, près de 1 % des individus issus de la population générale les portent également et présentent des performances cognitives moindres conjuguées à un niveau socioéconomique plus faible [97].

Une revue systématique (2016-2024) [98] a exploré les mécanismes génétiques et épigénétiques impliqués dans les TSA, en s'appuyant sur 8 études. Les principaux résultats mettent en évidence une hétérogénéité génétique avec une héritabilité de 60%, impliquant des gènes candidats clés tels que SHANK3 et OXTR, ainsi que des anomalies chromosomiques (CNV et syndromes monogéniques comme la sclérose tubéreuse et le syndrome de l'X fragile). L'analyse des variantes génétiques associées au TSA révèle également l'importance des variantes de novo, en particulier dans des gènes tels que SHANK2 et BRSK2 impliqués dans la fonction synaptique et le neurodéveloppement, ainsi que des variations du nombre de copies (CNV) trouvées chez 10 à 20% des personnes atteintes de TSA, affectant des régions notables comme 15q11.2 et 16p11.2. Des gènes candidats comme ADNP, ANK2 et DSCAM

ont été liés au TSA, avec des candidats émergents tels qu'AGPAT3 et RAB8B. Les mécanismes épigénétiques, tels que la méthylation de l'ADN et les modifications des histones, jouent également un rôle crucial.

La nature polygénique des TSA et l'interaction gène-environnement soulignent la complexité de ces troubles. L'identification de sous-types génétiques ouvre la voie à une médecine personnalisée avec des interventions ciblées. Les futures recherches devraient se concentrer sur des études GWAS à grande échelle, l'exploration des mécanismes épigénétiques et l'intégration de données omiques pour une meilleure compréhension et prise en charge des TSA) [99].

La base de données SFARI⁷[96] répertorie environ 1000 gènes associés au TSA, catégorisés en fonction de leur force d'association :

Catégorie Syndromique

La catégorie syndromique comprend des mutations associées à un risque accru substantiel, systématiquement liées à des caractéristiques supplémentaires non requises pour un diagnostic de trouble du spectre autistique (TSA). Si des preuves indépendantes impliquent un gène dans le TSA idiopathique, il sera répertorié comme « #S » (par exemple, 2S, 3S). En l'absence de preuves indépendantes, le gène sera simplement noté « S » [96].

Gènes notés

✓ Catégorie 1 (Confiance élevée)

Cette catégorie comprend des gènes clairement impliqués dans les TSA. Ces gènes présentent généralement au moins trois mutations de novo susceptibles de perturber leur fonction, reportées dans la littérature. Les mutations identifiées dans le séquençage de la cohorte SPARK sont généralement communiquées aux participants. Certains de ces gènes atteignent le seuil le plus rigoureux de signification à l'échelle du génome, tous affichant un taux de fausses découvertes de $< 0,1$ [96]

✓ Catégorie 2 (Candidat fort)

Cette catégorie inclut des gènes avec deux mutations de novo susceptibles de perturber leur fonction. Un gène peut également être considéré s'il est impliqué de manière unique dans une étude d'association génomique, atteignant la signification à l'échelle du génome ou étant systématiquement répliqué, avec des preuves que la variante à risque a un effet fonctionnel [96].

✓ Catégorie 3 (Preuve suggestive)

Les gènes de cette catégorie présentent une seule mutation de novo susceptible de perturber leur fonction. Les preuves peuvent provenir d'une étude d'association significative mais non reproduite, ou d'une série de mutations héréditaires rares sans comparaison statistique rigoureuse avec les témoins [96].

6.5. L'épigénétique et Trouble du Spectre Autistique (TSA)

L'épigénétique du Trouble du Spectre Autistique (TSA) est un domaine d'étude en plein essor, se concentrant sur la manière dont les modifications épigénétiques, telles que la méthylation de l'ADN, contribuent au développement du trouble et à sa réversibilité potentielle. Des recherches récentes ont mis en évidence la complexité du paysage épigénétique du TSA, en soulignant l'interaction entre les prédispositions génétiques et les

⁷ **SFARI Gene** est une **base de données en ligne évolutive**, développée par la Simons Foundation Autism Research Initiative (SFARI), qui recense et organise des informations sur les **gènes associés aux troubles du spectre autistique (TSA)**. Elle est conçue pour aider les chercheurs à explorer la **génétique de l'autisme** en fournissant un accès rapide et structuré à des données actualisées sur les gènes impliqués dans cette condition neurodéveloppementale. [96]

influences environnementales. Cette synthèse explore la compréhension actuelle des mécanismes épigénétiques du TSA et le potentiel de réversibilité. [100]

La méthylation de l'ADN est une modification épigénétique clé impliquée dans le TSA, affectant l'expression des gènes sans altérer la séquence de l'ADN. Des études ont identifié des gènes différemment méthylés chez des individus atteints de TSA, tels que NFATC1, MANBA et ARAP1, qui pourraient servir de biomarqueurs potentiels [100].

Des études d'association à l'échelle de l'épigénome (EWAS) ont révélé des changements spécifiques de méthylation de l'ADN associés au TSA, y compris des loci comme MYT1L et MAD1L1, influencés par des variantes de risque génétique) [100].

La dérive épigénétique, un phénomène où les marques épigénétiques changent au fil du temps, est significativement plus élevée chez les individus atteints de TSA, suggérant des altérations précoces du développement [101].

La réversibilité des changements épigénétiques dans le TSA reste un sujet d'intérêt. Bien que certaines modifications épigénétiques soient stables, d'autres peuvent être réversibles par des interventions ciblant des facteurs environnementaux ou par des moyens pharmacologiques [102].

La présence de variations épigénétiques rares dans des gènes liés au TSA indique des cibles potentielles pour une intervention thérapeutique, qui pourrait modifier le paysage épigénétique et améliorer les symptômes [103].

Bien que le potentiel de réversibilité des changements épigénétiques dans le TSA soit prometteur, il est important de considérer la complexité et l'hétérogénéité du trouble. Les facteurs génétiques, tels que les variations du nombre de copies et les mutations de novo, jouent également un rôle significatif dans l'étiologie du TSA, compliquant ainsi le potentiel d'interventions épigénétiques directes [102].

6.6. La pléiotropie génétique dans les TSA :

Dans les troubles du spectre autistique (TSA), la pléiotropie désigne le phénomène où un seul gène, comme *SHANK3* ou *SCN2A*, peut influencer une variété de symptômes, tels que des déficits sociaux, des troubles sensoriels ou des comportements répétitifs, en raison de son rôle dans des processus neurodéveloppementaux complexes, notamment la synaptogenèse ou la signalisation neuronale. Cette capacité d'un gène à s'exprimer de multiples façons contribue à l'hétérogénéité des TSA, où des patients partageant une même mutation peuvent présenter des phénotypes distincts, compliquant le diagnostic et la recherche [99] [419].

6.7. Les facteurs neurobiologiques des troubles du spectre autistique (TSA)

Les facteurs neurobiologiques des troubles du spectre autistique (TSA) englobent des anomalies cérébrales, des déséquilibres chimiques et des perturbations du développement neuronal, interagissant probablement avec des facteurs génétiques et environnementaux. [353].

Les anomalies cérébrales incluent des différences de volume et de connectivité, notamment dans le cortex préfrontal et le lobe temporal. [84] [353].

Les déséquilibres chimiques concernent la sérotonine, le GABA et le glutamate, avec un déséquilibre crucial entre l'inhibition et l'excitation, caractérisé par une réduction de l'inhibition GABAergique et/ou une augmentation de l'excitation glutamatergique, contribuant à l'hyperexcitabilité neuronale observée dans les TSA. [85] [86].

Bien que le rôle exact de la sérotonine reste débattu, les perturbations du développement neuronal, telles que des anomalies dans la migration cellulaire et la formation des synapses, sont souvent liées à des mutations génétiques. Ces facteurs contribuent aux symptômes autistiques et sont essentiels pour le diagnostic et les interventions, en particulier dans des contextes où les ressources sont limitées [115].

7. Evaluation diagnostic des TSA selon l'approche multidisciplinaire :

7.1. Principes et conduites pratiques :

Selon les lignes directrices de NICE, ESCAP et le CDC ⁸l'évaluation de l'autisme doit dépasser le simple diagnostic, en tenant compte des risques et du fonctionnement global (physique, psychologique, et social) de la personne [104] [105] [106] [107] [108] [109] [110].

L'évaluation diagnostique des TSA est un processus holistique et multidimensionnel qui vise à poser un diagnostic précis, à identifier les besoins de la personne et à mettre en place un plan de prise en charge individualisé. Elle repose sur une approche multidisciplinaire, combinant l'évaluation des aspects médicaux, cognitifs, comportementaux et sociaux. Les professionnels de la santé mentale utilisent une gamme de tests et d'échelles standardisées, en se référant aux critères du DSM-5 et de la CIM-11, pour évaluer les déficits persistants de la communication sociale et des interactions sociales, ainsi que les comportements restreints et répétitifs.

L'évaluation prend également en compte le fonctionnement adaptatif de la personne, ses forces, ses difficultés et ses intérêts personnels, afin de définir les besoins de traitement et de soutien appropriés.

L'approche centrée sur la famille est essentielle dans le diagnostic et le suivi des TSA, impliquant une collaboration étroite et une écoute active des inquiétudes et des attentes familiales. [104]

Le diagnostic, basé sur les critères du DSM-5- RT et de la CIM-11, est généralement possible vers 2 ans, mais un diagnostic de retard globale de développement (RGD) peut être plus approprié avant 18 mois. Le processus d'évaluation comprend quatre étapes : la surveillance du développement, le dépistage précoce avec des outils comme le M-CHAT, l'entretien clinique approfondi (ADI-R) et l'observation directe de l'enfant (ADOS, CARS, ECA-R). [111].

Le dépistage précoce est crucial pour des interventions adaptées améliorant le développement et le soutien familial, bien que les pratiques varient selon les pays. [112].

L'évaluation diagnostique doit être menée par une **équipe pluridisciplinaire**, réunissant des experts de divers horizons (psychiatres, psychologues, ergothérapeutes, orthophonistes, etc.). Cette approche **holistique et intégrée** prend en compte non seulement

⁸ Le NICE, l'ESCAP et le CDC sont des organisations clés dans la compréhension et la gestion des TSA. Le NICE élabore des recommandations cliniques basées sur des preuves, l'ESCAP harmonise les pratiques européennes avec un guide de pratique, et le CDC surveille l'épidémiologie des TSA aux États-Unis. Ensemble, ils contribuent à améliorer le diagnostic, le traitement et le soutien aux personnes atteintes de TSA.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Le NICE est une organisation britannique qui élabore des **recommandations fondées sur des preuves** pour le diagnostic, la prise en charge et le traitement des TSA, tant chez les enfants que chez les adultes.

ESCAP (European Society of Child and Adolescent Psychiatry)

L'ESCAP est une société européenne qui regroupe des psychiatres spécialisés dans la santé mentale des enfants et adolescents. En lien avec les TSA, elle a développé un **guide de pratique** (publié en 2019) pour harmoniser la détection, le diagnostic et le traitement de l'autisme à travers l'Europe, en particulier dans les zones mal desservies

CDC (Centers for Disease Control and Prevention)

Le CDC est une agence fédérale américaine de santé publique qui joue un rôle clé dans la recherche et la surveillance des TSA aux États-Unis. Via son programme **ADDM Network** (Autism and Developmental Disabilities Monitoring),

les **symptômes présents** mais aussi le **contexte culturel et environnemental** de l'individu, offrant ainsi une compréhension globale et nuancée de son profil [111].

Après l'évaluation diagnostique proprement dite, il est essentiel d'évaluer différentes capacités de l'individu autiste, qu'est un processus multidimensionnel qui couvre six axes principaux : les modes de fonctionnement (communication, interaction sociale, cognition, sensorialité, motricité, émotions et comportement), la santé et la douleur, l'implication et la participation sociale, l'autonomie personnelle, les apprentissages et les facteurs. [104] [111].

L'évaluation multidisciplinaire des TSA est une démarche essentielle pour comprendre précisément les besoins spécifiques de chaque enfant. Elle englobe un dépistage complet, incluant des aspects génétiques, neuropsychologiques, physiques et médicaux. Cette approche reconnaît que chaque enfant est unique, avec ses propres forces, défis et particularités [111].

L'évaluation des troubles concomitants chez les personnes avec TSA est cruciale, car environ trois quarts d'entre elles présentent un trouble médical, psychiatrique ou neurologique supplémentaire, exacerbant ainsi leur déficience physique et/ou mentale. Ces comorbidités telles que le TDAH, l'anxiété, le handicap intellectuel, l'épilepsie et diverses maladies génétiques influencent la présentation symptomatique du TSA, retardent le diagnostic et compliquent la prise en charge. Il est donc impératif de détecter ces conditions co-existantes selon une analyse fonctionnelle du comportement afin d'adapter les interventions aux besoins spécifiques de la personne et de sa famille. [104] [105] [106] [107] [108] [109] [110] [111].

À cette fin, l'évaluation doit systématiquement intégrer l'examen des troubles du neurodéveloppement (notamment le handicap intellectuel et le TDAH), des facteurs de vulnérabilité neurobiologique (risques, anomalies chromosomiques, géniques et métaboliques), des perturbations des fonctions physiologiques (comme les troubles du sommeil), des troubles psychopathologiques (anxiété, dépression) ainsi que des pathologies neurologiques et somatiques (épilepsie, problèmes neuromoteurs, dentaires, hormonaux, etc.). Cette démarche, qui s'inscrit dans le cadre d'un diagnostic étiologique et fonctionnel, vise à améliorer la qualité de vie des personnes concernées et de leur entourage [111].

Chez les adultes, l'évaluation est plus approfondie et inclut également les relations sociales et familiales, affectives et sexuelles, les modes d'habitat, la vie quotidienne, les activités socialisantes, l'insertion professionnelle, la culture, le sport et les loisirs. Ces évaluations doivent être réalisées régulièrement, avec une réévaluation du fonctionnement au minimum tous les 5 ans, afin d'adapter au mieux l'accompagnement aux besoins et aspirations de la personne autiste [111].

7.2. Les avancées actuelles en matière de diagnostic des troubles du spectre autistique (TSA) :

Elles sont en constante évolution, avec des avancées prometteuses mais aussi des limites. Les procédures de diagnostic standard peuvent être difficiles à appliquer à tous les groupes de population, en particulier les groupes minoritaires ou défavorisés. Cependant, la recherche de marqueurs biologiques et bioélectriques précoces, (IRM, EEG, IA), offre de nouvelles perspectives pour améliorer le diagnostic et le rendre plus accessible. Ces avancées pourraient permettre un diagnostic plus précoce et plus précis, ce qui est essentiel pour une prise en charge adaptée et efficace des personnes atteintes de TSA [113][114] [115] [116][117] [118].

Eye tracking et Algorithmes et Techniques de Machine Learning ou le suivi oculaire représente un potentiel important pour le diagnostic précoce des Troubles du Spectre Autistique (TSA) en analysant les préférences visuelles des enfants. Les études ont montré que les enfants atteints de TSA affichent une préférence réduite pour les scènes sociales, ce qui peut être détecté avec une grande précision (jusqu'à 100% dans certains cas) grâce à des algorithmes de machine learning avancés, tels que les réseaux neuronaux et le deep learning. Cette approche offre une évaluation rapide et objective, offrant une alternative prometteuse aux méthodes traditionnelles plus subjectives pour le dépistage précoce des TSA [119] [120].

7.3. Le diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel est essentiel pour distinguer le TSA d'autres troubles, tels que les troubles du langage, du développement intellectuel, de l'attention/hyperactivité, de l'anxiété sociale, de la personnalité schizoïde, la schizophrénie et d'autres troubles du développement neurologique [111].

7.4. Considérations diagnostiques spécifiques, adulte, fille, sujet âgé :

Le diagnostic des TSA chez les adultes et les filles requiert une attention particulière. Chez les adultes, il est important de considérer le retard de diagnostic, les comorbidités, les stratégies de compensation et de réaliser une évaluation multidisciplinaire avec des outils adaptés. Chez les filles, il est essentiel de reconnaître le sous-diagnostic, d'évaluer les intérêts et les compétences, de considérer les comorbidités telles que la dépression et l'anxiété, et d'adopter une approche sensible au genre. Ces considérations sont cruciales pour un diagnostic précis et une prise en charge adaptée [121] [123].

Bien qu'il existe un manque de données sur le vieillissement des personnes autistes, certaines études suggèrent que la mémoire verbale décline de manière similaire au vieillissement typique, tandis que les capacités de mémoire visuelle et de travail peuvent être mieux préservées. La détérioration de la santé mentale et de la qualité de vie pourrait être moins importante chez les personnes âgées autistes, et le risque de développer la démence d'Alzheimer pourrait être réduit [122].

7.5. Formulation et annonce du diagnostic :

La synthèse et la formulation du diagnostic nécessitent l'intégration de multiples sources de données et une équipe multidisciplinaire. L'annonce du diagnostic doit être faite de manière claire et empathique, en fournissant des informations sur le TSA, les options de traitement et les ressources de soutien disponibles [111].

De même, l'histoire des interventions thérapeutiques a connu une transformation, évoluant d'approches psychanalytiques vers des méthodes comportementales (comme l'ABA) et, plus récemment, vers des modèles intégratifs centrés sur le développement social et émotionnel, impliquant activement les familles [111] [124].

8. Approches de prise en charge des TSA :

Parallèlement à ces avancées dans la compréhension des bases génétiques des TSA, les méthodes d'intervention ont considérablement évolué. Initialement axées sur des approches comportementales, elles intègrent désormais une prise en compte globale des besoins de l'enfant, avec des interventions personnalisées basées sur les forces et les défis de chaque individu. L'approche multidisciplinaire est devenue la norme, impliquant des professionnels de la santé, des éducateurs spécialisés et des psychologues. Cette évolution des pratiques est étroitement liée aux progrès diagnostiques et à une meilleure reconnaissance sociale des TSA. (Figure 5) Une identification plus précoce des troubles permet de mettre en place des

interventions adaptées dès le plus jeune âge, favorisant ainsi le développement et l'inclusion des personnes atteintes de TSA [104] [105] [106] [107] [108] [109] [110] [111] [124].

L'histoire diagnostic et thérapeutique de l'autisme

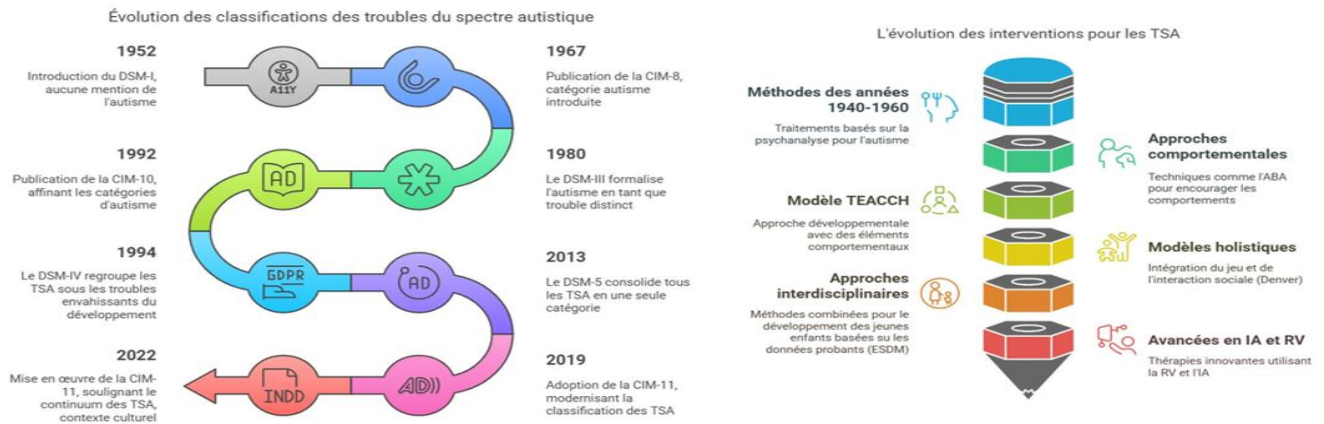


Figure 5. L'évolution historique des TSA (classification et intervention)

8.1. Principes de prise en charge :

La prise en charge des troubles du spectre autistique (TSA) repose sur des **recommandations internationales de bonnes pratiques**, élaborées par des instances telles que le CDC (États-Unis), l'AAP (American Academy of Pediatrics), le NICE (Royaume-Uni), l'ESCAP (Europe) et la HAS (France). Ces guidelines visent à harmoniser les interventions autour de **pratiques fondées sur des données probantes (EBP – Evidence-Based Practices)** dont l'efficacité est démontrée sur les enfants et jeunes autistes [104] [105] [106] [107] [108] [109] [110] [111] [124].

8.2. Panorama des interventions validées

Bien que de multiples approches existent, seules celles **validées scientifiquement** doivent être privilégiées. Elles se répartissent en trois catégories principales:

- **Interventions comportementales :** Principalement issues de l'*Applied Behavior Analysis (ABA)*, axées sur le renforcement positif et la modification des comportements.
- **Interventions développementales naturalistes (NDBI) :** Combinant principes comportementaux et développementaux (ex : Early Start Denver Model), intégrées dans des contextes quotidiens. [104] [105] [106] [107] [108] [109] [110] [111] [124].
- **Traitements pharmacologiques :** Ciblent exclusivement les **troubles associés** (anxiété, épilepsie, hyperactivité), aucun médicament n'agissant sur les symptômes fondamentaux des TSA. [104] [105] [106] [107] [108] [109] [110] [111] [124].

8.3. Synthèse des preuves récentes

Une revue systématique récente (2023) [124]. identifie **28 pratiques EBP** et **10 interventions manuellisées (MIMC – Manualized Intervention for Multidisciplinary Care)**, (Figure6) reflétant une évolution des catégories et l'émergence de nouvelles stratégies. Parmi ces approches :

- **Communication alternative et améliorée (CAA)** pour les enfants non verbaux.
- **Entraînement aux habiletés sociales** en groupe ou individuel.
- **Intégration sensorielle** (ergothérapie).
- **Programmes parentaux** pour généraliser les compétences à domicile.

La majorité des EBP montrent un **impact positif transversal**, couvrant un large éventail d'âges (de la petite enfance à l'adolescence) et de domaines : cognition, langage, autonomie, et réduction des comportements problématiques.

8.4. Enjeux et limites

Malgré ces avancées, des défis persistent :

- **Hétérogénéité des TSA** : Nécessité d'une personnalisation des plans d'intervention.
- **Accès inégal aux thérapies** : Disparités géographiques et socio-économiques.
- **Place des approches adjuvantes** : L'orthophonie, la psychomotricité et les méthodes psycho-éducatives restent des **pilliers incontournables**, même si non suffisantes isolément [124].

Point de vigilance :

Il est crucial de **distinguer les traitements efficaces des approches non fondées** pour les Troubles du Spectre Autistique (TSA). Les **traitements à éviter** incluent :

- **Tests de Diagnostic Non Validés** : Analyse des cheveux, anticorps coeliaques, tests d'allergie (gluten, caséine, Candida, etc.).
- **Thérapies Non Fondées** : Anomalies immunologiques ou neurochimiques, micronutriments (vitamines), tests de perméabilité intestinale, analyse des selles, peptides urinaires, troubles mitochondriaux, et tests de la fonction thyroïdienne [104] [105] [106] [107] [108] [109] [110] [111].
- **Mythes sur les Vaccins** : Il n'y a **aucune association prouvée** entre l'autisme et le vaccin ROR (rougeole, oreillons, rubéole), soulignant l'importance de **vaccinations** pour prévenir les épidémies dans les régions où ces maladies étaient auparavant éliminées.
- L'objectif de cette prise en charge intégrée est d'offrir une approche globale et adaptée qui maximise le potentiel de chaque enfant, améliore sa qualité de vie et soutient sa famille. En tenant compte de la complexité et de la diversité des TSA, cette approche vise à répondre aux besoins individuels tout en favorisant l'inclusion sociale et le développement harmonieux de l'enfant [104] [105] [106] [107] [108] [109] [110] [111].

Evidence-Based Practices	Academic/Pre-academic			Adaptive/Self-help			Challenging/Interfering behavior			Cognitive			Communication			Joint attention			Mental health			Motor			Play			School readiness			Self-determination			Social			Vocational		
	0-5 years	6-14 years	15-22 years	0-5 years	6-14 years	15-22 years	0-5 years	6-14 years	15-22 years	0-5 years	6-14 years	15-22 years	0-5 years	6-14 years	15-22 years	0-5 years	6-14 years	15-22 years	0-5 years	6-14 years	15-22 years	0-5 years	6-14 years	15-22 years	0-5 years	6-14 years	15-22 years	0-5 years	6-14 years	15-22 years	0-5 years	6-14 years	15-22 years						
ABI																																							
AAC																																							
BMI																																							
CBIS																																							
DR																																							
DI																																							
DTT																																							
EXM																																							
EXT																																							
FBA																																							
FCT																																							
MD																																							
MMI																																							
NI																																							
PDI																																							
PBII																																							
PP																																							
R																																							
RIR																																							
SM																																							
SI																																							
SN																																							
SST																																							
TA																																							
TAII																																							
TD																																							
VM																																							
VS																																							

Figure 6. Matrice des pratiques fondées sur des données probantes, des résultats et des catégories d'âge. [124].

Présentation des résultats : Une matrice synthétise les résultats obtenus pour chaque Programme à Base de Preuves (EBP), avec une distinction selon les tranches d'âge au sein de chaque EBP.

Lecture de la matrice : Les cellules remplies de la matrice indiquent la présence d'au moins une étude ayant généré un résultat spécifique pour une tranche d'âge particulière (indiquée en colonne) associée à une intervention donnée (indiquée en ligne).

Tendances observées :

Impact sur les tranches d'âge : La majorité des EBP démontrent un impact positif sur un large éventail de tranches d'âge, couvrant trois groupes d'âge ou plus.

Diversité des catégories de résultats : En général, les EBP influencent un spectre large de catégories de résultats, allant de 4 à 11 résultats différents.

8.5. La prise en charge des TSA : un accompagnement personnalisé pour les personnes atteintes de TSA et leurs familles

La prise en charge des troubles du spectre autistique (TSA) est un processus complexe qui requiert une approche globale, individualisée et coordonnée, axée sur les besoins spécifiques de chaque enfant et de sa famille. Cette approche holistique et personnalisée comprend une **évaluation diagnostique complète** (génétique, neuropsychologique, physique et médicale) pour identifier les besoins spécifiques, des **stratégies de traitement multidisciplinaires** (thérapies comportementales et éducatives, interventions pharmacologiques, thérapies de développement et de support), et un **plan de soins personnalisé** élaboré en étroite collaboration avec les familles, avec des réévaluations régulières pour adapter le traitement à l'évolution des besoins de l'enfant. [104] [105] [106] [107] [108] [109] [110] [111] [124].

Il existe deux grandes catégories d'interventions pour les TSA, les **modèles de traitement global (CTM)** (ABA, intervention comportementale intensive précoce, Early Start Denver) qui offrent une approche intensive et reproductible visant plusieurs objectifs thérapeutiques, et les **interventions ciblées** qui se concentrent sur des compétences spécifiques (amélioration de la communication sociale) et se déroulent sur des périodes plus courtes. Les méthodes de traitement se répartissent en trois catégories : non médicamenteuses, médicamenteuses et alternatives/complémentaires [124].

L'**intervention précoce**, idéalement avant 4 ans, est cruciale pour obtenir des résultats optimaux [124].

Les **approches combinées** combinent des éléments de l'ABA avec des principes développementaux, en mettant l'accent sur des objectifs d'apprentissage adaptés au développement et sur les compétences sociales fondamentales. L'approche NDBI (Naturalistic Developmental Behavioral Interventions) la plus étudiée est l'ESDM. En plus des interventions globales, des approches personnalisées sont essentielles, telles que l'orthophonie, la CAA (Makaton, PECS), le suivi psychologique, l'ergothérapie, la psychomotricité, et des activités comme les jeux de rôle et les groupes de parole [124].

Les **interventions éducatives et sociales** englobent des approches variées pour favoriser l'inclusion scolaire, le développement de compétences sociales et l'autonomie. Elles incluent des adaptations spécifiques (accompagnants éducatifs), des programmes sociaux et des traitements par médiation parentale (Parent Management Training, PMT) [124].

Les **interventions biomédicales** incluent des approches pharmacologiques (Risperidone, Aripiprazole, Halopéridol, Mélatonine) pour atténuer les comorbidités, ainsi que des thérapies intégratives, complémentaires et alternatives (produits naturels, pratiques corps-esprit, interventions diététiques).

La gestion des comorbidités est essentielle et nécessite une évaluation pré-thérapeutique complète. Une approche intégrée et multidisciplinaire est indispensable. Le **choix des méthodes thérapeutiques** est complexe et nécessite une approche globale, individualisée et coordonnée. Il est essentiel de privilégier les interventions précoces, intensives et scientifiquement validées. Le plan de traitement doit être personnalisé. La collaboration étroite entre les professionnels, la famille et l'enfant est essentielle [124].

L'identification de sous-types génétiques ouvre la voie à une médecine personnalisée avec des interventions ciblées. Les futures recherches devraient se concentrer sur des études GWAS à grande échelle, l'exploration des mécanismes épigénétiques et l'intégration de données omiques pour une meilleure compréhension et prise en charge des TSA [125] [126] [127].

La prise en charge d'un enfant atteint de TSA nécessite un **plan personnalisé de prise en charge**, élaboré en collaboration avec la famille et les professionnels. Ce plan doit être individualisé, précoce, intensif et régulièrement évalué [111] [124].

Le **soutien et les ressources pour les familles d'enfants autistes** sont essentiels. Il est crucial de mettre en place un accompagnement complet et adapté à chaque étape de la vie, incluant des groupes de soutien, une aide financière et des formations. Cet accompagnement doit être individualisé et multidimensionnel. [111] [124] [128] [129] [131] [132]

Enfin, la **transition et l'accompagnement des enfants TSA vers l'âge adulte** sont essentiels. Un soutien adéquat est nécessaire pour aider les jeunes atteints de TSA à naviguer dans les défis de cette période, en mettant l'accent sur le développement de compétences sociales et professionnelles. L'accompagnement doit se poursuivre tout au long de la vie [130].

En rédigeant ce passage, on a que dire que l'intervention auprès des personnes doit être faite dans une équipe multidisciplinaire selon une approche holistique qui répond aux besoins de la personne concernée et de sa famille et selon le **CDC**, « *Il n'y a pas une épidémie de TSA mais une épidémie de besoins* » [133].

9. L'autisme en Algérie :

9.1. Données épidémiologiques :

La prévalence mondiale des TSA est estimée à 1% [7], avec des variations dues aux critères diagnostiques et aux sensibilités des systèmes de santé.

En Algérie, les données précises sont rares, mais des études régionales suggèrent une prévalence croissante grâce à un dépistage accru. Les chiffres sont cependant sous-estimés, en raison d'un manque de spécialistes et de sensibilisation. Si l'organisation mondiale de la santé estime la prévalence de l'autisme à 1 % de la population mondiale. Rapportée à l'Algérie qui compte 45,02 millions d'habitants au 1er juillet 2021 (source : direction de la Population du Ministère de la Santé) et un million de naissances par an, il y aurait plus de 450 000 personnes avec autisme dans le pays [39]. La question est donc une préoccupation importante pour les autorités en charge de la santé et de l'éducation [36] [39]. Le manque de données épidémiologiques solides empêche une compréhension adéquate de ces troubles et de préciser les besoins spécifiques au contexte socioculturel Algérien [134]. (Figure7)



Figure.7 : prévalence mondiale des TSA. <https://prevalence.spectrumnews.org/>[134]

La cartographie mondiale des études de prévalence des TSA, illustrée par la carte interactive de Spectrum News, met en évidence des variations géographiques significatives, avec une prévalence mondiale estimée entre 1% et 2%. Les méthodologies divergentes, l'accès inégal aux services de santé et la sensibilisation variable influencent grandement les taux rapportés. Certaines régions, comme l'Afrique, l'Amérique du Sud et les parties de l'Asie, sont sous-représentées en termes de données. L'Algérie, classée sous **Afrique**" (mention "AFROPOS")⁹ avec des études rares, estime plus de 450 000 cas (environ 1% de la population) selon le ministère de la santé nationale en 2021[39], alignée sur la moyenne mondiale. Cependant, le sous-diagnostic dû au manque de professionnels formés et de centres spécialisés, la conscience sociale en évolution, et la recherche limitée, complexifient l'évaluation de la prévalence. Comparable aux taux du Maroc et de la Tunisie, mais contrastant avec la sous-estimation fréquente en Afrique subsaharienne [134].

9.2. État des lieux sur l'autisme en Algérie

9.2.1. État actuel du diagnostic et de la prise en charge des TSA en Algérie

La prise en charge des troubles du spectre autistique (TSA) en Algérie reste insuffisante, malgré une évolution progressive [39] [137].

La prise en charge des enfants autistes, tout comme les actions de dépistage demeurent inadaptée faute de moyens et peinent à se développer [39].

De plus, et au-delà de la tendance mondiale haussière de ce taux, la structure démographique du pays prédispose à l'augmentation rapide du nombre de cas. Une autre raison réside dans le fait que l'absence de prise en charge entraîne le développement de handicaps et de maladies neuropsychiatriques qui peuvent être très lourds pour les personnes avec autisme, leurs familles et la communauté. [142]

Malheureusement la majorité des personnes avec autisme dans le pays ne reçoit pas encore les soins et services appropriés. Les centres spécialisés, principalement situés dans des

⁹ **AFROPOS** : Est une désignation géographique utilisée pour regrouper les données relatives à la prévalence des TSA en Afrique, tout en soulignant les lacunes et les défis spécifiques de cette région. **AFRO** : Référence claire à "Afrique".

POS : Potentiellement une abréviation de "position", "population", ou "profil", [134]

hôpitaux psychiatriques, sont peu nombreux, inégalement répartis et submergés par une demande croissante [35] [39].

Les lacunes incluent une formation déficiente des professionnels aux méthodes recommandées (non intégrées dans les cursus universitaires), un manque de ressources humaines qualifiées et un accès limité et inéquitable aux services pour de nombreux enfants, et concentration des ressources (IRM, tests génétiques) dans les grands centres urbains, laissant les zones rurales et périurbaines dépourvues de ces outils diagnostiques essentiels. [36] [39] [135].

L'accès limité aux technologies de pointe (Tests génétiques) qui constitue un défi majeur pour le diagnostic et la prise en charge des TSA. [38] [39] [137]

Ces insuffisances entraînent des retards de diagnostic et une absence de soins adaptés, aggravant les handicaps. [35] [36] [39] [135].

Selon un article de **l'Agence de Presse Algérienne** publiait le : samedi, 01 avril 2023, l'Algérie a pris plusieurs mesures pour prendre en charge les enfants autistes, suite aux orientations du président de la république en 2021. Ces mesures incluent l'élaboration d'une stratégie nationale, la création d'un centre national de référence pour l'autisme, la formation d'enseignants spécialisés et l'ouverture de classes spéciales dans les écoles publiques. Le secteur de la Santé a également lancé un site électronique dédié à l'autisme et créé des services de pédopsychiatrie. Ces efforts visent à assurer une éducation et une intégration adaptée aux enfants autistes à travers le territoire national, à l'occasion de la Journée mondiale de sensibilisation à l'autisme célébrée le 2 avril. [39] [136].

9.2.2. L'autisme et la société Algérienne :

En Algérie, les thérapies traditionnelles pour les Troubles du Spectre Autistique (TSA) incluent souvent des recours à la médecine traditionnelle, aux guérisseurs, aux pratiques religieuses et aux remèdes naturels. Ces approches, influencées par des croyances culturelles et spirituelles, peuvent retarder le diagnostic et l'accès à des interventions modernes. L'image sociale de l'autisme reste marquée par la stigmatisation, la méconnaissance et des préjugés, bien que des efforts de sensibilisation et d'intégration progressent grâce aux médias et aux réseaux sociaux. [35] [137]

Le mouvement associatif joue un rôle crucial dans ce contexte. Des organisations comme **Vaincre l'Autisme Algérie** et **ANA, la Fédération Nationale de l'autisme** œuvrent pour sensibiliser le public, former des professionnels et soutenir les familles. Elles organisent des campagnes, des ateliers et des événements pour promouvoir l'inclusion des personnes autistes et améliorer leur qualité de vie. Ces associations sont des acteurs clés dans la lutte contre les stéréotypes et dans la promotion d'une prise en charge adaptée. Ces associations sont soutenues financièrement par le gouvernement algérien, qui reconnaît de plus en plus l'importance de leur travail dans la prise en charge des TSA [39].

9.2.3. Plan National de l'Autisme 2024-2028

Pour pallier aux défis actuels, un travail d'évaluation sur le terrain effectué en 2020 et en 2022 par deux experts internationaux d'Expertise France, Saïd Acef et Ghislain Magerotte, appuyés par des professionnels Algériens, le projet du premier Plan National Autisme (2024-2028) a été élaboré dans le cadre du projet Autisme PROFAS C+¹⁰, avec l'appui d'expertise France. Structuré autour de trois piliers transversaux et de quatre axes stratégiques (prise en charge, formation des professionnels, communication, soutien aux familles), le plan devra être

¹⁰ PROFAS C+ est l'acronyme de **P**rogramme **d**e **F**ormation **e**t **d'**Appui à la **S**ociété **C**ivile **P**lus.

Il s'agit d'un programme de coopération bilatérale entre la France et l'Algérie, axé sur le renforcement des capacités de la société civile algérienne. Il vise à soutenir les initiatives locales, promouvoir le dialogue social et consolider les organisations de la société civile. [136].

présenté au gouvernement pour l'adoption, suivi de la mise en place d'une instance de gouvernance et d'une feuille de route pour sa mise en œuvre efficace. [136].

Ce plan vise à améliorer la détection précoce, le diagnostic et l'accompagnement des personnes autistes, en s'appuyant sur les normes internationales (OMS, DSM-5). Il intègre quatre axes prioritaires : renforcement des soins, formation des professionnels, sensibilisation du public et soutien à la recherche. Cependant, des obstacles persistent : stigmatisation, infrastructures insuffisantes et coordination défaillante entre acteurs [136].

✚ **Axes clés du Plan National** [39] [136]

- **Axe 1** : Amélioration des soins via la détection précoce, des projets thérapeutiques personnalisés et une coordination interdisciplinaire tout au long de la vie.

- **Axe 2** : Formation initiale et continue des professionnels de santé et d'éducation pour un dépistage et des soins efficaces.

- **Axe 3** : Campagnes de sensibilisation pour lutter contre la discrimination et informer les familles.

- **Axe 4** : Soutien à la recherche et renforcement des systèmes de collecte de données sur l'autisme et améliorer la qualité de la prise en charge des enfants avec autisme

Le projet Autisme **PROFAS C+** est venu appuyer le ministère de la Santé algérien dans sa démarche en faveur d'une meilleure prise en charge de l'autisme, et plus spécifiquement pour :

1. Améliorer le **dépistage** et le **diagnostic** des personnes avec autisme ;
2. Améliorer la **prise en charge** et l'**accompagnement** des personnes avec autisme et de leur famille ;

3. Appuyer la **définition des cadres réglementaires** de la prise en charge de l'autisme.

Afin de renforcer les capacités et les conditions de prise en charge des personnes avec autisme, trois formations ont été dispensées dans le cadre du projet, sur deux axes thématiques :

- La formation des professionnels au diagnostic et à la prise en charge selon les recommandations internationales. 39 pédopsychiatres, psychologues et orthophonistes ont été formés par le Ceresa lors de trois sessions de 3 jours.

- La formation à l'accompagnement quotidien d'enfants avec autisme par les familles. 9 parents-experts et 22 pédopsychiatres et psychologues ont été formés via la plateforme Pufadsa de l'université de Clermont-Ferrand pendant 8 mois, et par la fondation SUSA lors d'un atelier de 3 jours.

L'ensemble des personnes formées, sous réserve de leur progression et de leur qualification en tant que formateurs, pourront dupliquer les formations reçues. [136].

9.2.4. Autisme Algérie

C'est un site d'information créé par le Ministère de la Santé algérien, offrant des ressources fiables et complètes sur l'autisme spécifiquement adaptées au contexte algérien. Le site vise à informer et soutenir les familles, les personnes autistes, les professionnels de la santé, les éducateurs et le grand public, avec des contenus couvrant les aspects médicaux, les symptômes, les diagnostics, les traitements et les lois locales en vigueur. Accessible via autisme.sante.gov.dz, le site constitue une référence pour toute personne cherchant des informations dignes de confiance sur l'autisme en Algérie. [36]

9.2.5. Autisme en Algérie : Dispositifs existants

En Algérie, malgré des besoins persistants, des dispositifs publics soutiennent les personnes avec autisme. Plus de 150 espaces spécialisés dans les centres psychopédagogiques pour enfants handicapés mentaux accueillent actuellement environ 4 000 enfants autistes. Le secteur de l'Éducation Nationale favorise l'intégration scolaire via des classes ordinaires ou spécialisées (arrêté de 2014), avec une prolongation de 2 ans de la scolarité obligatoire pour les élèves en situation de handicap.

Pour l'insertion professionnelle, un quota d'1 % des postes est réservé aux personnes handicapées dans les entreprises (décret de 2014), sous peine de contribution financière obligatoire au Fonds de solidarité nationale.

Dans le secteur de la Santé, 19 Établissements Hospitaliers Spécialisés (EHS) disposent de services dédiés à la santé mentale infantile, tandis que les Établissements Publics de Santé de Proximité (EPSP) et les personnels de la PMI (Protection Maternelle et Infantile) sont formés au repérage précoce de l'autisme. Un programme de renforcement des capacités des médecins généralistes, lancé en 2019, intègre désormais l'autisme pour améliorer le dépistage et l'accompagnement.

Les associations bénéficient de subventions étatiques pour des activités éducatives et culturelles, soutenues par un programme national de formation des intervenants. Cependant, les défis restent importants, notamment en matière de formation spécialisée des professionnels et d'accessibilité des services, malgré les avancées législatives (loi de 2002, convention internationale ratifiée en 2009) et le rôle consultatif du Conseil national des personnes handicapées [38].

9.3. Défis et perspectives futures

L'Algérie peine à définir les besoins de la société en matière de prise en charge des Troubles du Spectre Autistique (TSA) en raison du manque de données statistiques solides. Les défis majeurs incluent les inégalités d'accès aux services, particulièrement en zones rurales, le manque de professionnels formés aux pratiques validées, et la stigmatisation persistante. [134].

9.3.1. Diversité culturelle et défis diagnostiques

La diversité culturelle en Algérie, avec des communautés distinctes comme les Kabyles, Chaouis, Arabes, Touaregs (Térgui) et Mzabites, complique le diagnostic et la prise en charge des TSA. Chaque groupe ethnique a ses propres normes culturelles, influençant la reconnaissance et la gestion des TSA. Par exemple, les déficits de communication sociale, caractéristiques des TSA, sont perçus différemment selon les contextes culturels, rendant difficile l'application d'outils diagnostiques standardisés. La superficie étendue du territoire algérien (environ 2,4 millions de km²) aggrave ces difficultés, limitant l'accès aux services de santé spécialisés, surtout dans les zones rurales, où les technologies avancées sont souvent indisponibles. [139] [140].

9.3.2. Les TSA en Algérie, Une Réalité Préoccupante Face aux Défis Diagnostiques et Thérapeutiques

En Algérie, la situation des troubles du spectre autistique (TSA) s'apparente à une crise silencieuse, et d'un vide statistique alarmant. L'absence quasi totale de données épidémiologiques fiables paralyse toute tentative de saisir l'ampleur réelle de ces troubles dans un pays où les spécificités culturelles et socioéconomiques façonnent des réalités uniques, souvent invisibles aux regards extérieurs. Les services de pédopsychiatrie, déjà rares et cruellement sous-équipés, ploient sous le poids d'une pénurie chronique de professionnels formés, laissant des familles désemparées face à une maladie mal comprise et mal identifiée.

Les retards diagnostiques, véritables pièges tendus par l'hétérogénéité phénotypique des TSA, plongent les enfants dans un labyrinthe de symptômes méconnus, où l'identification précoce clé d'une prise en charge efficace devient une chimère hors de portée. Les ressources médicales, d'une rareté désolante, se limitent souvent à des infrastructures vétustes et à un accès quasi inexistant à des outils essentiels comme les tests d'évaluation standardisés. De plus, même lorsque certains tests sont disponibles, ils ne sont pas validés sur la population algérienne et sont souvent des copies de versions françaises, ou les électroencéphalogrammes, les tests biologiques y compris les bilans génétiques capables de détecter des anomalies subtiles, compromettant ainsi toute évaluation approfondie digne de ce nom. À cela s'ajoutent des difficultés thérapeutiques qui frôlent l'absurde, les méthodes d'intervention appliquées malgré qu'ils soient reconnus universellement elle ne sont pas adaptées à la population Algérienne neurodiverse. Cette situation, crie l'urgence d'une mobilisation nationale selon une approche coordonnée, ambitieuse et financée pour briser ce cycle de négligence et offrir une lueur d'espoir dans un paysage autrement désespérant.[135] [136] [137] [138] [139]

9.3.3. L'Algérie et les règles de la bonne pratique :

Voici une liste des pays pour lesquels les recommandations de la bonne pratique en matière de diagnostic et de prise en charge sont appliquées, et l'Algérie ne figure pas sur cette liste faite de : Australie, Belgique, Canada (Ontario, Québec, Colombie Britannique, Ecosse, Espagne, Etats Unis (Etat Fédéral, Massachusetts, Missouri, New-York, France, Italie, Royaume-Uni & Irlande du Nord, Nouvelle Zélande , Pays-Bas, Pays de Galles, Suède, Suisse. D'autres pays ont publié des études relatives aux bonnes pratiques en matière de TSA mais un guide national de recommandations n'a pas pu y être identifié (Autriche, Allemagne, Irlande, Corée du Sud, Japon, Singapour. [140]

Bien que l'Algérie amorce une structuration de sa réponse aux TSA via son Plan National 2020-2024, les défis logistiques, sociaux et éducatifs restent immenses. La réussite dépendra de la mobilisation des ressources, de l'adhésion collective et de l'intégration des avancées scientifiques et technologiques, mais avant tout l'Algérie est devant l'obligation incessante de mener des études épidémiologiques nationale pour calculer la prévalence des TS en Algérie, d'identifier les caractéristiques cliniques des TSA, les troubles associés et les facteurs de risque spécifiques liées aux contextes socioculturels pour bien identifier les besoins spécifiques des autistes Algériens et de leurs familles en matière d'évaluation diagnostique et d'intervention.

Enfin, le rôle des politiques publiques est essentiel pour soutenir ces initiatives. Un soutien systémique est nécessaire pour renforcer les cadres législatifs qui protègent les droits des personnes autistes et garantissent leur accès à une éducation inclusive et à des soins appropriés. De plus, un investissement accru dans la recherche est indispensable pour financer des approches innovantes qui répondent aux besoins diversifiés de cette population. En somme, bien que plusieurs défis persistent dans la prise en charge de l'autisme, les perspectives futures semblent prometteuses grâce aux avancées scientifiques et au soutien politique.

9.3.4. Perspectives et solutions :

Pour améliorer la prise en charge des TSA en Algérie, il est impératif de valider les tests d'évaluation sur la population locale, d'adapter les interventions au contexte socioculturel, et de créer des centres de référence pour le diagnostic et le traitement. La collecte de données épidémiologiques nationales, le renforcement des infrastructures de pédopsychiatrie, la formation continue des professionnels de santé, et la sensibilisation culturelle sont essentiels. L'accessibilité aux outils diagnostiques et thérapeutiques, la mise en place d'un réseau

interdisciplinaire, le soutien aux familles, l'inclusion sociale, et la recherche locale avec des partenariats internationaux doivent être priorités. Former les professionnels aux particularités culturelles, développer des programmes de sensibilisation adaptés, et promouvoir une approche inclusive garantiront un diagnostic précoce et une intervention appropriée, respectant la diversité culturelle tout en répondant aux besoins spécifiques des individus atteints de TSA.

10. Synthèse : *L'autisme en Algérie Vers un avenir plus inclusif*

« Les perspectives positives résident dans les avancées scientifiques (neurosciences, génétique, biomarqueurs) et technologiques (intelligence artificielle pour personnaliser les traitements). Un soutien politique renforcé est crucial pour améliorer les cadres législatifs, financer la recherche et garantir une éducation inclusive. En combinant innovation, formation et engagement systémique, l'Algérie pourrait progresser vers une prise en charge holistique des TSA. »

Les Troubles du Spectre Autistique (TSA) sont des troubles neurodéveloppementaux hétérogènes, caractérisés par des déficits persistants dans la communication sociale et des comportements répétitifs, avec une prévalence mondiale estimée à 1%. Le DSM-5-TR souligne l'importance des spécificateurs et de la sensibilité culturelle dans le diagnostic. Les facteurs étiologiques sont multifactoriels, incluant des prédispositions génétiques, des influences environnementales et des interactions complexes entre les deux. L'histoire des TSA reflète une évolution de la stigmatisation à la reconnaissance de la neurodiversité, avec une emphase récente sur les comorbidités. Les théories explicatives varient, allant des approches psychanalytiques obsolètes aux modèles neurobiologiques, génétiques et cognitifs modernes. Une approche systémique, intégrant les facteurs biologiques, psychologiques et environnementaux, est de plus en plus privilégiée. Les avancées en génétique, neuroimagerie et intelligence artificielle ouvrent la voie à une médecine personnalisée, permettant des interventions ciblées basées sur des biomarqueurs spécifiques.

En Algérie, bien que les données précises sur la prévalence des TSA soient limitées, avec une estimation de 450 000 personnes touchées, des études régionales suggèrent une augmentation, attribuée à une amélioration du dépistage. Cependant, le manque de spécialistes et la sensibilisation insuffisante entraînent une sous-estimation des chiffres. L'impact socio-économique est significatif, avec des coûts directs et indirects pesant lourdement sur les familles. L'accès aux soins est limité, en particulier dans les structures publiques, soulignant la nécessité d'améliorer les ressources et les interventions multidisciplinaires. Les initiatives visant à sensibiliser le public et à promouvoir l'inclusion sont cruciales pour surmonter la stigmatisation et les préjugés associés aux TSA en Algérie. Le Plan National Autisme 2020-2024, soutenu par Expertise France, vise à renforcer les soins, la formation des professionnels, la sensibilisation et la recherche. Malgré ces efforts, des défis persistent, notamment l'accès inégal aux services, le besoin d'harmonisation des formations, la lutte contre la stigmatisation et le développement de la recherche locale. Pour une prise en charge holistique, l'Algérie doit développer un réseau interdisciplinaire, investir dans des technologies accessibles, renforcer les partenariats internationaux et impliquer les familles dans les programmes éducatifs. La réussite du Plan National dépendra d'un financement pérenne, d'une gouvernance coordonnée et d'une approche culturellement sensible.

Donc, il est impératif pour l'Algérie de mener des études épidémiologiques rigoureuses afin d'établir une base statistique solide. Cette démarche permettra de préciser les besoins spécifiques de la population algérienne en matière de TSA, d'orienter les politiques de santé publique et d'optimiser l'allocation des ressources. Les particularités du contexte algérien, telles que l'absence de données épidémiologiques fiables, le manque d'accès aux diagnostics

modernes et la diversité culturelle et géographique, exigent une approche adaptée et des interventions ciblées.

Section 2 : Compréhension actuelle et état de connaissance des épilepsies de l'enfant et de l'adolescent :

1. Généralités :

L'épilepsie est une maladie chronique du cerveau caractérisée par plusieurs anomalies, dont la survenue de crises épileptiques spontanées récurrentes, qui constitue le symptôme le plus évident qui s'inscrit actuellement dans une approche plus globale, associées à des comorbidités neuropsychiatriques et cognitives et à une mortalité accrue. Classée comme la troisième maladie neurologique en importance après les AVC et la maladie d'Alzheimer, l'épilepsie touche environ 0,6% de la population mondiale. [144] [145] [146]

Cette condition présente un caractère hétérogène, impliquant une prédisposition cérébrale à générer des crises, manifestée par des anomalies électriques détectables à l'électroencéphalogramme ou des lésions cérébrales, avec une variété de conséquences, touchant divers aspects de la vie d'un individu, notamment des troubles cognitifs, psychologiques et sociaux qui peuvent évoluer au fil du temps.

Les différentes formes d'épilepsie, dont la gravité varie considérablement, sont classées selon plusieurs critères : l'âge d'apparition des crises, la cause sous-jacente, la nature et la fréquence des crises épileptiques (focales ou généralisées), ainsi que la réponse au traitement antiépileptique [147].

Cette approche globale multidimensionnelle de l'épilepsie permet non seulement de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de l'épilepsie mais aussi d'adapter les stratégies thérapeutiques en fonction des besoins spécifiques de chaque patient. [147]

La complexité de cette hétérogénéité génère des défis médicaux majeurs, englobant un diagnostic précoce efficace et une gestion de traitement personnalisé. À l'origine de cette diversité se trouve une interaction de facteurs génétiques, environnementaux et neurodéveloppementaux, ainsi que des comorbidités notables, notamment, le handicap mental, les troubles du spectre autistique (TSA), les troubles du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) et les troubles de l'apprentissage. Ces comorbidités peuvent exacerber les manifestations épileptiques, entraînant des répercussions significatives sur le développement cognitif, social et émotionnel des enfants. Plus spécifiquement, ceux-ci peuvent rencontrer des obstacles scolaires, des difficultés de socialisation et un risque d'accumulation de troubles émotionnels et comportementaux, mettant en évidence la nécessité cruciale d'une approche de soins holistique et multidisciplinaire. [146] [147]

L'épilepsie chez l'enfant se manifeste par une hétérogénéité frappante, tant dans ses formes cliniques que dans ses causes et ses conséquences. Cette mosaïque de défis englobe une diversité de types de crises, de syndromes épileptiques, d'étiologies sous-jacentes et de réponses aux traitements. L'épilepsie infantile ne se limite pas aux crises spectaculaires ; elle peut se traduire par des troubles cognitifs subtils, des difficultés d'apprentissage, des problèmes de comportement et des répercussions psychosociales importantes. Les comorbidités, qu'elles soient neurodéveloppementales (troubles d'apprentissage, TDAH, TSA), psychiatriques (anxiété, dépression) ou somatiques (troubles du sommeil, migraines), sont fréquentes et peuvent complexifier le tableau clinique, soulignant la nécessité d'une approche diagnostique et thérapeutique personnalisée. [148]

L'épilepsie est une pathologie à impact multidimensionnel. Elle a des conséquences significatives sur le développement psychique, physique et social de l'enfant, mais également

des impacts économiques considérables, notamment en termes de coûts de soins de santé, de décès prématurés et de perte de productivité. Selon l'OMS, elle représente plus de 0,5 % de la charge mondiale de morbidité, combinant les années de vie perdues à cause de décès prématurés et le temps vécu avec des comorbidités, les personnes épileptiques ont un risque de décès prématuré près de trois fois supérieur à celui de la population générale, avec une espérance de vie réduite de 10 à 20 %, et les comorbidités associées à l'épilepsie, telles que les troubles psychiatriques (dépression, anxiété), les maladies cardiovasculaires et les troubles cognitifs, jouent un rôle significatif dans la détérioration de la qualité de vie des patients. Ces conditions peuvent exacerber les symptômes épileptiques et rendre le traitement plus complexe. Cela met à mal les systèmes de santé et les économies des pays. [146]

Les personnes atteintes et leur famille peuvent être confrontées à la stigmatisation et à la discrimination dans de nombreuses régions du monde. Pour remédier à ces enjeux, l'OMS souligne l'importance d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge adéquate de l'épilepsie, en se référant aux normes internationales des droits humains, afin d'éviter la discrimination et de renforcer l'accès aux soins, améliorant ainsi la qualité de vie des personnes atteintes. [146] [147]

Actuellement, environ cinquante syndromes épileptiques sont identifiés, classés selon l'âge d'apparition, l'étiologie et les manifestations cliniques. L'incidence de l'épilepsie est la plus élevée chez les enfants, mais son diagnostic peut être complexe en raison de la diversité des types de crises et des syndromes. Les comorbidités associées à l'épilepsie, telles que les troubles psychiatriques (dépression, anxiété), les maladies cardiovasculaires et les troubles cognitifs, et les troubles neurodéveloppementaux jouent un rôle significatif dans la détérioration de la qualité de vie des patients. Ces conditions peuvent exacerber les symptômes épileptiques et rendre le traitement plus complexe. [148] [149] [150] [151] [1452] [153]

Les traitements actuels incluent une variété de médicaments antiépileptiques, mais environ 30 % des enfants peuvent être résistants aux traitements conventionnels. Grâce aux avancées récentes en neurosciences et en génétique, les perspectives pour les enfants atteints d'épilepsie se sont considérablement améliorées. [154] [155]

Cet article vise à explorer les causes, les types d'épilepsie infantile, les méthodes diagnostiques modernes, ainsi que les progrès thérapeutiques récents, tout en mettant en lumière l'importance d'un soutien adapté pour favoriser le développement optimal de ces enfants.

Hétérogénéité de l'Épilepsie

L'épilepsie chez l'enfant se manifeste par une grande diversité clinique, étiologique et conséquentielle. Elle inclut divers types de crises, syndromes épileptiques, et réponses aux traitements. Au-delà des crises, l'épilepsie peut entraîner des troubles cognitifs, des difficultés d'apprentissage, des problèmes de comportement et des répercussions psychosociales. Les comorbidités neurodéveloppementales, psychiatriques et somatiques sont fréquentes, soulignant la nécessité d'une approche diagnostique et thérapeutique personnalisée [144] [145] [156].

Conséquences et Défis Multidimensionnels de l'Épilepsie

L'épilepsie engendre des impacts profonds sur le développement psychique, physique et social de l'enfant, ainsi que des répercussions économiques majeures, représentant plus de 0,5 % de la charge mondiale de morbidité selon l'OMS, avec un risque de décès prématuré triplé. Elle s'accompagne de comorbidités (troubles psychiatriques, cognitifs) qui détériorent la qualité de vie, aggravent les symptômes et compliquent le traitement. Sur le plan individuel, les crises et leurs effets secondaires, combinés à la stigmatisation, entraînent des difficultés d'apprentissage et des troubles de l'humeur. Pour les familles, elle génère stress, anxiété et coûts financiers élevés, tandis qu'au niveau sociétal, préjugés et exclusion limitent scolarité et relations sociales, renforçant les défis d'intégration [146] [157].

2.Définitions et concepts clés :

2.1. L'épilepsie

La définition de l'épilepsie par l'ILAE [147] met en lumière son hétérogénéité, soulignant la prédisposition à des crises récurrentes et les conséquences multiples sur le plan neurobiologique, cognitif, psychologique et social. Les crises épileptiques, manifestations transitoires d'une activité neuronale excessive et anormale, varient considérablement en fonction de la région cérébrale affectée.

Selon la définition de l'International League Against Epilepsy (ILAE 2014) [145], toujours actuelle, l'épilepsie est identifiée par l'un des critères suivants :

A. Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures ;

B. Une crise non provoquée avec une probabilité d'au moins 60 % de crises ultérieures dans les 10 ans, similaire au risque après deux crises non provoquées. Après une première crise, le risque d'une seconde dans les deux ans est de 21 à 45 %, augmenté par des facteurs comme une lésion corticale à l'IRM, un EEG anormal ou des crises nocturnes ;

C. Un diagnostic de syndrome épileptique bien défini [145] [158] [159] [160] [161].

2.2. Le syndrome épileptique

Les syndromes épileptiques, regroupements de caractéristiques cliniques, électroencéphalographiques et d'imagerie, illustrent la diversité des tableaux cliniques. L'encéphalopathie épileptique, où l'activité épileptique elle-même contribue à des déficits cognitifs et comportementaux sévères, souligne l'impact de l'épilepsie sur le développement [146].

3. Prévalence de l'épilepsie :

3.1. Prévalence mondiale :

L'épilepsie est un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale, touchant environ 50 millions de personnes, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cela représente environ 0,7 % de la population mondiale. Cependant, la prévalence varie considérablement selon les régions, les groupes d'âge et les facteurs socio-économiques [146].

• **Répartition géographique :** Près de 80 % des personnes atteintes d'épilepsie vivent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI). Cette disparité souligne les inégalités d'accès aux soins et aux ressources [146].

• **Tranche d'âge :** L'épilepsie peut survenir à tout âge, mais elle est plus fréquente chez les enfants et les personnes âgées. Chez les enfants, la prévalence est estimée entre 4 et 10 pour 1 000, avec un pic durant la première année de vie. [146]

3.2. Prévalence en Algérie :

En Algérie, les données épidémiologiques précises sur l'épilepsie sont encore limitées. Cependant, plusieurs études et estimations suggèrent une prévalence similaire à la moyenne mondiale, soit environ 0,6 %. [162], selon une étude faite en 2012[163] La prévalence de l'épilepsie de 8,32/1000, et le ratio spécifique à l'âge le plus élevé a été trouvé chez les patients âgés de 10 à 19 ans (16,92 pour 1 000). Les crises généralisées (68,7 %) étaient plus courantes que les crises partielles (29,8 %). Les lésions périnatales étaient les principales causes putatives (11,9 %).

- **Derniers chiffres :** Selon la Ligue algérienne contre l'épilepsie, en 2016 l'Algérie compte environ 350 000 épileptiques [164].

- **Défis :** Le manque de données précises est dû à plusieurs facteurs, tels que le manque de sensibilisation, la stigmatisation associée à l'épilepsie, le manque de ressources pour le diagnostic et le suivi, et l'accès limité aux soins spécialisés, en particulier dans les zones rurales [162] [164].

3.3.Les facteurs de risque :

Chez l'enfant et l'adolescent, les facteurs de risque de l'épilepsie englobent une combinaison complexe de prédispositions génétiques, comme les antécédents familiaux ou les syndromes génétiques (ex. Dravet, X fragile), et d'anomalies neurodéveloppementales, telles que les TSA ou la paralysie cérébrale. Les lésions cérébrales prénatales ou périnatales (hypoxie, infections maternelles), les infections du système nerveux central (méningite, encéphalite), les traumatismes crâniens et les malformations cérébrales (dysplasie corticale). À cela s'ajoutent des facteurs métaboliques (hypoglycémie, déséquilibres électrolytiques), des fièvres convulsives précoces prolongées, des expositions environnementales (toxines, stress oxydatif), ainsi que des comorbidités spécifiques (syndromes épileptiques, pathologies auto-immunes) [146].

4. Impact sur les systèmes de santé :

L'épilepsie représente un défi majeur pour les systèmes de santé, particulièrement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI). Les coûts directs incluent les dépenses pour les consultations médicales, les examens diagnostiques (EEG, IRM), les médicaments antiépileptiques, les hospitalisations et les interventions chirurgicales. Les coûts indirects, liés à la perte de productivité due à l'absentéisme scolaire ou professionnel, au handicap et au décès prématuré, sont également significatifs. La prise en charge de l'épilepsie nécessite des professionnels de santé formés, tels que des neurologues, des pédiatres, des infirmiers spécialisés et des psychologues, mais le manque de ressources humaines qualifiées, surtout dans les zones rurales, constitue un obstacle majeur. De plus, l'accès aux soins spécialisés est souvent limité, rendant difficile pour les patients d'obtenir des médicaments et un suivi régulier [146] [148] [149].

5. L'évolution historique de l'épilepsie : De la stigmatisation à l'innovation

L'épilepsie, dont le nom signifie "saisir par surprise", a traversé les âges, passant de conceptions surnaturelles à une reconnaissance en tant que trouble neurologique.

Des civilisations anciennes aux avancées médicales modernes, la compréhension de l'épilepsie a considérablement évolué. Des figures telles qu'Hippocrate et Avicenne ont contribué à démystifier la maladie, tandis que des découvertes telles que le bromure et l'électroencéphalogramme (EEG) ont ouvert la voie à de meilleurs diagnostics et traitements.

L'émergence de l'épileptologie moderne, avec des personnalités comme Henri Gastaut et Charlotte Dravet, a permis de mieux comprendre la complexité de l'épilepsie et de ses comorbidités.

La Ligue Internationale Contre l'Épilepsie (ILAE) a joué un rôle essentiel dans la classification et la standardisation des approches diagnostiques et thérapeutiques.

Les progrès de la biotechnologie et de l'intelligence artificielle ont révolutionné l'identification et la prise en charge personnalisée de l'épilepsie, notamment grâce au séquençage du génome et à l'analyse de données.

L'évolution des antiépileptiques, des premières générations aux traitements innovants comme le cannabidiol, a permis d'améliorer la tolérance et l'efficacité des traitements, offrant ainsi une meilleure qualité de vie aux patients. Aujourd'hui, 70 à 80 % des nouveaux cas d'épilepsie peuvent être maîtrisés, témoignant des progrès considérables réalisés dans la compréhension et la prise en charge de cette condition neurologique. [147] [165] [166]. (Figure 8)

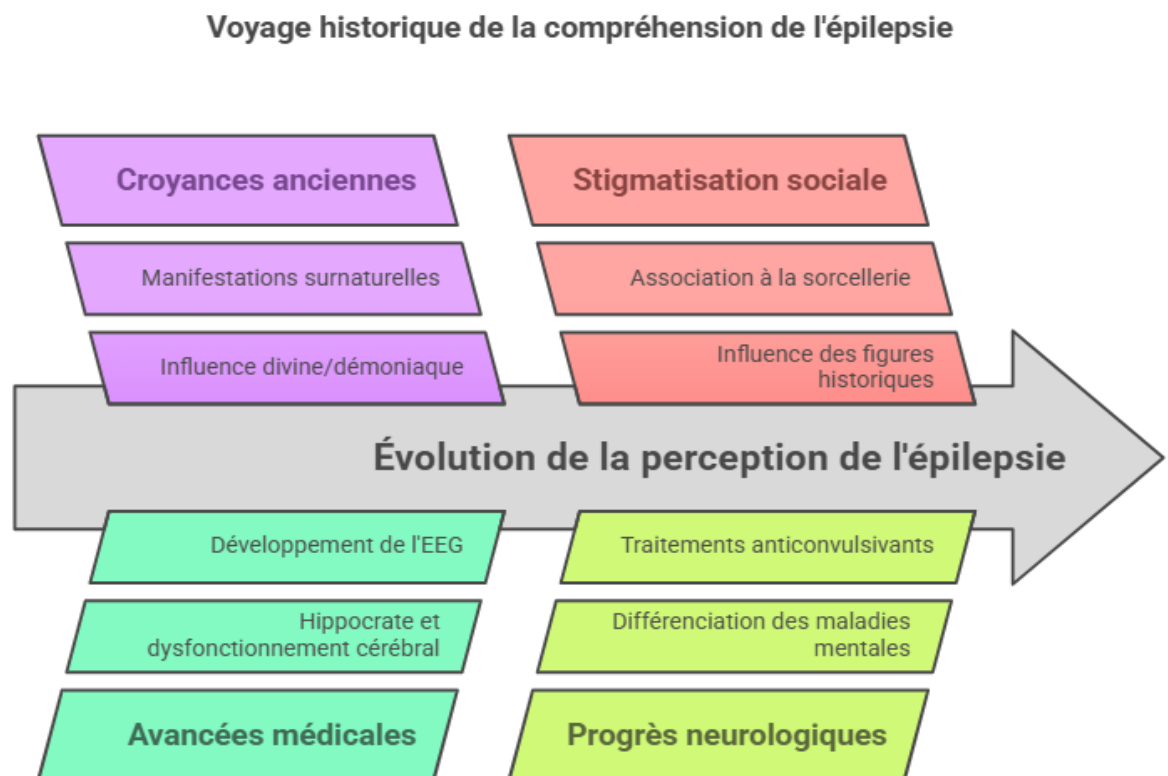


Figure 8. Evolution de la perception de l'épilepsie

L'évolution des comorbidités dans l'épilepsie s'étend sur des siècles, passant de reconnaissance précoce par Hippocrate (460-370 av. J.-C.) et ses observations sur les troubles de l'humeur, à des périodes de relative obscurité durant le Moyen Âge et la Renaissance. La neuropsychiatrie moderne (1800-1900) marque un tournant avec des contributions clés de Jean-Étienne Esquirol, Benedict Morel et John Hughlings Jackson. Les avancées du 20^e siècle, notamment l'introduction de l'EEG (Carl Hans Berger, 1929), les études épidémiologiques (William Lennox) et les corrélations EEG-psychiatrie (Frederic Gibbs), ont éclairé les comorbidités¹¹. La période contemporaine (1980 à présent) est caractérisée par la

¹¹ **Hippocrate (460-370 av. J.-C.)** : A établi une approche rationnelle de la médecine. A reconnu les troubles de l'humeur liés à l'épilepsie, démystifiant l'épilepsie comme une affection naturelle du cerveau.

Jean-Étienne Esquirol (1782-1840) : Pionnier de la psychiatrie moderne. A étudié les troubles psychiatriques liés à l'épilepsie, introduisant des concepts comme la "monomanie". A exploré les liens entre symptômes neurologiques et psychiatriques.

révolution technologique (neuroimagerie, études génétiques), des classifications internationales intégrant les comorbidités, et une prise en charge multidisciplinaire avec de nouveaux traitements ciblant à la fois les crises et les comorbidités, aboutissant à une approche globale pour améliorer la qualité de vie des patients. De son côté, **Charlotte Dravet** a non seulement identifié et nommé le syndrome de Dravet, mais elle a aussi jeté les bases pour comprendre sa complexité au-delà des crises épileptiques. En décrivant les comorbidités, notamment l'autisme, elle a transformé la perception de cette maladie, passant d'une simple épilepsie à une encéphalopathie développementale multidimensionnelle [165] [166] [167] [527]. (Figure 9)

L'épilepsie de la vision unidimensionnelle à la reconnaissance des comorbidités:

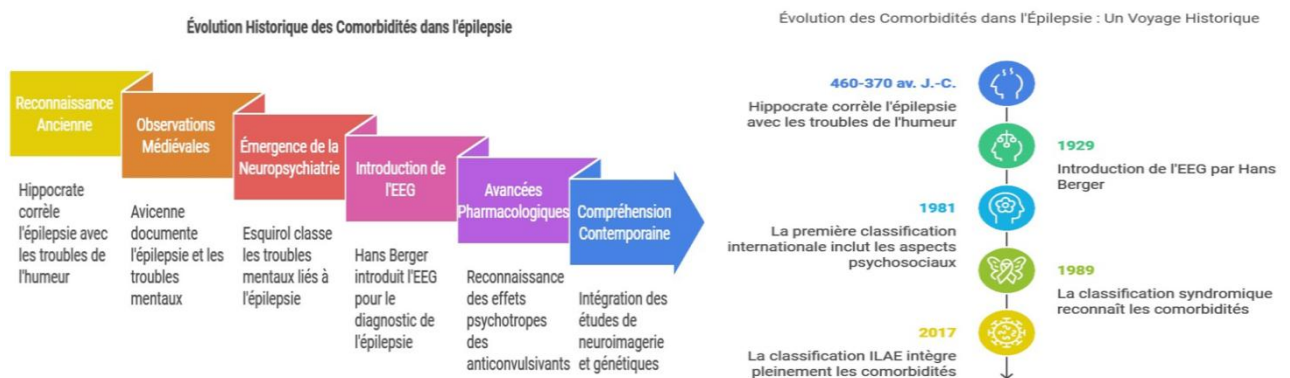


Figure 9. Evolution historique de la reconnaissance des comorbidités de l'épilepsie

Benedict Morel (1809-1873) : A étudié les pathologies mentales héréditaires et leurs manifestations. A influencé la reconnaissance des comorbidités neuropsychiatriques.

John Hughlings Jackson (1835-1911) : Fondateur de la neurologie moderne. A proposé une approche basée sur la localisation cérébrale des crises épileptiques. A exploré les liens entre crises et altérations psychologiques.

Carl Hans Berger (1873-1941) : Inventeur de l'électroencéphalographie (EEG). A permis d'identifier les anomalies électriques associées à l'épilepsie et à ses comorbidités.

William Lennox (1884-1960) : Spécialiste de l'épilepsie, a conduit des études épidémiologiques majeures. A exploré les aspects psychiatriques et sociaux de l'épilepsie.

Frederic Gibbs (1903-1992) : Pionnier dans l'utilisation de l'EEG pour étudier l'épilepsie. A approfondi les corrélations entre les enregistrements EEG et les troubles psychiatriques associés.

Henri Gastaut (1915-1987) : neurologue français basé à Marseille, Henri Gastaut. Il a été un pionnier dans l'utilisation systématique de l'électroencéphalographie (EEG) pour classer les types de crises épileptiques et identifier leurs corrélats neurophysiologiques. Il a notamment décrit le syndrome de Lennox Gastaut et le syndrome de l'hémiconvulsion-hémiplégie-épilepsie (HHE) et contribué à distinguer les épilepsies focales des généralisées. Gastaut a également joué un rôle clé dans la création de la classification internationale des épilepsies par la Ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE), dont il fut président de 1969 à 1973. Le père de l'épileptologie qu'il a séparée de la psychiatrie.

Charlotte Dravet, née le 14 juillet 1936, toujours en vie, neurologue française : épilepsie myoclonique sévère de l'enfance (EMSE) ou syndromr Dravet. [527]

6. Physiopathologie de l'épilepsie

La physiopathologie de l'épilepsie est un processus complexe qui implique des dysfonctionnements à plusieurs niveaux du système nerveux.

Au niveau cellulaire, l'épilepsie est caractérisée par une hyperexcitabilité neuronale, où les neurones sont plus susceptibles de déclencher des potentiels d'action. Cela peut être dû à des mutations dans les canaux ioniques, qui régulent l'échange d'ions à travers la membrane neuronale, ou à un déséquilibre des neurotransmetteurs, avec une réduction de l'inhibition (GABA) et une augmentation de l'excitation (glutamate).

Au niveau des réseaux neuronaux, l'épilepsie se manifeste par une synchronisation anormale des neurones, où plusieurs groupes de neurones se déchargent simultanément, amplifiant ainsi l'intensité des symptômes et favorisant la propagation des crises.

La plasticité neuronale, la capacité des neurones à modifier leurs connexions et leur fonctionnement en réponse à des stimulations, joue également un rôle essentiel dans l'épilepsie. Des processus tels que le "kindling"¹² peuvent entraîner une pérennisation de l'activité épileptique, tandis que l'activation des récepteurs NMDA facilite la réactivation des circuits électriques lors des crises futures.

L'épileptogénèse, le processus par lequel un cerveau normal devient épileptique, implique des changements dynamiques et multifactoriels sur le plan moléculaire, cellulaire et des réseaux neuronaux, tels que la neurodégénérescence, la gliose, la plasticité dendritique et les altérations de la barrière hémato-encéphalique. Ces interactions complexes entre les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-tendent l'établissement et la progression de l'épilepsie [168] [169] [170] [171] [186].

7. La Génétique au Cœur de l'Étiologie de l'Épilepsie : Un Diagnostic Précis pour une Thérapeutique Ciblée :

Dans le contexte de l'épilepsie, la génétique est un élément clé pour comprendre l'étiologie de la maladie. La génétique influence directement l'apparition de nombreuses formes d'épilepsie, rendant ainsi un diagnostic précis crucial pour une thérapeutique ciblée. En reconnaissant l'importance de la génétique dans l'étiologie de l'épilepsie, cette introduction met en évidence le rôle de la génétique dans la compréhension et le traitement de l'épilepsie [172] [173] [174].

Les anomalies génétiques, qu'elles soient héréditaires ou acquises, peuvent affecter :

- **Les canaux ioniques** : Ces protéines régulent le passage des ions à travers la membrane neuronale. Des mutations dans ces canaux peuvent perturber l'excitabilité neuronale et favoriser les crises [175] [176].

- **Les récepteurs neurotransmetteurs** : Les neurotransmetteurs comme le glutamate et le GABA jouent un rôle essentiel dans la communication entre les neurones. Des altérations au niveau des récepteurs peuvent déséquilibrer l'excitation et l'inhibition. [177].

- **Le développement cérébral** : Des anomalies génétiques peuvent perturber le développement du cerveau, entraînant des malformations qui prédisposent à l'épilepsie [178] [179].

¹² "**kindling**" : "Allumage" ou "Embrasement" est un processus d'amplification neurologique qui éclaire les mécanismes de l'épileptogénèse et les comorbidités associées à l'épilepsie, embrasement") est un concept utilisé principalement en neurosciences et en épileptologie pour décrire un processus par lequel des stimulations répétées, initialement sub-seuil (c'est-à-dire insuffisantes pour provoquer une réponse complète), entraînent une augmentation progressive et durable de l'excitabilité neuronale, pouvant aboutir à des crises épileptiques spontanées.[186]

• **La plasticité neuronale** : Les mécanismes de plasticité cérébrale, qui permettent aux neurones de se modifier en réponse à différentes stimulations, peuvent être altérés dans l'épilepsie [180] [181].

7.1. Les différentes formes d'anomalies génétiques :

Les anomalies génétiques sous-jacentes à l'épilepsie sont catégorisées en cinq types distincts, (Figure 9) reflétant la complexité de l'étiologie de cette affection. **Tout d'abord**, les maladies monogéniques, telles que l'épilepsie partielle autosomique dominante et la sclérose tubéreuse de Bourneville, résultant de mutations spécifiques dans des gènes clés (*SCN1A*, *KCNQ2*, *CDKL5*). **Deuxièmement**, les troubles multifactoriels ou complexes, comme l'épilepsie myoclonique juvénile, émergent de l'interaction entre plusieurs gènes et facteurs environnementaux. **Troisièmement**, les troubles mitochondriaux, hérités de la mère via l'ADN mitochondrial, concernent principalement les tissus à haute demande énergétique, entraînant des problèmes neurologiques et musculaires. **Quatrièmement**, les troubles chromosomiques, caractérisés par des modifications ou des suppressions chromosomiques, sont essentiellement étudiés via la recherche d'anomalies chromosomiques, notamment dans les cas d'étiologie incertaine. **Cinquièmement**, les troubles épigénétiques, impliquant des changements dans l'expression génétique sans altération de la séquence d'ADN, ouvrent des perspectives pour des thérapies ciblées visant à rectifier ces modifications épigénétiques, améliorant ainsi les traitements de l'épilepsie. Cette classification souligne la diversité génétique sous-tendant l'épilepsie, mettant en évidence la nécessité d'approches diagnostiques et thérapeutiques personnalisées [174] [182] [186].

7.2. L'impact des anomalies génétiques sur l'épilepsie est multiple :

L'impact des anomalies génétiques sur l'épilepsie est à la fois multifacette et complexe, englobant non seulement le déclenchement direct de crises épileptiques (le gène *SCN1A* dans le syndrome de **Dravet**), mais également l'influence sur la susceptibilité individuelle ou des anomalies génétiques, sans déclencher directement de crises, peuvent néanmoins accroître la vulnérabilité aux facteurs déclenchants environnementaux, tels que le stress, la privation de sommeil ou la fièvre, conditionnant ainsi l'apparition de crises en fonction de l'exposition à ces facteurs et d'autres gènes influencent la réponse aux traitements antiépileptiques, comme la mutation impliquant le gène *MDR1* qui peut significativement altérer l'efficacité des médicaments antiépileptiques, soit en réduisant leur efficacité thérapeutique, soit en augmentant la sensibilité aux effets secondaires. Cette interrelation génétique-traitement est particulièrement évidente dans des formes d'épilepsie comme l'épilepsie myoclonique juvénile [182] [174] [179] [183] [184].

7.3. La pléiotropie génétique

La pléiotropie génétique dans l'épilepsie est un phénomène courant qui contribue à la complexité phénotypique croissante des épilepsies monogéniques, avec des implications pour le diagnostic et le traitement

Dans l'épilepsie, la pléiotropie se manifeste, par exemple avec des gènes comme *SCN1A*, associés au syndrome de Dravet, où une mutation peut provoquer des crises convulsives, des retards cognitifs ou des troubles comportementaux. Cette diversité d'effets résulte de l'impact du gène sur la régulation des canaux ioniques et l'excitabilité neuronale, soulignant des mécanismes biologiques partagés avec les TSA, notamment dans leur comorbidité fréquente. Ainsi, la pléiotropie illustre la complexité génétique des deux conditions et leur chevauchement potentiel [517].

8. L'Épilepsie et la Réponse Immunitaire

L'épilepsie est associée à des réponses immunitaires, notamment via le récepteur Toll 4 (TLR4) et les molécules d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM), qui jouent un rôle dans l'inflammation et la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

Des études récentes mettent en lumière des liens entre le microbiote intestinal et l'activité neuronale, suggérant que les modifications du microbiote pourraient influencer la fréquence et l'intensité des crises épileptiques. Des études indiquent l'existence d'interactions directes entre le microbiote intestinal et le système nerveux central, ce qui pourrait avoir des répercussions sur l'excitabilité neuronale et les mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux crises.

L'évaluation des conséquences pathologiques des altérations du microbiote dans des contextes spécifiques, tels que le syndrome NORSE, ainsi que l'impact de l'inflammation et des réponses immunitaires, souligne l'importance d'un équilibre neuro-immunologique.

Ces éléments ouvrent la voie à des stratégies thérapeutiques potentielles, y compris l'utilisation de probiotiques ou de prébiotiques pour restaurer un microbiote sain, ce qui pourrait offrir de nouvelles avenues pour la gestion de l'épilepsie [185] [186].

9. Dynamique Physiopathologique et Manifestations Cliniques de l'Épilepsie

Les crises épileptiques résultent d'une activité neuronale intense, anormale et synchronisée, perturbant le fonctionnement cérébral normal.

Cette activité électrique excessive peut être enregistrée par électroencéphalographie (EEG), permettant d'identifier les anomalies propres aux syndromes épileptiques.

Les crises peuvent être généralisées, affectant l'ensemble du cerveau et entraînant une perte de conscience, ou focales, avec des symptômes spécifiques à la zone cérébrale touchée.

Les crises focales peuvent se propager et devenir généralisées. L'épilepsie est souvent associée à des troubles cognitifs, de l'humeur et du comportement, particulièrement chez les enfants et les adolescents, où la répétition des crises peut avoir des conséquences neuropsychologiques et neurodéveloppementales graves [147] [187].

10. Impact Psychosocial

L'épilepsie a un impact psychosocial important sur les enfants et leurs familles. L'incertitude des crises, la stigmatisation sociale, les difficultés scolaires et les limitations physiques peuvent entraîner de l'anxiété, du stress, un isolement social et une baisse de l'estime de soi. Les parents peuvent également ressentir un stress accru et des préoccupations financières. Il est donc essentiel d'évaluer et de prendre en compte l'impact psychosocial de l'épilepsie dans la prise en charge globale des patients. Améliorer la qualité de vie des enfants épileptiques passe par un contrôle optimal des crises, un accès à des soins médicaux appropriés et un soutien social adéquat [188] [189].

11. L'impact de l'épilepsie sur la qualité de vie et les risques graves au-delà des crises

L'épilepsie, bien plus qu'une succession de crises physiques, a un impact profond sur la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes. Les crises, même lorsqu'elles sont maîtrisées par un traitement, peuvent engendrer des difficultés émotionnelles, sociales et financières. L'anxiété liée à la survenue possible de crises, la stigmatisation sociale, les difficultés d'apprentissage ou professionnelles, ainsi que les restrictions liées à la conduite ou à certaines activités, peuvent altérer considérablement le bien-être et l'épanouissement personnel. De plus, l'épilepsie peut avoir des répercussions sur la vie familiale, en raison des inquiétudes, des adaptations nécessaires et parfois du rôle d'aidant que doivent assumer les proches [189].

Au-delà de ces aspects liés à la qualité de vie, l'épilepsie expose également à des risques graves. Les crises prolongées, ou état de mal épileptique, peuvent entraîner des lésions cérébrales irréversibles, voire le décès. La mort subite inattendue en épilepsie (SUDEP) est une complication rare mais redoutable, dont les mécanismes ne sont pas encore entièrement élucidés [190]. (Figure 10)

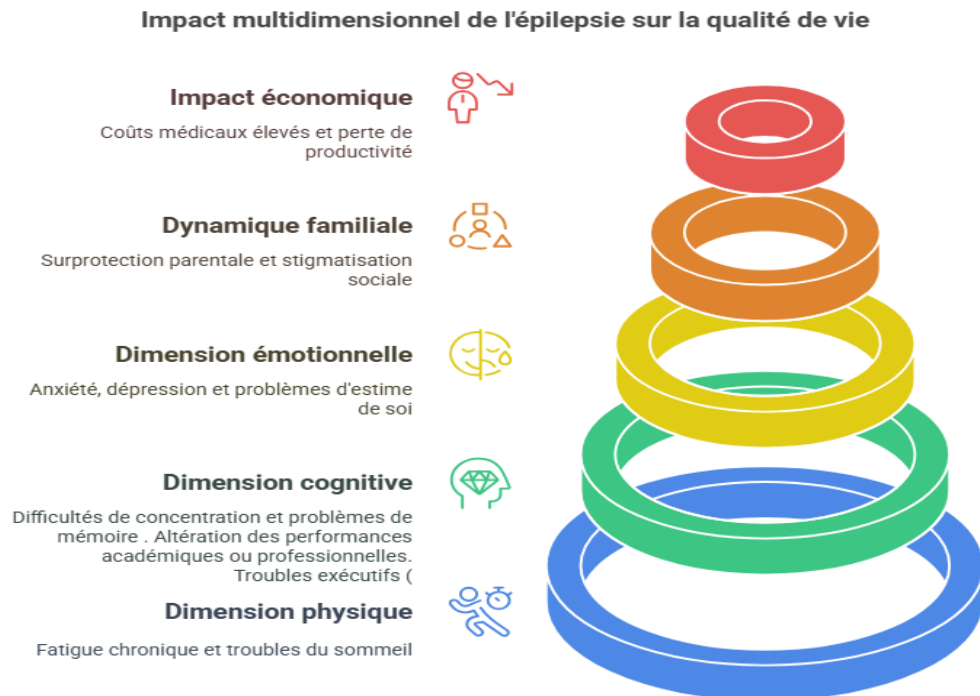


Figure 10. Approche multidisciplinaire de l'impact de l'épilepsie sur la qualité de vie

12. Santé Mentale et Stigmatisation

La stigmatisation associée à l'épilepsie a un impact majeur sur la santé mentale et le bien-être des personnes atteintes. Elle peut entraîner une stigmatisation intériorisée, des attitudes discriminatoires interpersonnelles et des pratiques institutionnelles désavantageuses. La stigmatisation peut conduire à l'anxiété, à la dépression, à l'isolement social et à l'évitement des soins médicaux. Elle peut également avoir des conséquences économiques et sociales négatives, telles que des difficultés d'emploi et une perte de productivité. Il est essentiel de lutter contre la stigmatisation et de promouvoir une meilleure compréhension de l'épilepsie pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes [191] [192].

13. L'Épilepsie : Une Maladie Systémique aux Multiples Facettes

L'épilepsie est de plus en plus reconnue comme une pathologie systémique, impliquant des mécanismes physiopathologiques qui dépassent le cadre neurologique traditionnel. Des processus biochimiques tels que l'excitotoxicité, le stress oxydatif, l'inflammation systémique, la glycation et la méthylation contribuent au dysfonctionnement systémique associé à l'épilepsie. L'excès de glutamate, le stress oxydatif, l'inflammation, les anomalies mitochondriales, la glycation et la méthylation ont des répercussions sur divers organes et systèmes du corps, soulignant l'importance d'une approche thérapeutique intégrée. De plus, des facteurs épigénétiques, tels que la méthylation de l'ADN, influencent l'expression génique et la plasticité neuronale, démontrant que l'épilepsie impacte non seulement le système nerveux central mais aussi d'autres systèmes corporels. Par conséquent, une approche thérapeutique holistique est nécessaire, visant à contrôler les crises tout en gérant les comorbidités pour améliorer la qualité de vie des patients [193] [194] [195].

14. Classification de l'Épilepsie

La classification de l'épilepsie, en constante évolution grâce aux travaux de la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie (ILAE)¹³, a connu des avancées significatives pour améliorer le diagnostic et le traitement de cette condition neurologique. L'ILAE, en collaboration avec la Classification Internationale des Maladies (CIM), a mis à jour ses classifications pour une plus grande précision diagnostique et une meilleure prise en compte des comorbidités.

La classification de l'ILAE, servant de référence à la CIM-11, met l'accent sur la physiopathologie de l'épilepsie, tandis que la CIM-11 se concentre sur les aspects cliniques et épidémiologiques.

La classification de l'ILAE de 2017 a proposé un système innovant et intégratif basé sur quatre critères principaux : le type de crise, le type d'épilepsie, le syndrome épileptique et l'étiologie, prenant en compte les caractéristiques cliniques, EEG, neuroimagerie et génétiques. Plus récemment, la révision de la classification des épilepsies pédiatriques par l'ILAE (2021-2022) a introduit des avancées importantes pour améliorer le diagnostic et le traitement chez les enfants, en mettant l'accent sur une approche multidisciplinaire et en définissant des critères diagnostiques précis pour chaque syndrome épileptique. [147] [152] [196] [293]

Ces classifications, en constante évolution, permettent d'optimiser le traitement et de faciliter la communication entre les professionnels, contribuant ainsi à une meilleure prise en charge des patients atteints d'épilepsie. [147] [196] [197]

Les syndromes épileptiques sont fréquemment identifiés chez les nourrissons et leur fréquence diminue avec l'âge. [147] [293]

La classification met également en évidence la nécessité d'examiner les diagnostics différentiels pour une prise en charge rapide et personnalisée des jeunes patients. Les critères de la nouvelle classification facilitent la reconnaissance des différents types de crises et syndromes épileptiques, optimisant ainsi les stratégies thérapeutiques et la personnalisation des traitements. [147]

Elle définit trois niveaux de diagnostic : [147] (Figure 11)

- **Niveau 1 : Identification du type de crise**
- **Niveau 2 : Identification du type d'épilepsie**
- **Niveau 3 : Identification du syndrome épileptique,**

¹³ **ILAE** : L'ILAE (International League Against Epilepsy), fondée en 1909, regroupe des experts pour améliorer la gestion de l'épilepsie via des classifications, comme celle de 2022 qui précise les types de crises et syndromes, notamment chez l'enfant. Elle intègre les comorbidités (ex. TSA), cible les syndromes pédiatriques (ex. Dravet), et promeut recherche, éducation et sensibilisation pour réduire l'impact et la stigmatisation de l'épilepsie, tout en publiant dans *Epilepsia*. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000694.htm>

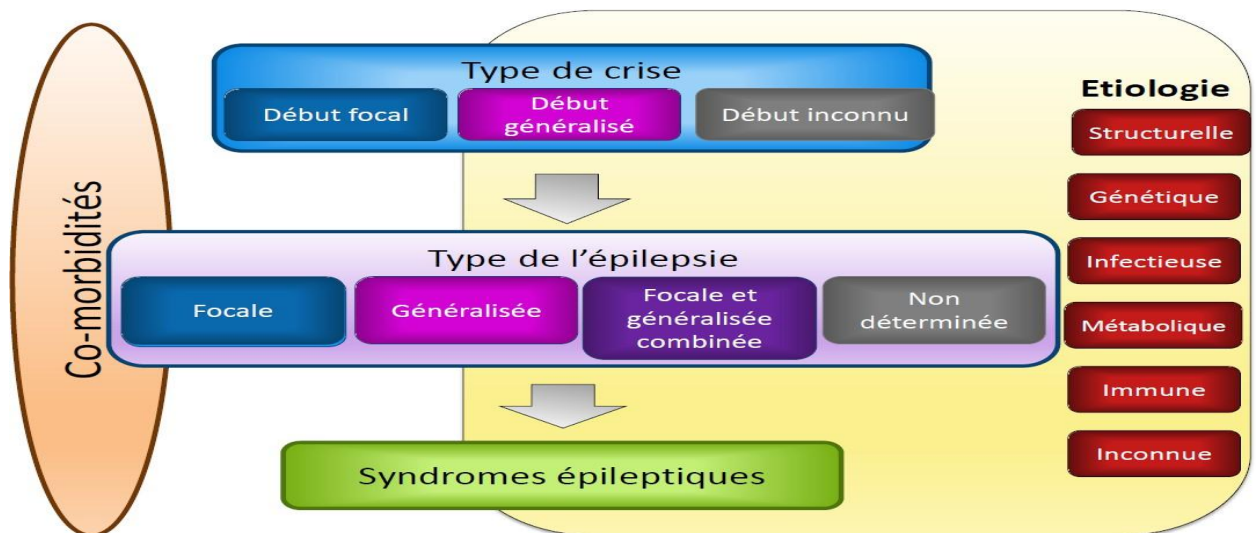


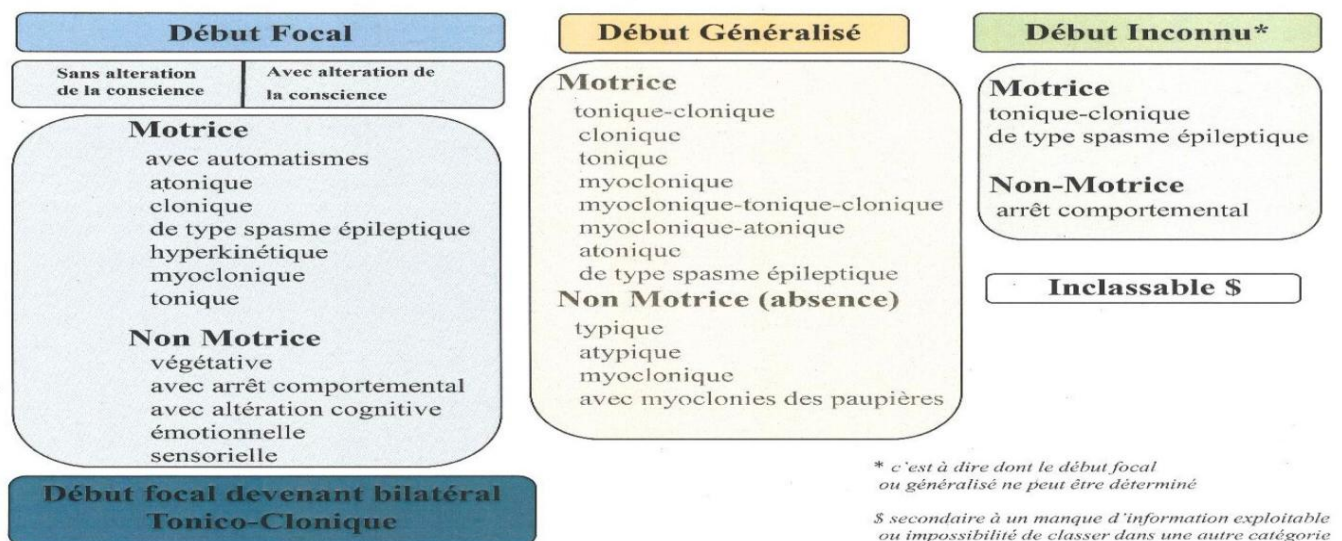
FIGURE 11. LES TROIS NIVEAUX DE CLASSIFICATION DES EPILEPSIES (ILAE 2017) [147]

Niveau I. Identification des crises d'épilepsie : [143]

La nouvelle classification des crises épileptiques de LILAE offre une manière opérationnelle et pratique de regrouper les types de crises. La description d'une crise doit inclure des points essentiels :

- Le siège de début de la crise au niveau du cortex cérébral
- Le niveau de conscience au moment de la crise
- La sémiologie élémentaire de la crise
- L'identification des étiologies et des comorbidités à ce niveau

Les crises épileptiques sont classées en trois types : focales, généralisées et à point de début inconnu. (Figure 12)



D'après Fisher et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* doi: 10.1111/epi.13671

FIGURE 12. LA VERSION DETAILLEE DE LA CLASSIFICATION 2017 DE L'ILAE DES TYPES DE CRISE D'EPILEPSIE [143]

Niveau II : Classification de l'épilepsie (ILAE 2017) : [147]

A ce niveau les épilepsies sont classées en quatre types :

- L'épilepsie généralisée
- L'épilepsie focale
- L'épilepsie généralisée et focale combinée
- L'épilepsie inconnue
- La distinction de type d'épilepsie est basée sur la description clinique, soutenu par la présence de décharges épileptiformes intercritiques typiques à l'EEG.
- Un type d'épilepsie peut inclure plusieurs types de crises : absence, crise myoclonique, atonique, tonique et tonique-clonique.

Selon la classification (**ILAE 2017**) le type de l'épilepsie est déterminé par le type de crises à début focale, à début généralisée ou à début inconnu.

Niveau III : Il se concentre sur l'identification des syndromes épileptiques, c'est-à-dire des ensembles de symptômes spécifiques associés à un certain type d'épilepsie. Les syndromes épileptiques sont subdivisés en syndromes généralisés, focaux ou généralisés et focaux, en fonction du ou des types de crises, avec une catégorie distincte pour les syndromes avec encéphalopathie épileptique et développementale (EED) ou détérioration neurologique progressive, et les syndromes spécifiques à l'étiologie qui peuvent être inclus dans un de ces syndromes. (Figure 13) [147]

Cette classification prend en compte :

- **Les caractéristiques cliniques :** type de crises, âge de début, évolution.
- **Les données électroencéphalographiques (EEG) :** anomalies spécifiques associées à chaque syndrome.
- **Les causes sous-jacentes :** génétiques, métaboliques, structurelles.
- **Les comorbidités :** troubles du développement, troubles psychiatriques.

L'objectif de cette classification est d'affiner le diagnostic, d'orienter le traitement et d'évaluer le pronostic.

Syndromes épileptiques(ILAE2017)

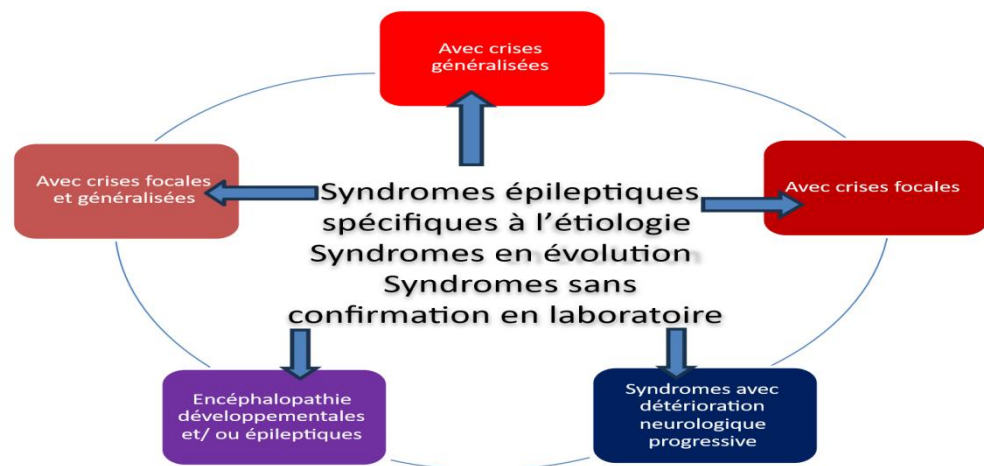


Figure 13. Les syndromes épileptiques (ILAE 2017) [147]

Les trois niveaux intègrent l'identification de l'étiologie et des comorbidités comme partie intégrante du processus diagnostique. Cette révision a un impact significatif sur la pratique clinique et la recherche, en facilitant la communication entre les professionnels de santé et en améliorant les stratégies thérapeutiques pour les enfants épileptiques [147].

15. Classification et Description des Étiologies de l'Épilepsie :

L'importance accordée au diagnostic étiologique est un tournant majeur. En identifiant la cause sous-jacente (génétique, structurelle, métabolique...), les médecins peuvent proposer des traitements adaptés et spécifiques. Par exemple, les épilepsies génétiques peuvent bénéficier de thérapies ciblées ou de conseils génétiques, tandis que les épilepsies structurelles peuvent nécessiter une intervention chirurgicale.

Cette approche personnalisée, en constante évolution grâce aux avancées scientifiques, améliore considérablement la précision du diagnostic, optimise les traitements et favorise un meilleur pronostic pour les enfants épileptiques. En identifiant précocement les causes et en adaptant les soins, on limite les complications et on favorise un développement neurologique optimal. Donc, les classifications de l'ILAE ont permis de passer d'une approche descriptive de l'épilepsie à une approche plus mécanistique et personnalisée. Cette évolution majeure ouvre de nouvelles perspectives pour la recherche et le développement de traitements innovants, visant à améliorer encore davantage la prise en charge des personnes atteintes d'épilepsie. (Tableau T4) [147]

Tableau T4 : Étiologies de l'Épilepsie : [147]

Type d'Étiologie	Description	Exemples	Mécanismes Sous-jacents	Options Thérapeutiques
Structurelle	Anomalies cérébrales structurelles (lésions identifiées par examen neuropathologique ou neuroimagerie)	Malformations corticales, séquelles d'AVC, traumatismes crâniens, sclérose hippocampique, tumeurs cérébrales	Altérations de la connectivité neuronale, dysplasie neuronale, perte neuronale	Chirurgie (si possible), traitement antiépileptique symptomatique
Génétique	Mutations génétiques (identifiées par tests génétiques)	Épilepsie néonatale familiale bénigne, syndrome de Dravet (certains cas), épilepsies liées à des mutations de gènes de canaux ioniques (ex: SCN1A, KCNQ2)	Dysfonctionnement des canaux ioniques, perturbation de la synthèse protéique, anomalies du développement neuronal	Traitement antiépileptique symptomatique, thérapies géniques (en développement pour certaines formes)
Mixte : Génétique-Structurelle	Combinaison de mutations génétiques et d'anomalies cérébrales structurelles	Sclérose tubéreuse, syndrome de Dravet (certains cas), certaines formes de dysplasie corticale	Interaction complexe entre anomalies génétiques et malformations cérébrales, souvent avec des mécanismes communs (ex: troubles de la migration neuronale)	Traitement antiépileptique symptomatique, chirurgie (si la lésion structurelle est identifiable et accessible), thérapies ciblées selon le syndrome (ex: inhibiteurs de mTOR pour la sclérose tubéreuse)
Mixte : Métabolique et Génétique	Combinaison de désordres métaboliques et de mutations génétiques	Certaines formes de phénylcétonurie, déficit en biotinidase (avec composante génétique)	Accumulation de toxines métaboliques, perturbation du métabolisme énergétique, dysfonctionnement des canaux ioniques	Traitement de la cause sous-jacente (ex: régime alimentaire restreint pour la phénylcétonurie), supplémentation nutritionnelle, traitement antiépileptique symptomatique
Épigénétique	Modifications épigénétiques influençant l'expression génique (méthylation de l'ADN, modifications des histones)	Certaines formes d'épilepsie idiopathique généralisée, épilepsies avec des facteurs environnementaux déclenchants	Mécanismes encore mal compris, potentiellement réversibles	Recherche en cours pour identifier des thérapies ciblées
Immunitaire	Activation excessive du système immunitaire (auto-immunité)	Encéphalites auto-immunes (ex: encéphalite limbique), certaines formes d'épilepsie réfractaire	Production d'auto-anticorps, inflammation cérébrale, perturbation de l'activité neuronale	Immunothérapie (corticoïdes, immunoglobulines, plasmaphérèse), traitement antiépileptique symptomatique
Microbiote Intestinal	Altérations du microbiote intestinal influençant l'excitabilité neuronale	Certaines formes d'épilepsie, rôle possible dans l'épilepsie réfractaire	Dysbiose, inflammation chronique, perturbation de la production de neurotransmetteurs	Thérapies du microbiote (ex: modification du régime alimentaire, transplantation de microbiote fécal), traitement antiépileptique symptomatique
Infectieuse	Infections cérébrales	Neurocysticercose, tuberculose, VIH, virus Zika, encéphalites virales	Inflammation cérébrale, destruction de tissu neuronal, séquelles cicatricielles	Traitement antibiotique/antiviral/antifongique ciblé, traitement antiépileptique symptomatique
Métabolique	Désordres métaboliques sans composante génétique directe	Porphyrie, certaines amino-acidopathies	Accumulation de toxines métaboliques, carences en nutriments essentiels	Traitement de la cause sous-jacente (ex: régime pauvre en porphyrines pour la porphyrie), supplémentation nutritionnelle
Inconnue	Cause non déterminée (malgré les investigations)	Épilepsies "idiopathiques" (pour lesquelles aucune cause n'est retrouvée)	Mécanismes variés et encore inconnus dans de nombreux cas	Traitement antiépileptique symptomatique, recherche continue de la cause sous-jacente

16. Les grands syndromes épileptiques de l'enfant et l'adolescent, hétérogénéité clinique et comorbidités neurodéveloppementale : (Annexe 10, Annexe 11)

16.1. Les principaux syndromes spécifiques de l'enfant (ILAE 2022) :

D'après la classification de l'ILAE 2022, les syndromes épileptiques spécifiques de l'enfant sont répartis selon l'âge d'apparition et présentent une grande **hétérogénéité** clinique, génétique et étiologique. Chez les **nouveau-nés et nourrissons**, le **Syndrome de Dravet** se distingue par ses crises fébriles prolongées précoces, souvent causées par des mutations dans le gène *SCN1A*, avec un retentissement sévère sur le développement psychomoteur et une forte association avec les troubles du spectre autistique (TSA). L'**Encéphalopathie Développementale et Épileptique - CDKL5 (CDKL5-DEE)** est également précoce, marquée par des convulsions résistantes aux traitements, des troubles moteurs et sensoriels, et une IRM montrant fréquemment une atrophie cérébrale ou une hypoplasie du corps calleux. Le **Syndrome de West** (ou Encéphalopathie Épileptique Infantile Précoce) apparaît généralement chez les nourrissons avec des spasmes infantiles et un EEG typique d'hypsarythmie, souvent liée à des mutations génétiques telles que *SCN2A* ou *KCNQ2*. Ces syndromes précoces nécessitent une prise en charge rapide incluant des antiépileptiques, la diète cétogène, voire des thérapies ciblées comme le cannabidiol (CBD).

Chez les **enfants plus âgés**, les absences épileptiques représentent un type fréquent, notamment dans l'**épilepsie absence de l'enfant (CAE)**, caractérisée par des absences brèves accompagnées de décharges généralisées à 3 Hz sur l'EEG. Ce syndrome est généralement bien contrôlé par l'éthosuximide ou le valproate et présente peu de comorbidités significatives. L'**Épilepsie Rolandique** (Se-LECTS), quant à elle, est le syndrome le plus fréquent chez les enfants, marquée par des crises partielles simples ou complexes nocturnes, associées à des pointes Centro temporales sur l'EEG, avec une résolution spontanée à l'adolescence. En revanche, certaines formes évoluent vers des épilepsies plus complexes, comme l'**Épilepsie Absence Juvenile (EAJ)** ou l'**épilepsie myoclonono-atonique (Syndrome de Doose)**, impliquant des troubles cognitifs et comportementaux plus importants [149] [153] [198] [149] [200] [201] [202] [528] [529] [530].

16.2. Les encéphalopathies développementales et épileptiques :

Les encéphalopathies développementales et épileptiques représentent un concept clé dans la compréhension des épilepsies sévères associées à des déficiences cognitives et comportementales progressives. Selon Berg et al. (2010), une encéphalopathie épileptique se caractérise par une situation où l'activité épileptique elle-même aggrave les troubles cognitifs et développementaux au-delà de ce que pourrait provoquer la pathologie sous-jacente seule, telle qu'une malformation corticale. Ces déficiences peuvent être globales ou sélectives, survenir à tout âge et dans divers types d'épilepsies, et s'aggraver avec le temps.

De nombreux syndromes associés, comme le syndrome de West ou l'encéphalopathie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil (POCS), présentent une hétérogénéité génétique marquée, bien que certaines causes puissent être acquises (par exemple, hypoxie-ischémie ou accident vasculaire cérébral).

Certaines encéphalopathies ont une origine monogénique, comme celles liées aux mutations du gène *CDKL5* ou *CHD2*. Toutefois, un même gène peut induire différentes manifestations : une encéphalopathie épileptique grave chez certains individus et une épilepsie auto-limitée chez d'autres, selon des facteurs comme *SCN1A*, *SCN2A*, *SLC2A1*, *KCNQ2*, ou *KCNA2*. Dans ces cas, l'activité épileptiforme abondante interfère directement avec le développement, entraînant souvent ralentissement cognitif, régression, voire comorbidités psychiatriques et comportementales. Par exemple, dans le syndrome de Dravet, lié principalement à des mutations dans *SCN1A*, le ralentissement ou la régression

développementale survient généralement entre 1 et 2 ans, avant que l'activité épileptique EEG ne devienne prédominante, mettant en lumière une composante développementale indépendante de l'épileptique.

Dans certains cas, l'épilepsie peut disparaître relativement tôt, mais ses conséquences développementales persistent, comme observé dans les encéphalopathies associées aux mutations de *KCNQ2* ou *STXBP1*. Cela souligne l'importance de reconnaître à la fois les aspects épileptiques et développementaux dans la présentation clinique, justifiant l'utilisation du terme « encéphalopathie développementale et épileptique ». Ce terme permet une classification plus précise des patients, remplaçant l'ancien terme ambigu d'épilepsies généralisées symptomatiques, qui regroupait de manière hétérogène différents profils cliniques. Enfin, lorsque des mutations génétiques spécifiques sont identifiées, il est proposé d'utiliser leur nom pour désigner les encéphalopathies associées, comme « encéphalopathie *STXBP1* » ou « encéphalopathie *KCNQ2* », afin de mieux différencier les formes graves des formes auto résolutive liées aux mêmes gènes. Cette approche favorise une meilleure compréhension et prise en charge des patients par les familles et les cliniciens [153] [178] [203] [204] [205] [528] [529] [530]

Les encéphalopathies développementales comme syndrome spécifique à l'étiologie

Les encéphalopathies épileptiques et développementales restent le meilleur exemple des syndromes épileptiques spécifiques à l'étiologies génétiques ; Cette classification aide les cliniciens à orienter les diagnostics génétiques et les traitements, notamment via des approches de médecine de précision (ex. thérapies ciblant les mutations spécifiques). Elle est particulièrement pertinente pour les enfants atteints de comorbidités comme les TSA, où des gènes communs (ex. *SCN2A*) peuvent être impliqués, renforçant l'idée d'un chevauchement neurobiologique entre épilepsie et TSA. [205] (figure

16.3. Les syndromes spécifiques à l'étiologie

Dans le cadre de la classification des épilepsies proposée par l'ILAE, les syndromes spécifiques à une étiologie jouent un rôle crucial dans la compréhension et la prise en charge des épilepsies. Ces syndromes sont caractérisés par une origine clairement identifiée, qu'elle soit génétique, structurelle, infectieuse, métabolique ou immunitaire. Par exemple, certains syndromes comme le **syndrome de Dravet** sont majoritairement associés à des mutations du gène *SCN1A*, tandis que d'autres, tels que les **épilepsies métaboliques**, résultent de désordres biochimiques spécifiques comme les crises pyridoxino-dépendantes. De plus, des anomalies structurelles visibles à l'IRM, telles que les malformations corticales ou les hamartomes hypothalamiques, peuvent être responsables de syndromes particuliers comme le **syndrome des spasmes infantiles** ou les **crises gélastiques**. Cette approche étiologique permet non seulement un diagnostic plus précis mais aussi une thérapeutique ciblée, adaptée aux besoins spécifiques de chaque patient. L'introduction de termes comme "encéphalopathie développementale et épileptique" reflète également l'importance de considérer à la fois les aspects épileptiques et neurodéveloppementaux dans ces syndromes complexes. [147] [205] [206]

Parmi ces syndromes, les syndromes spécifiques à l'étiologie génétique qui occupe une place prépondérante dans cette classification à cause de son intérêt thérapeutique et pronostic

Les syndromes épileptiques spécifiques à une étiologie génétique occupent une place prépondérante dans la classification actuelle en raison de leur importance thérapeutique et pronostique. Parmi eux, le **KCNQ2-DEE** est une encéphalopathie épileptique néonatale causée par des mutations de novo dans le gène *KCNQ2*, avec un début précoce marqué par des crises toniques focales souvent auto-limitées, bien que le développement puisse être affecté chez plus de la moitié des patients.

Le **déficit en pyridoxine-dépendant (ALDH7A1-DEE)** et le **PNPO-DEE** résultent de défauts génétiques liés à la dégradation de la lysine (*ALDH7A1* ou *PNPO*), entraînant divers types de crises dès la période prénatale ou postnatale, mais contrôlables grâce à des suppléments de pyridoxine ou pyridoxal 5'-phosphate.

Le **CDKL5-DEE**, sévère et précoce (vers 6 semaines), est associé à des mutations du gène *CDKL5*, provoquant des crises variées (spasmes infantiles, toniques) et un retard global du développement chez presque tous les cas.

L'**épilepsie en grappe PCDH19**, principalement féminine, apparaît durant la première année avec des crises fébriles groupées, souvent accompagnées d'une déficience intellectuelle et de troubles psychiatriques comme l'anxiété.

Le **Syndrome de déficit du transporteur de glucose type 1 (GLUT1DS)**, lié au gène *SLC2A1*, se caractérise par une épilepsie précoce, des troubles moteurs et une déficience intellectuelle, traitée efficacement par régime cétoène.

À l'inverse, certains syndromes sont associés à des anomalies structurales visibles à l'IRM, comme le **Syndrome de Sturge-Weber**, dû à des mutations dans *GNAQ*, avec angiome leptoméningé et tache de vin faciale, nécessitant une approche combinant antiépileptiques et chirurgie.

Enfin, les **crises gélastiques avec hamartome hypothalamique (GS-HH)**, rares anomalies congénitales, peuvent entraîner une régression cognitive et comportementale, justifiant parfois une intervention chirurgicale pour limiter la détérioration neurologique. Ces entités illustrent la diversité des mécanismes étiologiques et la nécessité d'une prise en charge personnalisée selon chaque syndrome [147] [153] [206] [207] [528] [529] [530].

17. Diagnostic Positif et Recherche de Comorbidités

Le diagnostic positif de l'épilepsie repose sur un faisceau d'arguments cliniques et électroencéphalographiques.

L'interrogatoire du patient et de son entourage est primordial pour recueillir une description précise des crises, incluant les circonstances de survenue, le caractère brutal du début, la description des premiers symptômes, le caractère paroxystique, la durée brève et la stéréotypie.

L'examen clinique recherche des signes confirmant la crise (traumatisme, morsure de langue, perte d'urine, confusion postcritique) et des signes de localisation ou extraneurologiques.

L'EEG, examen clé, enregistre l'activité électrique cérébrale et peut révéler des anomalies épileptiques intercritiques ou critiques. L'EEG vidéo ou l'EEG de sommeil peuvent être nécessaires pour confirmer le diagnostic.

La démarche diagnostique pratique de l'ILAE comprend cinq étapes : description de la crise, détermination du type de crise (focale, généralisée ou inconnue), diagnostic positif d'épilepsie (prédisposition cérébrale et facteurs de risque), recherche d'une cause sous-jacente et évaluation des handicaps associés [147] [209] [210].

18. Diagnostic différentiel de l'épilepsie

Le diagnostic différentiel de l'épilepsie est un processus essentiel pour distinguer les crises épileptiques des autres événements paroxystiques qui peuvent les imiter. Chez l'enfant, il est important d'exclure les syncopes, les crises anoxiques, les mouvements anormaux non épileptiques, les troubles psychiatriques et les épisodes paroxystiques non épileptiques. Une évaluation clinique approfondie, combinée à des examens complémentaires si nécessaire, permet de poser un diagnostic précis et d'orienter la prise en charge de manière appropriée [147] [211] [212].

19. Examens Complémentaires et Recherche Étiologique**19.1. Explorations électrophysiologiques, radiologiques et biologiques**

Les examens complémentaires, qu'ils soient radiologiques, biologiques ou neuropsychologiques, sont essentiels pour identifier la cause sous-jacente de l'épilepsie et les éventuelles comorbidités. L'IRM cérébrale est l'examen de référence pour détecter les anomalies structurelles du cerveau, tandis que la TEP et la SPECT peuvent révéler des anomalies fonctionnelles. La SEEG est utilisée pour localiser plus précisément les crises en vue d'une éventuelle chirurgie. Les bilans biologiques permettent de rechercher des troubles métaboliques ou génétiques, et l'ECG est recommandé pour exclure un QT long congénital ou un trouble du rythme cardiaque [212].

19.2. Évaluation Neuropsychologique

L'examen neuropsychologique joue un rôle crucial dans l'évaluation des personnes atteintes d'épilepsie, en particulier chez les enfants.

Il permet de mettre en lumière les troubles cognitifs et psychologiques souvent associés à cette condition, mais qui sont parfois invisibles.

Ces troubles peuvent avoir un impact significatif sur la qualité de vie, le fonctionnement scolaire et professionnel, ainsi que sur le bien-être émotionnel.

Il est essentiel de réaliser une évaluation clinique à la recherche de troubles cognitifs et psychologiques dès le début de la maladie, et ce, à chaque consultation médicale.

Des échelles et des tests validés peuvent être utilisés en complément de l'examen clinique pour dépister et évaluer ces troubles de manière plus précise.

Le bilan neuropsychologique est particulièrement indiqué en cas de plainte du patient ou de son entourage, de diminution des résultats scolaires ou des performances dans la vie quotidienne, ou encore si l'examen clinique révèle des troubles du développement intellectuel, des troubles cognitifs et/ou des troubles anxieux ou dépressifs [212] [213].

20. L'impact Transformateur de l'Intelligence Artificielle et de la biotechnologie sur le Diagnostic et la Gestion de l'Épilepsie :

Grâce à des avancées technologiques telles que la neuro-imagerie avancée (TEP, IRM fonctionnelle) et les techniques modernes d'électroencéphalographie (EEG HD, EEG IC, EEG SL), l'IA permet une analyse plus précise des données médicales [214] [215].

Elle facilite l'identification des biomarqueurs électriques et l'évaluation de la connectivité fonctionnelle du cerveau, offrant ainsi une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents de l'épilepsie.

De plus, l'IA contribue à l'amélioration des traitements en aidant à personnaliser les approches thérapeutiques, comme la stimulation transcrânienne à courant direct et la chirurgie au laser, et en optimisant l'utilisation des nouvelles générations d'antiépileptiques [215].

Détection d'épilepsie améliorée grâce à l'Intelligence Artificielle : Une nouvelle méthode, appelée AMV-DFL (Apprentissage approfondi des caractéristiques multi-vues avancées), a été développée pour améliorer la détection des crises d'épilepsie à partir de signaux EEG.

Cette approche combine l'extraction de caractéristiques traditionnelles (domaines temporel et fréquentiel) avec des caractéristiques profondes obtenues via des réseaux neuronaux convolutionnels, puis utilise une forêt multi-vues pour la classification. Les résultats montrent une supériorité de 3 à 4% en précision par rapport aux méthodes existantes, offrant ainsi un outil plus performant pour les cliniciens, potentiellement menant à la découverte de nouveaux biomarqueurs et à une meilleure gestion de l'épilepsie.

Ces innovations ouvrent de nouvelles perspectives pour un diagnostic plus précis et une gestion plus efficace de l'épilepsie, améliorant ainsi la qualité de vie des patients [214] [215] [216].

21. Prise en Charge de l'Épilepsie de l'enfant et l'adolescent

La prise en charge de l'épilepsie chez l'enfant repose sur une approche multidisciplinaire, incluant des traitements pharmacologiques (les antiépileptiques), des thérapies non médicamenteuses (régime cétogène, stimulation nerveuse vagale) et, dans certains cas, la chirurgie.

La sélection de la meilleure thérapie la thérapie la plus personnalisée peut se faire en 3 phases :

- Thérapie anticonvulsive (choix de l'antiépileptique de manière empirique selon le type de convulsion, focale, généralisée ou inconnue)
- Thérapie spécifique d'un syndrome épileptique
- Thérapie génospécifique (approche thérapeutique individualisée ou personnalisée) [14] [219].

21.1. Spécificité de la prescription des antiépileptiques chez l'enfant :

La prescription d'antiépileptiques chez l'enfant nécessite une approche spécifique. Le cerveau en développement est particulièrement sensible aux médicaments, et les pharmacocinétiques diffèrent de celles de l'adulte. Ainsi, le choix des médicaments, leurs dosages et leur suivi doivent être adaptés à chaque enfant. Les comorbidités fréquentes chez les enfants épileptiques, comme les troubles du développement, complexifient encore la prise en charge. Enfin, l'acceptabilité des traitements par les enfants, notamment en termes de formes galéniques, est un facteur important à prendre en compte [220][221] [223] [224]. (Figure 14)

Les indications spécifiques aux syndromes épileptiques de l'enfant :

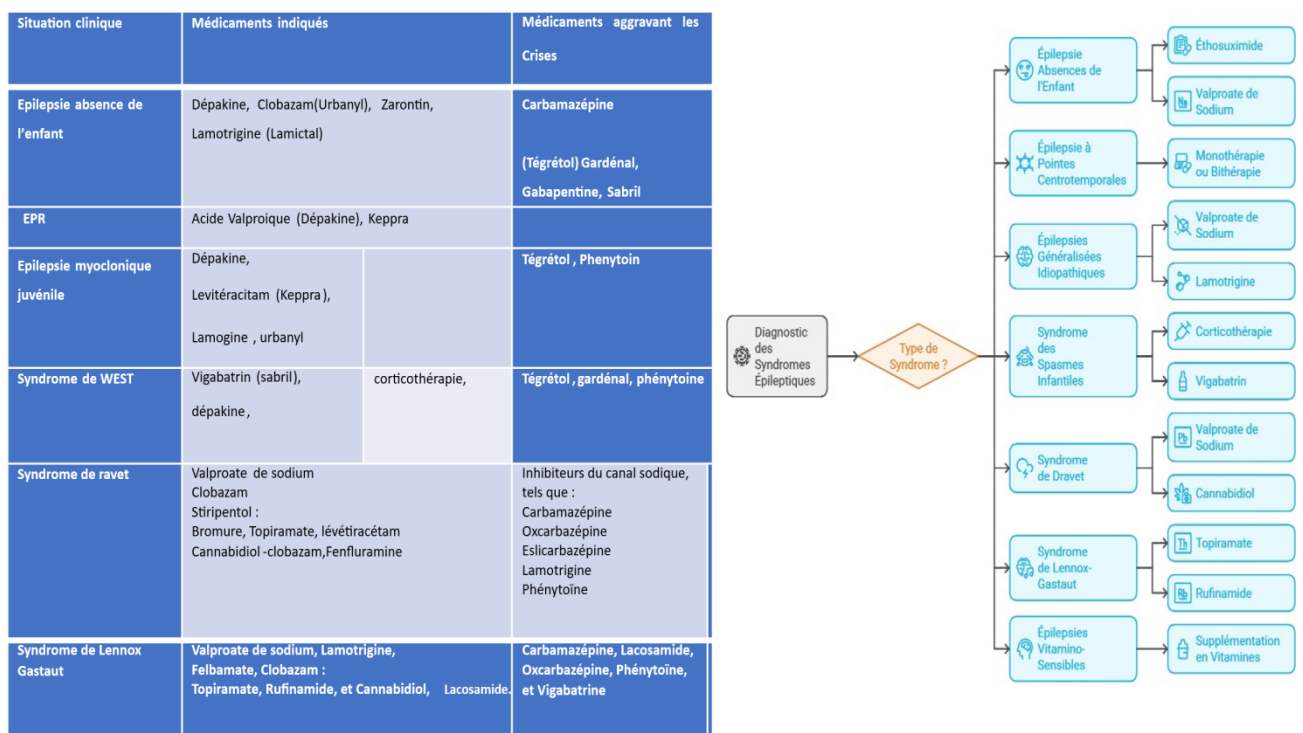


Figure 14. Les antiépileptiques spécifiques aux syndromes épileptiques de l'enfant

21.2. Actualité de la recherche de nouvelles thérapies contre l'épilepsie en développement

21.2.1. L'épilepsie pharmacorésistance : des innovations thérapeutiques porteuses d'espoir

Chez 30 % des patients, l'épilepsie résiste aux médicaments actuels. Les antiépileptiques récents, comme le « lacosamide », améliorent non seulement le contrôle des crises, mais aussi les comorbidités associées (douleurs neuropathiques, troubles de l'humeur). Grâce aux progrès en génétique, modélisation et criblage, plus de 200 traitements innovants sont en développement, ciblant des mécanismes d'action inédits. L'utilisation de biomarqueurs permet désormais une médecine personnalisée, remplaçant les essais-erreurs par des stratégies préventives. Parmi les avancées prometteuses : thérapie génique (récepteurs kaïnate), radiothérapie par microfaisceaux (efficace et peu invasive), modulation du microbiote intestinal, et dépistage des troubles cognitifs sociaux. Ces approches révolutionnent la prise en charge de l'épilepsie réfractaire [225] [226] [227].

21.2.2. Thérapies moléculaires et génospécifiques personnalisées : l'épilepsie au centre de la médecine de précision

Les recherches récentes sur l'épilepsie ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment grâce à l'émergence de traitements moléculaires et génospécifiques. Ces approches, de plus en plus personnalisées, ciblent les mécanismes moléculaires à l'origine de la maladie. Qu'il s'agisse d'inhiber des voies de signalisation spécifiques, de corriger des mutations génétiques affectant les canaux ioniques ou de moduler l'expression génique, ces nouvelles thérapies offrent l'espoir de traitements plus efficaces et mieux tolérés. En parallèle, des approches telles que la thérapie génique et la modulation du microbiome intestinal sont explorées activement. Ces avancées, associées à une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à l'épilepsie, permettent d'envisager un avenir où les patients bénéficieront de traitements plus adaptés à leurs besoins spécifiques, améliorant ainsi significativement leur qualité de vie [228].

Les thérapies moléculaires et génospécifiques personnalisées représentent une avancée majeure dans le traitement de l'épilepsie, intégrant la médecine de précision pour adapter les traitements aux mécanismes moléculaires sous-jacents à chaque forme de la maladie.

Elles incluent trois principaux types de thérapies ciblées : l'inhibition des voies de signalisation, comme l'évérolimus ou la voie mTOR, qui traite les crises réfractaires associées à la sclérose tubéreuse ; la normalisation de la conduction des canaux ioniques, visant des cannelopathies sodiques et potassiques, notamment par des médicaments ciblant les mutations des canaux sodiques (SCN1A, SCN2A, SCN8A) et des approches de thérapie génique utilisant des vecteurs viraux ou l'édition génique ; et le traitement des mutations des canaux potassiques (comme KCNQ2) avec une approche intégrée combinant divers médicaments et thérapies géniques. De plus, la modulation de l'expression génique à l'aide d'ARN interférents et l'administration de neuropeptides, tels que le neuropeptide Y, sont explorées pour réguler l'activité neuronale. Ces avancées offrent des solutions personnalisées qui pourraient améliorer les résultats cliniques pour de nombreux patients épileptiques [217] [218] [219] [220] [228].

Un autre exemple de thérapie ciblant les mutations spécifiques est le traitement du syndrome de Dravet, causé par des mutations dans le gène *SCN1A*, affectant le canal sodique NaV1.1. Des approches incluent le fenfluramine, qui réduit les crises en modulant l'activité neuronale, et des thérapies géniques expérimentales utilisant des vecteurs viraux (AAV) pour restaurer une version fonctionnelle de *SCN1A*, montrant des résultats prometteurs chez les

modèles animaux en diminuant les crises et améliorant les fonctions cognitives. Des modulateurs spécifiques des canaux sodiques sont également explorés pour renforcer l'activité de NaV1.1 sans effets secondaires [204] [228].

21.2.3. Médecine de précision : des traitements sur mesure pour chaque patient épileptique :

En plus de la thérapie génique, lorsque les causes de l'épilepsie sont liées à des déficits enzymatiques ou à des mutations génétiques, les traitements de substitution visent à corriger ces anomalies. Par exemple :

- **Thérapie enzymatique de substitution** : Des enzymes manquantes peuvent être fournies pour corriger les déficits enzymatiques, comme dans la maladie de CLN2.

- **Modulation des canaux ioniques** : Des médicaments ciblés peuvent corriger les dysfonctionnements des canaux ioniques, souvent à l'origine des crises [229] [230].

21.3. La prise en charge psychiatrique et psychologique : [231]

Elle est essentielle pour améliorer leur qualité de vie. Elle inclut :

- **Un dépistage systématique** des troubles psychiatriques associés (anxiété, dépression, troubles du comportement) et des effets secondaires des traitements [153] [212] [213] [244] [245] [246].

- **Une évaluation approfondie** pour établir un diagnostic précis et un plan de traitement personnalisé [231] [232].

- **Des psychothérapies adaptées** pour gérer les symptômes émotionnels et améliorer l'adaptation à la maladie [247].

- **Une prise en charge des comorbidités** telles que les troubles du neurodéveloppement (TDAH, TSA) et les troubles cognitifs [153] [233] [234] [528].

21.4. Éducation Thérapeutique et Hygiène de Vie

L'éducation thérapeutique est essentielle pour améliorer la compréhension de l'épilepsie et personnaliser le traitement. Elle porte sur l'importance de la prise régulière des antiépileptiques, les risques liés à l'arrêt brutal du traitement, les effets secondaires potentiels, les interactions médicamenteuses et les risques liés à l'automédication. Les patients doivent également être informés des options chirurgicales en cas d'épilepsie pharmaco-résistante. Des recommandations sur l'hygiène de vie sont également importantes, notamment un sommeil régulier, une alimentation saine (sauf l'abstinence d'alcool), l'adaptation des loisirs pour les patients photosensibles, l'encouragement à l'activité sportive (sauf certaines activités à risque), et des informations sur la conduite et le service national [235] [236].

21.5. Accompagnement Médico-Social

L'accompagnement médico-social est crucial pour les patients. Un soutien à la scolarité, à l'orientation, à la lutte contre la stigmatisation, à l'accès à la conduite et aux loisirs, ainsi qu'à l'éducation et à l'emploi sont essentiels. Des stratégies pour combattre la stigmatisation, telles que l'éducation du public, les groupes de soutien et les politiques inclusives, sont également importantes [237] [238].

21.6. Les interventions d'autogestion pour les enfants épileptiques :

Une stratégie d'autogestion de l'épilepsie efficace implique plusieurs étapes clés: **connaître et comprendre l'épilepsie ; gérer les médicaments** de manière rigoureuse; **surveiller et prévenir les crises** en identifiant les déclencheurs et en maintenant un style de vie sain; **prendre des précautions de sécurité** pour soi-même et en informant son entourage ; **suivre des rendez-vous médicaux réguliers** et solliciter un **soutien**

psychologique au besoin ; **utiliser la technologie** pour faciliter le suivi ; et enfin, **bénéficier d'un réseau de soutien** pour partager expériences et conseils. En adoptant ces mesures, les personnes atteintes d'épilepsie peuvent améliorer significativement leur qualité de vie.

Les programmes d'autogestion, efficaces pour d'autres maladies chroniques, sont sous-utilisés pour l'épilepsie. Une revue systématique de 13 études contrôlées randomisées montre que ces programmes améliorent les comportements d'autogestion et, surtout lorsque combinés à une thérapie psychosociale, la qualité de vie. Bien que sans effet sur la fréquence des crises, ces interventions ciblent les comorbidités, soulignant la nécessité de les prendre en compte. Les auteurs plaident pour une reconnaissance et un remboursement de ces interventions par le système de santé, compte tenu de leur efficacité et de leur coût relativement faible [239].

21.7. Les Avancées de l'IA et de la Réalité Virtuelle dans la Prise en Charge de l'Épilepsie :

Ces dernières années, les progrès de **l'Intelligence Artificielle (IA)** et de la **Réalité Virtuelle (RV)** ont révolutionné la gestion de l'épilepsie, combinant innovation technologique et médecine personnalisée.

L'IA, grâce à des algorithmes de **deep learning** (ex. réseaux de neurones convolutifs), analyse désormais en temps réel les données d'EEG, d'IRM fonctionnelle ou de dispositifs portables (ex. montres connectées), permettant une **prédiction des crises jusqu'à 30 minutes à l'avance** avec une précision de 85-90%. Ces systèmes, comme **Epilepsy Seizure Forecast** développé par IBM, s'intègrent à des applications mobiles pour alerter les patients et ajuster automatiquement les traitements (ex. stimulation du nerf vague). [240] [241]

La **Réalité Virtuelle**, quant à elle, évolue vers des **protocoles hyper-personnalisés**. Des plateformes comme **MindMaze** ou **Neurable** utilisent l'IA pour générer des environnements virtuels adaptés aux déclencheurs individuels (ex. lumières clignotantes, stress social), permettant une **désensibilisation progressive** et un entraînement cognitivo-comportemental. Une étude récente montre que la RV couplée à la **biofeedback-thérapie** réduit la fréquence des crises de 60% chez les patients pharmacorésistants, en modulant l'activité des réseaux cérébraux (ex. cortex préfrontal) [240] [241] [242] [243].

22. L'approche multidisciplinaire centrée sur l'enfant pour la prise en charge de l'épilepsie :

Elle met en œuvre une collaboration étroite entre différents professionnels de santé afin d'offrir des soins personnalisés et adaptés à chaque patient. Cette approche globale vise à améliorer la qualité de vie des enfants épileptiques en prenant en compte non seulement les aspects médicaux, mais également les dimensions psychologiques, sociales et éducatives. [248] [249] [250] (figure15)

22.1. Les principaux éléments de cette approche :

- **Une évaluation complète** : Elle inclut un diagnostic précis de l'épilepsie, une évaluation des comorbidités psychiatriques et un bilan des besoins spécifiques de l'enfant.

- **Un plan de traitement personnalisé** : Il est élaboré en concertation avec l'enfant et sa famille, en tenant compte des caractéristiques de l'épilepsie et des préférences du patient.

- **Une prise en charge multidisciplinaire** : Elle implique des neurologues, des pédopsychiatres, des psychologues, des ergothérapeutes, des éducateurs et d'autres professionnels selon les besoins.

- **Un soutien psychologique et social** : Il est essentiel pour aider l'enfant et sa famille à faire face aux défis de la maladie et à améliorer leur qualité de vie.

- **Une éducation thérapeutique** pour permettre à l'enfant et à sa famille de mieux comprendre la maladie et de participer activement à la prise en charge [248] [249] [250].

22.2. Les objectifs de cette approche sont multiples :

- Améliorer le contrôle des crises
- Réduire les symptômes associés (troubles du comportement, difficultés d'apprentissage)
- Favoriser l'autonomie et l'inclusion scolaire et sociale et lutter contre le handicap et la stigmatisation [250].

L'approche multidisciplinaire centrée sur l'enfant épileptique:



- L'approche multidisciplinaire centrée sur l'enfant:
- Coordination multidisciplinaires
- Respect et dignité
- Plan de soins individualisé
- Approche holistique adaptée au type de crise et à l'étiologie et approche psychique, émotionnelle et sociale des comorbidités
- autonomisation , prise de décision , autogestion
- Implication de l'enfant et de la famille , éducation, groupe de soutien et participation active
- Communication et partage d'information

Figure 15. L'approche multidisciplinaire centrée sur l'enfant

23. Conclusion :

L'épilepsie pédiatrique est une condition neurologique complexe qui nécessite une attention particulière en raison de son impact sur le développement et la qualité de vie des enfants et de sa famille. Son étude remonte à l'Antiquité, mais l'enfant souffre encore d'épilepsie résistante aux traitements. Les avancées modernes en matière de classification des grands syndromes épileptiques et de diagnostic étiologique ont permis une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents, des étiologies et des comorbidités qui font actuellement partie de l'expression clinique sur les trois niveaux de diagnostic, en mettant l'accent sur la nécessité du dépistage et de l'évaluation des comorbidités qui conditionnent le pronostic à long terme et affectent profondément la qualité de vie de l'enfant et de sa famille. Ce diagnostic repose sur un examen clinique approfondi, des antécédents médicaux et des tests comme l'EEG et l'IRM et tests génétiques qui se fait selon une classification internationale soumise à une révision périodique pour répondre aux avancées actuelles de la recherche médicale et de la biotechnologie, pour répondre aux besoins spécifiques de chaque individu selon une approche personnalisée et multidisciplinaire centrée sur l'enfant qui s'inscrit dans un concept plus large de médecine de précision. Cette approche est essentielle et suffisante pour traiter efficacement cette condition, en passant par la gestion efficace des crises à travers une thérapeutique de plus en plus ciblée, à une gestion de qualité des comorbidités surtout des comorbidités neurodéveloppementales et psychiatriques qui conditionne le pronostic, afin d'améliorer les capacités adaptatives de l'enfant et la qualité de vie en luttant contre le handicap et la stigmatisation.

24. L'épilepsie en Algérie, État des lieux :

24.1. Données épidémiologiques

L'épilepsie en Algérie fait face à des défis multiples, mais des avancées significatives sont en cours. Bien que des progrès aient été réalisés dans le diagnostic et le traitement de cette maladie neurologique, plusieurs obstacles persistent. La prévalence élevée de l'épilepsie, notamment chez les jeunes, associée à un diagnostic souvent tardif et à des inégalités d'accès aux soins, souligne l'importance d'une prise en charge adaptée. [251]

Sur cette carte extrait d'une revue intitulée l'Algérie est généralement classée comme un pays à revenu intermédiaire supérieur. En ce qui concerne l'épilepsie, l'Algérie est concernée par des défis tels que la stigmatisation, la gestion des comorbidités, et l'accès aux traitements. (figure 17)

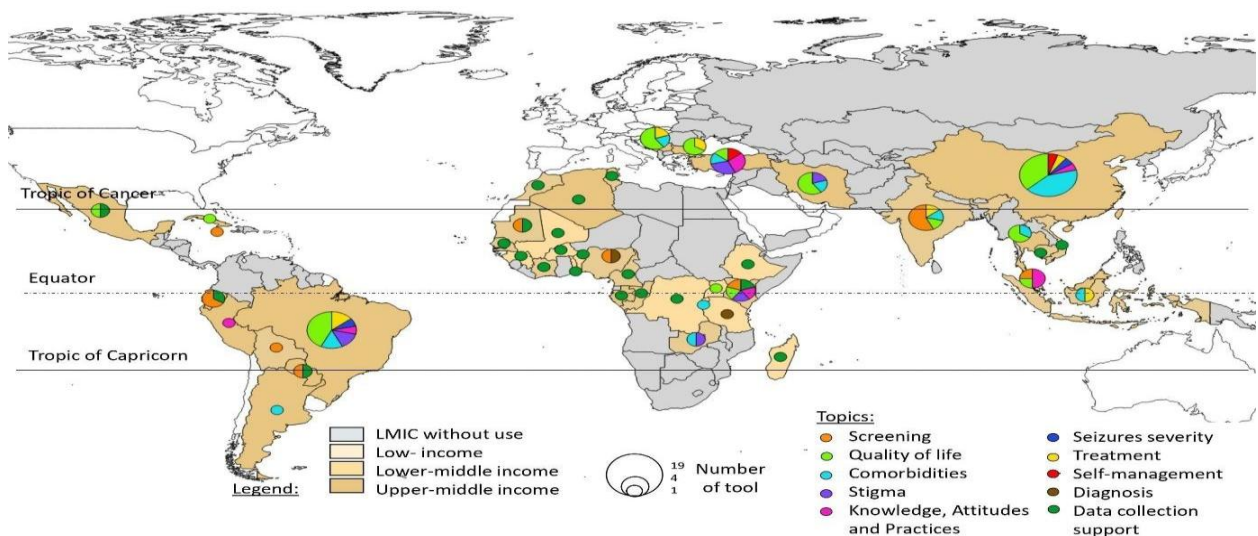


Figure 16. Sujets d'outils développés et validés dans les pays à revenu faible et intermédiaire pour l'investigation de l'épilepsie. [251]

En Algérie, l'épilepsie a longtemps été associée à des croyances ancestrales et des pratiques mystiques [522] [524]. Ces croyances, profondément ancrées dans la culture, attribuaient souvent la maladie à des forces surnaturelles, des malédictions ou des possessions démoniaques. Par conséquent, les personnes épileptiques étaient souvent marginalisées et les traitements étaient principalement axés sur des pratiques rituelles ou l'intervention de charlatans ou de Raki. De nombreuses thèses ont été consacrées à l'étude des pratiques traditionnelles de soins en Algérie, en particulier dans le domaine de la santé mentale. Ces pratiques, bien que souvent inefficaces et parfois dangereuses, répondaient à un besoin de sens et d'explication face à une maladie mal comprise. Avec le développement de la médecine moderne, ces croyances tendent à s'estomper, mais elles persistent encore dans certaines régions, retardant ainsi l'accès à des soins adaptés et contribuant à la stigmatisation des personnes épileptiques. [524] [525].

Les efforts de sensibilisation et de formation des professionnels de santé ont permis d'améliorer la connaissance de la maladie. Cependant, des défis demeurent, tels que le manque de ressources dans certaines régions, la stigmatisation associée à l'épilepsie et les difficultés d'accès aux nouveaux traitements. [253]

Des études locales, comme celle menée à Béchar et publiée dans la revue "Archives Médicales et Epidémiologiques de l'Afrique du Nord", ont mis en évidence les spécificités de

l'épilepsie en Algérie, notamment la prévalence élevée chez les jeunes et les conséquences socio-économiques importantes.

Cette étude a conclu que L'épilepsie en Algérie, particulièrement dans le Sud et l'Ouest du pays, est une pathologie sous-estimée et mal prise en charge. Les études révèlent que 60 % des cas apparaissent avant l'âge de 20 ans, et 82 % des patients ont leur première crise avant cet âge. La maladie touche davantage les hommes, mais les jeunes filles et femmes sont aussi concernées, souvent confrontées à des craintes sociales, comme la difficulté à se marier si la maladie est déclarée. Les causes principales incluent des facteurs génétiques, des pathologies périnatales, des traumatismes crâniens, des infections, et des effets néfastes comme l'alcoolisme. L'épilepsie symptomatique, dominée par des étiologies infectieuses et post-traumatiques, est fréquente, notamment chez les enfants [254].

L'accès limité et inéquitable aux services pour de nombreux enfants, et concentration des ressources et des technologies de pointe (IRM, tests génétiques) (dans les grands centres urbains, laissant les zones rurales et périurbaines **dépourvues de ces outils diagnostiques essentiels** constitue un défi majeur pour le diagnostic et la prise en charge de l'épilepsie en Algérie. Les examens EEG, bien que riches en données, sont difficiles à réaliser en raison du manque de structures médicales développées, surtout dans les régions éloignées du Nord. La prise en charge thérapeutique est compliquée par la disponibilité limitée de médicaments antiépileptiques (comme le Vigabatrin) et les interruptions de traitement, qui nuisent au pronostic. Les médicaments les plus prescrits restent l'acide valproïque, la carbamazépine et la lamotrigine [254].

Sur le plan socioprofessionnel, l'accès aux soins est limité, et une majorité des patients ne bénéficient pas de la sécurité sociale pour l'achat des médicaments. L'épilepsie n'est reconnue comme maladie chronique que dans des cas spécifiques (épilepsie temporale, post-traumatique, ou myoclonique progressive). Le manque de neurologues et d'investigations neuroradiologiques adaptées (IRM, AngioIRM) complique le diagnostic et la prise en charge, notamment pour les options chirurgicales. [254]

Donc, l'épilepsie, mal prise en charge, impacte négativement la vie des populations jeunes et vulnérables du Sud et de l'Ouest algérien. Une médecine préventive, une meilleure sensibilisation, et l'amélioration des conditions de vie sont cruciales pour éviter de nouveaux cas. Les médias ont un rôle clé à jouer pour informer et lutter contre les croyances ancestrales et les charlatans. La création de services pédiatriques et une meilleure prise en charge des pathologies infectieuses sont essentielles pour améliorer la santé et le futur de ces populations. [254]

Une autre étude menée sur 78 patients atteints d'épilepsie dans l'Est algérien en 2023 montre une prédominance masculine (55,1 % d'hommes, sex-ratio de 1,22). La tranche d'âge la plus touchée est celle des 11-20 ans (19,2 %), avec un âge moyen de 21 ans. La majorité des patients sont sans profession (71,8 %), célibataires (53 %), et peu scolarisés (37,2 % non scolarisés, 34,6 % niveau primaire), en raison de comorbidités comme le retard mental et de la stigmatisation. Les crises tonico-cloniques généralisées sont les plus fréquentes (50,4 %), et 53,1 % des patients ont eu plus de 6 crises dans les 12 derniers mois. Le traitement repose principalement sur la monothérapie, avec l'acide valproïque (31,1 %). Une consanguinité parentale est observée dans 69,6 % des cas, et 29,5 % des patients ont des antécédents familiaux d'épilepsie. Enfin, 44,87 % des patients présentent des comorbidités, notamment le retard mental et l'hypertension. L'étude souligne la nécessité de sensibiliser la population et d'améliorer la prise en charge pour réduire l'impact social et médical de l'épilepsie. [255]

Une étude récente menée à Oran en 2022 a mis en lumière l'existence de grandes familles algériennes présentant une hérédité multigénérationnelle de l'épilepsie. Cette cohorte

de familles touchées par l'épilepsie constitue une ressource précieuse pour identifier de nouveaux gènes impliqués dans cette pathologie.

L'étude révèle que l'âge moyen d'apparition des crises épileptiques est de 9,5 ans, avec une variation de $\pm 6,1$ ans. Par ailleurs, un mode de transmission autosomique récessif a été observé dans 35 % des cas d'épilepsie familiale analysés. Le taux élevé de mariages consanguins au sein de cette population pourrait expliquer en partie la prévalence de certaines formes génétiques d'épilepsie, soulignant l'influence des facteurs génétiques dans le développement de cette maladie. [256]

24.2. L'arsenal thérapeutique de l'épilepsie en Algérie : état des lieux et enjeux :

L'arsenal thérapeutique algérien pour l'épilepsie comprend des antiépileptiques de base comme la carbamazépine, le valproate, la phénytoïne, la lamotrigine et le lévétiracétam, mais il reste limité par rapport aux avancées internationales. Si les médicaments de premières et deuxièmes générations sont généralement disponibles, l'accès aux antiépileptiques de troisième génération, plus récents et prometteurs pour les épilepsies résistantes, est restreint. Plusieurs défis majeurs sont mis en lumière : le coût élevé de ces nouvelles molécules limite leur accessibilité, les inégalités d'accès aux innovations thérapeutiques persistent entre régions et structures de soins, et le renforcement des infrastructures médicales ainsi que la formation continue des professionnels de santé sont essentiels pour optimiser la prise en charge. [254] [256]

Si les avancées de la recherche ont permis de personnaliser la prise en charge de l'épilepsie pédiatrique dans les pays développés, la situation en Algérie est marquée par des défis spécifiques liés à l'accès aux soins, aux croyances culturelles et aux inégalités sociales. Malgré ces difficultés, les initiatives locales et les progrès de la médecine offrent de nouvelles perspectives pour améliorer la qualité de vie des enfants épileptiques algériens [257]. E le meilleur exemple dans ce cas est la commercialisation récente d'un antiépileptique de la dernière génération (lacosamide) en Algérie quand le Journal Officiel de la République Algérienne N° 2024-06, daté du 28 janvier 2024, annonce le remboursement du lacosamide (comprimés pelliculés de 50 mg et 100 mg) sous certaines conditions. Ce remboursement est soumis à une prescription par un neurologue. Cette décision indique une étape importante dans l'accessibilité de ce médicament pour les patients souffrant de conditions neurologiques spécifiques en Algérie, tout en encadrant sa prescription par des spécialistes [531].

24.3. La Ligue Algérienne pour la Prise en Charge de l'Épilepsie :

Est l'organisme national affilié à l'ILAE. Ce réseau joue un rôle important dans la coordination des efforts de recherche, de formation et de sensibilisation à l'épilepsie en Algérie. [258]

25. Synthèse : L'épilepsie pédiatrique : De la stigmatisation à l'approche globale et personnalisée et spécificité du contexte socio-culturel Algérien

L'épilepsie pédiatrique, condition neurologique complexe, exige une prise en charge globale et personnalisée. Bien que connue depuis l'Antiquité, notre compréhension de cette maladie a évolué considérablement grâce aux avancées de la génétique, de la neuroimagerie et de la neurophysiologie.

La prise en charge repose sur un diagnostic précis (examen clinique, EEG, IRM, analyses génétiques), un traitement médicamenteux adapté au type d'épilepsie et à l'âge de l'enfant, une gestion des comorbidités (troubles du comportement, apprentissage, sommeil), et un soutien psychologique pour l'enfant et sa famille. L'objectif est de contrôler les crises, optimiser le

développement neurologique, et favoriser l'inclusion scolaire et sociale, améliorant ainsi la qualité de vie des enfants épileptiques.

Les classifications internationales de l'épilepsie, régulièrement mises à jour, permettent une meilleure caractérisation des différents syndromes épileptiques et facilitent ainsi la mise en place de traitements adaptés. L'accent est désormais mis sur l'identification des étiologies sous-jacentes, qu'elles soient génétiques, structurales ou fonctionnelles, afin de proposer des traitements plus ciblés.

Le dépistage systématique des comorbidités, notamment les troubles du neurodéveloppement tels que les troubles du spectre autistique (TSA) et les déficiences intellectuelles (DI), est devenu une étape essentielle du diagnostic. Ces comorbidités sont fréquentes chez les enfants épileptiques et peuvent influencer le pronostic et la qualité de vie. Une évaluation multidisciplinaire, impliquant neurologues, pédiatres, psychologues et autres professionnels de santé, est nécessaire pour identifier et prendre en charge ces troubles associés.

L'épilepsie en Algérie fait face à des défis majeurs, notamment la **stigmatisation et les croyances culturelles** qui marginalisent les personnes épileptiques, un **accès limité aux soins** avec des ressources médicales concentrées dans les grandes villes, un **manque de neurologues et d'infrastructures** pour diagnostiquer et traiter la maladie, et un **accès restreint aux nouveaux traitements** en raison de leur coût élevé. Les caractéristiques de l'épilepsie en Algérie incluent une **prévalence élevée chez les jeunes** (60% des cas avant 20 ans), un **sex-ratio** légèrement en faveur des hommes, et des **causes principales** telles que facteurs génétiques, pathologies périnatales et traumatismes crâniens. Pour faire face à ces défis, des **initiatives** comme la Ligue Algérienne pour la Prise en Charge de l'Épilepsie, la **sensibilisation et éducation** pour lutter contre les croyances culturelles, l'**amélioration des infrastructures médicales** et l'**accès aux nouveaux traitements** sont nécessaires pour améliorer la prise en charge de l'épilepsie en Algérie.

Section 3 : La comorbidité entre les TSA et l'épilepsie :

Les troubles du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie présentent des taux de comorbidité élevés par rapport à d'autres pathologies. Bien qu'ils aient longtemps été considérés comme des entités distinctes, des études récentes révèlent une association significative entre ces deux affections. Actuellement, il est établi que les enfants atteints de TSA courent un risque accru de développer l'épilepsie par rapport à la population générale. Par ailleurs, ceux qui présentent à la fois un TSA et une épilepsie font souvent face à des défis plus importants en termes de développement et de fonctionnement quotidien [259] [260].

Ces observations suggèrent que les deux pathologies partagent probablement des caractéristiques communes dans leur physiopathologie, possiblement liées à des troubles du système nerveux central (SNC). Cette complexité met en lumière la nécessité d'une évaluation systématique de l'épilepsie chez les enfants diagnostiqués avec un TSA, ainsi que d'un dépistage précoce des TSA chez les enfants épileptiques, en particulier en présence de troubles neurodéveloppementaux [259] [261].

L'étude de la comorbidité entre les TSA et l'épilepsie est cruciale dans le domaine de la santé, surtout en raison de ses implications cliniques et thérapeutiques. Cette association fréquente ne fait pas seulement aggraver les difficultés comportementales et cognitives rencontrées par ces patients, mais elle complique également leur prise en charge médicale. Les ramifications cliniques spécifiques, ainsi que les besoins de diagnostic et de traitement, nécessitent une approche multidisciplinaire intégrée dans le cadre de la médecine de précision [262].

1. La comorbidité entre le TSA et l'épilepsie : une relation complexe, et hétérogène :

La comorbidité entre les troubles du spectre de l'autisme (TSA) et l'épilepsie est un domaine d'étude complexe et multidimensionnel, reflétant des variations significatives dans les aspects génétiques, neurobiologiques et cliniques des deux conditions.

Cette diversité complique le diagnostic puisque les manifestations cliniques, tant pour l'épilepsie que pour les TSA, varient d'un individu à l'autre, ce qui peut inclure des crises généralisées, des absences, et des anomalies électriques non manifestées (EEG silencieux) associés à l'épilepsie, ainsi qu'une grande variabilité dans les comportements et les compétences sociales liées aux TSA [263].

Les recherches actuelles explorent également les mécanismes sous-jacents à cette comorbidité, suggérant que des facteurs génétiques communs et des troubles dans les circuits neuronaux inhibiteurs (l'altération des boucles de rétroaction neuronale) pourraient jouer un rôle crucial dans le développement simultané de ces deux conditions. Par conséquent, il est essentiel d'adopter des approches thérapeutiques personnalisées qui ne se limitent pas à des traitements antiépileptiques, mais qui prennent également en compte leurs effets potentiels sur les symptômes autistiques, et la gestion de la comorbidité entre TSA et épilepsie dans ce cas nécessite une approche multidisciplinaire qui inclut des professionnels de la santé mentale, des neurologues, et d'autres spécialistes permettant d'assurer une prise en charge adéquate tout au long de la vie de l'individu.

Les interventions doivent être conçues pour optimiser le développement et réduire les impacts comportementaux associés à ces deux troubles, en prévoyant des stratégies adaptées aux besoins spécifiques [264].

L'hétérogénéité de la comorbidité entre le trouble du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie se manifeste à plusieurs niveaux, engendrant des implications cliniques et thérapeutiques significatives [265]. (Figure 17)

Tout d'abord, il existe une variabilité des profils cliniques chez les individus concernés : certains présentent des crises généralisées, d'autres des crises focales ou même des anomalies EEG asymptomatiques. De plus, les symptômes autistiques, tels que les comportements répétitifs et les déficits sociaux, varient également en gravité. En ce qui concerne les mécanismes sous-jacents génétiques, et ces interactions avec les aspects développementaux et environnementaux peuvent influencer différemment ces deux conditions [265].

Par ailleurs, les facteurs de risque, tel que la déficience intellectuelle, les crises épileptiques précoces et les dysfonctionnements neurodéveloppementaux, amplifient la sévérité de la comorbidité entre trouble du spectre autistique et épilepsie [265].

Enfin, les réponses thérapeutiques sont également diversifiées ; certains médicaments antiépileptiques peuvent soit améliorer soit aggraver les comportements autistiques, soulignant ainsi la nécessité d'une approche individualisée dans la prise en charge. Ces variations exigent donc une évaluation minutieuse et une gestion multidisciplinaire pour optimiser le traitement des patients concernés, ce qui souligne l'importance d'une sensibilisation accrue et d'une recherche continue afin de répondre à des questions sur les interactions potentielles entre les traitements pour l'épilepsie et les interventions pour le TSA, dont il est crucial d'explorer comment ces traitements peuvent s'influencer mutuellement et d'ajuster les stratégies thérapeutiques en conséquence [266].

De plus, la recherche future pourrait se concentrer sur l'identification de biomarqueurs communs qui pourraient faciliter un diagnostic précoce et une intervention plus ciblée chez les patients présentant à la fois un TSA et une épilepsie [267].

Les facteurs qui influencent l'hétérogénéité de la comorbidité TSA -épilepsie

L' Hétérogénéité de la comorbidité entre les TSA et épilepsie est liée à

- Variabilité des profils cliniques et
- Diversité des mécanismes sous-jacents (génétiques, développementaux, environnementaux)
- Influence de facteurs de risque (retard intellectuel, crises précoces, anomalies neurodéveloppementales)
- Réponses thérapeutiques variables

- **1. Variabilité clinique** : Les manifestations cliniques varient considérablement entre les individus, tant pour l'épilepsie (crises généralisées, absences, anomalies EEG silencieuses) que pour les TSA (comportements et compétences sociales), ainsi que les autres Comorbidités Associées qui compliquent encore le profil clinique comme la dépression, l'anxiété, et les troubles du sommeil qui sont fréquemment associés à ces deux troubles ;
- **2. Mécanismes sous-jacents** : Des facteurs génétiques communs et des perturbations des circuits neuronaux inhibiteurs pourraient expliquer la comorbidité et entrent en interaction avec d'autres facteurs développementaux et environnementaux.
- **3. Repense thérapeutique variable** : Elle est liée à l'efficacité variable des antiepileptiques, son effet sur le comportement autistique, et les interactions médicamenteuses possibles avec d'autre médicament qui sont prescrit pour gérer les différents comorbidités et qui nécessite parfois un ajustement supplémentaire personnalisé.
- **4. Implications :**
 - Nécessité d'une évaluation minutieuse
 - Gestion multidisciplinaire : Une approche personnalisée et multidisciplinaire est nécessaire, impliquant des professionnels de la santé mentale, des neurologues et d'autres spécialistes.
 - Importance de la recherche continue pour améliorer les résultats cliniques et la qualité de vie des patients

Comprendre la comorbidité dans les TSA et l'épilepsie

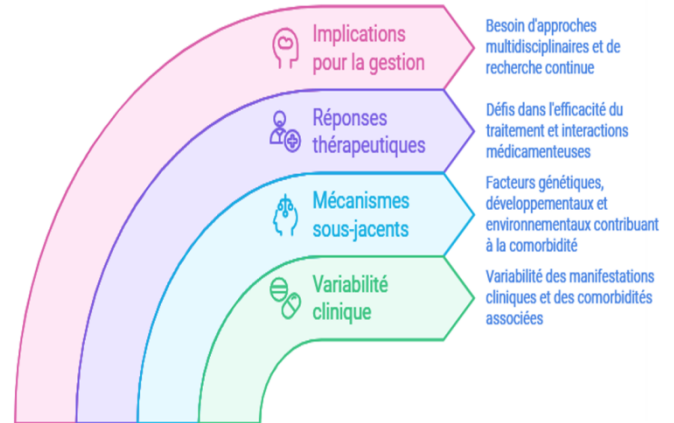


Figure 17. Les facteurs qui influencent l'hétérogénéité de la comorbidité entre les TSA et l'épilepsie [265].

2. Le concept de la comorbidité :

2.1. Concept général :

La **comorbidité** désigne la présence simultanée de deux maladies ou plus chez un même individu. Le terme est dérivé du préfixe latin « co », signifiant « ensemble », et du mot latin « morbidité », qui fait référence à la maladie. Pour la première fois, Feinstein a défini ce concept en 1968, indiquant que la comorbidité englobe toute manifestation liée à une maladie, même si elle n'apparaît pas dans les signes diagnostiques de cette dernière. En 1970, il a précisé que cela englobe l'apparition d'autres troubles au cours de l'évolution d'une maladie principale [268].

Feinstein a également noté que la comorbidité peut influencer l'évolution clinique des patients, affectant la détection, le pronostic, le choix thérapeutique et les résultats post-thérapeutiques. De plus, elle peut modifier les critères de classification diagnostique en influençant l'attribution des symptômes chez des patients présentant plusieurs pathologies.

La comorbidité peut se définir de manière plus restrictive comme « l'association non aléatoire entre plusieurs entités morbides ». Cette notion souligne que la probabilité de coexistence de ces entités est supérieure à la simple multiplication de leurs probabilités individuelles [268].

On distingue deux types de comorbidité :

✚ **Comorbidité méthodologique** : résultant d'un biais d'échantillonnage ou nosologique, sans fondement réel en dehors de ce biais.

✚ **Comorbidité authentique** : existant indépendamment de tels biais, pouvant être analysée par diverses méthodes.

Au fil des ans, l'étude de la comorbidité a évolué d'une approche clinique descriptive vers une analyse globale intégrant des études épidémiologiques, statistiques, et biologiques.

L'émergence des approches de **big data** et d'**intelligence artificielle** a transformé cette compréhension, conduisant à un concept de **multimorbidité** qui prend en compte les interactions entre conditions de santé et leur impact sur la vie des patients, en vue d'adopter des traitements plus précis et personnalisés.

La comorbidité représente la coexistence de plusieurs conditions médicales (chroniques ou aiguës) chez un même individu, influençant la symptomatologie et l'évolution des troubles. Ce concept est désormais considéré comme un indicateur crucial dans la médecine moderne, facilitant le développement de stratégies préventives et de traitements plus ciblés.

Donc, la comorbidité peut être due à des **biais méthodologiques** (artefacts) ou à des **interactions réelles** entre les troubles, qu'elles soient de nature horizontale (un trouble en cause un autre) ou verticale (un facteur commun sous-jacent) (Figure 18) [268].

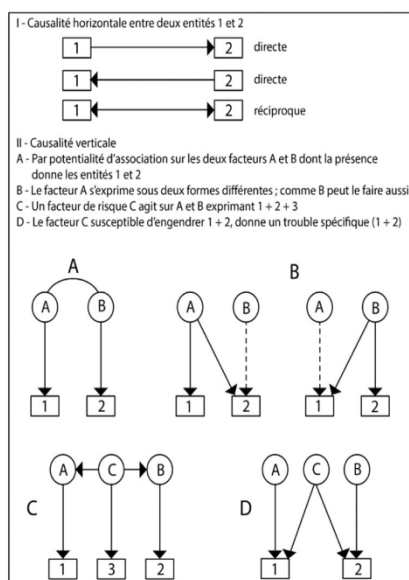
• **Causalité Horizontale** : Lorsque deux troubles, « A » et « B », interagissent de façon bidirectionnelle, l'un influence l'autre. Par exemple, si le trouble « A » contribue à l'apparition du trouble B, il est également possible que B ait un impact sur la gravité ou la fréquence d'A. Cette forme de causalité souligne la complexité des interactions entre différentes conditions de santé.

• **Causalité Verticale** : Dans ce modèle, la relation entre les troubles « A » et « B » est médiée par un facteur commun. Cela signifie qu'un facteur sous-jacent est responsable de la comorbidité, entraînant une hiérarchie dans le développement des troubles. Par exemple, une prédisposition génétique ou un facteur environnemental peut conduire à l'apparition des deux conditions, avec A pouvant se développer avant B ou vice versa. Une **nouvelle entité pathologique C** ou la comorbidité peut parfois être considérée comme une **troisième pathologie** distincte.

➤ Causalité verticale A - par potentialité d'association sur les deux facteurs A et B dont la présence donne les entités 1 et 2 B - le facteur A s'exprime sous deux formes différentes ; comme B peut le faire aussi C - un facteur de risque C agit sur A et B exprimant 1 + 2 + 3 D - le facteur C susceptible d'engendrer 1 + 2, donne un trouble spécifique (1 + 2)

➤ Causalité horizontale entre deux entités A et B : A provoque B, B provoque A ou influence **réciproque**.

Causalité horizontale et verticale



horizontale : relation directe entre les deux morbidités (A et B) La causalité

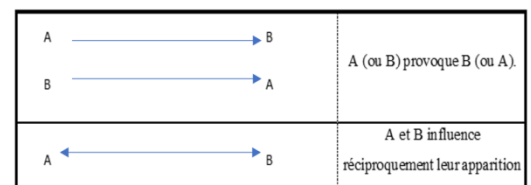


Figure 18 : Illustration schématisques des liens de causalité horizontale et verticale entre deux pathologies A et B. [268]

• **Effet Berkson** : Il est utilisé pour décrire le biais statistique selon lequel une personne atteinte de deux maladies a deux fois plus de chances de consulter qu'une personne n'en ayant qu'une seule [269].

• **L'endophénotype** : Elle élargit la définition d'une maladie et de la comorbidité, en intégrant des éléments invisibles au clinicien mais associés à la pathologie. Ces **endophénotypes**, ou marqueurs phénotypiques, se caractérisent par : [270]

✓ **Association à la maladie** : Ils sont mesurables et liés à la pathologie.

✓ **Stabilité** : Ils restent constants dans le temps et ne sont pas influencés par les traitements médicamenteux.

✓ **Présence familiale** : Ils sont observés chez les apparentés, sains ou malades, et constituent un facteur de vulnérabilité.

✓ **Héritabilité** : Ils peuvent suivre un mode de transmission génétique et sont plus fréquents dans les familles de patients.

L'endophénotype¹⁴ existe indépendamment des symptômes visibles et représente un **trait** (plutôt qu'un état), servant de marqueur de prédisposition. Initialement appliqué aux schizophrénies, ce concept s'est étendu à d'autres pathologies comme les TSA [271] [532] [533].

2.2. La Comorbidité dans les troubles psychiatriques de l'enfant et l'adolescent

La comorbidité en psychiatrie, définie par le DSM-5 RT, désigne la présence simultanée de plusieurs troubles mentaux chez un même patient, touchant plus de la moitié des patients.

Cela concerne notamment des associations courantes comme dépression/anxiété, troubles de la personnalité/addictions ou TDAH/troubles des conduites. Chez les enfants et adolescents, la comorbidité est particulièrement complexe, notamment dans le contexte des Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA), où l'on observe fréquemment des comorbidités avec le TDAH (30-50% des cas), des troubles anxieux (40%), des troubles dépressifs (20-30%), des troubles de l'apprentissage, des troubles du sommeil et, à un moindre degré, des troubles de la personnalité et des addictions.

Pour un diagnostic précis, un traitement efficace et un pronostic fiable, il est crucial de considérer ces comorbidités en adoptant une approche globale et un suivi longitudinal, en tenant compte des trajectoires développementales pour des prises en charge personnalisées et efficaces [272] [273].

2.3. Comorbidités dans les TSA : de la vision unitaire à l'approche systémique

Les troubles du spectre autistique (TSA), initialement considérés comme un trouble neurodéveloppemental et comportemental, sont désormais reconnus comme un trouble à impact systémique affectant l'ensemble de l'organisme. Cette nouvelle perspective souligne que les déficits observés dans les TSA sont les manifestations de processus biologiques et systémiques complexes sous-jacents [274].

¹⁴ **L'Endophénotype** : Est une caractéristique biologique ou psychologique mesurable (comme une réponse neurologique, un marqueur génétique, ou un trait cognitif) qui se situe entre un gène et un phénotype observable (comme une maladie ou un comportement). Il est utilisé principalement en recherche scientifique, notamment en psychiatrie et en génétique, pour identifier des liens entre des facteurs génétiques et des troubles complexes. Contrairement aux phénotypes, qui sont les manifestations visibles d'une condition, les endophénotypes sont souvent plus spécifiques, stables et proches des mécanismes biologiques sous-jacents.

Le phénotype définit l'ensemble des caractéristiques observables d'un individu, qu'elles soient physiques, physiologiques ou comportementales, résultant de l'interaction entre son génotype (la composition génétique) et les influences environnementales. En d'autres termes, c'est la manifestation visible ou détectable des gènes d'un organisme [532].

Cette complexité systémique explique la fréquence élevée des comorbidités chez les personnes atteintes de TSA. Ces comorbidités, considérées comme la règle plutôt que l'exception, complexifient le tableau clinique, altèrent les capacités d'adaptation et la qualité de vie, et soulignent la nécessité d'approches personnalisées et multidisciplinaires pour une prise en charge efficace [274] [280] [281].

L'évolution des connaissances sur les comorbidités des TSA a conduit à une approche systémique. Les recherches ont mis en évidence de nombreuses anomalies biomédicales associées aux TSA, telles que la neuro-inflammation, la dysrégulation immunitaire, une flore intestinale déséquilibrée, des dysfonctions du système autonome, le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale. Le traitement de ces comorbidités pourrait améliorer le fonctionnement global et la qualité de vie des patients [275] [276] [277] [278] [279].

Les études épidémiologiques montrent une forte prévalence des comorbidités chez les personnes atteintes de TSA, avec une hétérogénéité substantielle dans la prévalence des différents troubles.

Les comorbidités neuropsychiatriques courantes incluent le retard de développement, le TDAH et les troubles d'apprentissage, les troubles psychiatriques (anxiété, dépression) et les troubles du comportement. Les comorbidités médicales sont également fréquentes, notamment les troubles neurologiques (épilepsie), les troubles du sommeil et les troubles gastro-intestinaux [281] [282] [283].

Les comorbidités sont particulièrement fréquentes chez les enfants prématurés et ceux présentant un retard global de développement. Chez les personnes atteintes de TSA, les comorbidités sont complexes, avec des facteurs de risque liés au sexe et à l'âge. Les troubles du comportement dans les TSA sont souvent le symptôme d'une condition médicale sous-jacente, telle que des troubles gastro-intestinaux [284] [285] [286].

Les comorbidités associées aux TSA ont un impact significatif sur la qualité de vie, l'accès aux soins, la mortalité précoce et le fardeau économique. Elles peuvent masquer ou exacerber les symptômes des TSA, rendant le diagnostic et l'évaluation plus complexes. Elles peuvent également retarder le diagnostic initial du TSA [280] [287] [288] [289].

L'étude des comorbidités ouvre de nouvelles perspectives pour explorer les mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux TSA et développer des approches thérapeutiques ciblées. Elle permet d'identifier les facteurs de risque et de protection, d'analyser les trajectoires développementales associées aux comorbidités, et d'optimiser les stratégies de prévention et d'intervention [290] [291].

Donc, les comorbidités associées aux TSA complexifient le diagnostic et la prise en charge de ce trouble, nécessitant une approche multidimensionnelle. La présence de ces pathologies concomitantes est liée à des résultats moins favorables, un besoin accru de soins de santé, un niveau de morbidité plus élevé, un risque accru de dépression et une diminution du bien-être social. Une compréhension approfondie de ces comorbidités est essentielle pour améliorer la prise en charge des personnes atteintes de TSA.

2.4. Comorbidités de l'épilepsie chez l'enfant : du trouble isolé à l'approche développementale et systémique :

L'épilepsie, au-delà de ses crises récurrentes, s'accompagne d'un large éventail de comorbidités qui en modifient l'expression clinique et le pronostic. Ces comorbidités, qu'elles soient antérieures, concomitantes ou consécutives à l'épilepsie, sont la règle plutôt que l'exception, et ont un impact majeur sur la qualité de vie des patients [147] [292] [293].

Les comorbidités associées à l'épilepsie sont de diverses natures : troubles psychiatriques (dépression, anxiété, psychose), troubles cognitifs (difficultés d'apprentissage, troubles du sommeil), troubles neurodéveloppementaux (TDAH, TSA), troubles neurologiques (migraine), troubles cardiovasculaires et auto-immuns. Chez l'enfant, les

comorbidités spécifiques comme les troubles neurodéveloppementaux et les déficits cognitifs sont particulièrement préoccupantes en raison de leur impact sur le développement cérébral et la qualité de vie [293] [294].

L'épilepsie et ses comorbidités sont liées par des mécanismes complexes et interconnectés : facteurs génétiques communs, anomalies du développement cérébral, inflammation, stress oxydatif, perturbations des réseaux neuronaux. Ces mécanismes partagés expliquent la fréquence élevée de certaines associations, comme l'épilepsie et les troubles du spectre autistique [295] [296] [297] [298] [299] [300] [301].

La prise en charge de l'épilepsie doit être globale et intégrative, en tenant compte de toutes les dimensions de la maladie et de ses comorbidités. Le diagnostic précoce des comorbidités, l'évaluation multidimensionnelle, le suivi longitudinal régulier et la coordination étroite entre les différents professionnels de santé sont essentiels pour améliorer la qualité de vie des enfants atteints d'épilepsie et leur permettre de développer leur plein potentiel [150].

La recherche sur les comorbidités de l'épilepsie est en plein essor, avec des avancées significatives dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents et le développement de nouvelles approches thérapeutiques. L'identification de biomarqueurs prédictifs, le développement de thérapies ciblées et l'amélioration des stratégies de prévention sont autant de pistes prometteuses pour l'avenir de la prise en charge de l'épilepsie et de ses comorbidités.

3.État actuel des connaissances sur la cooccurrence TSA-épilepsie

La comorbidité entre les troubles du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie représente un domaine de recherche complexe et en évolution constante, marquant une intersection significative entre neurobiologie, développement, environnement et clinique [302]

Les interactions entre TSA et épilepsie sont multiples et impliquent des facteurs génétiques, neurodéveloppementaux, inflammatoires et environnementaux. Par exemple, des mutations dans des gènes clés comme SCN1A, SCN2A ou SHANK3 ont été identifiées comme responsables d'une vulnérabilité partagée [302] [303] [304] [305] [306]. De plus, des anomalies structurelles et fonctionnelles du cerveau, telles qu'une surconnectivité locale et une sous-connectivité à longue distance, renforcent l'idée d'une base neurobiologique commune [307].

Cependant, cette comorbidité pose des défis majeurs en matière de diagnostic et de prise en charge, notamment en raison des symptômes superposables et de l'hétérogénéité phénotypique des patients. Les crises épileptiques peuvent exacerber les déficits cognitifs et comportementaux associés aux TSA, tandis que certains traitements antiépileptiques peuvent avoir des effets secondaires indésirables sur les manifestations autistiques. Face à cette complexité, il est essentiel de développer des approches diagnostiques et thérapeutiques personnalisées, intégrant les avancées technologiques et scientifiques actuelles [308].

En Algérie, la carence de données épidémiologiques nationales limite encore notre capacité à répondre adéquatement aux besoins spécifiques des individus concernés [253]. Une meilleure compréhension de cette comorbidité, via des études locales prenant en compte les spécificités génétiques, socioculturelles et environnementales, est donc cruciale pour améliorer la qualité de vie des patients et orienter les politiques sanitaires vers des solutions adaptées.

Cette section explore ainsi les connaissances actuelles sur les mécanismes biologiques communs, les impacts cliniques et les perspectives thérapeutiques prometteuses pour transformer ce défi en opportunité de soins personnalisés.

3.1. La comorbidité entre troubles du spectre autistique et épilepsie : approches de recherche :

L'étude de la cooccurrence du Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) et de l'épilepsie, a connu une expansion significative dans le domaine de la recherche ces dernières années. Cette recrudescence d'intérêt scientifique est illustrée par la figure, qui retrace l'évolution du nombre de publications sur l'analyse qualitative comparative de 1988 à 2022. On y observe une augmentation notable, particulièrement marquée à partir de 2016, traduisant une attention croissante portée aux méthodologies d'analyse complexes et à la compréhension des interactions entre différentes conditions de santé. Cette tendance reflète l'importance grandissante accordée à l'étude de la comorbidité TSA-épilepsie, un domaine de recherche actif qui cherche à élucider les mécanismes sous-jacents et à améliorer les stratégies de prise en charge pour les individus affectés par ces deux conditions [313].

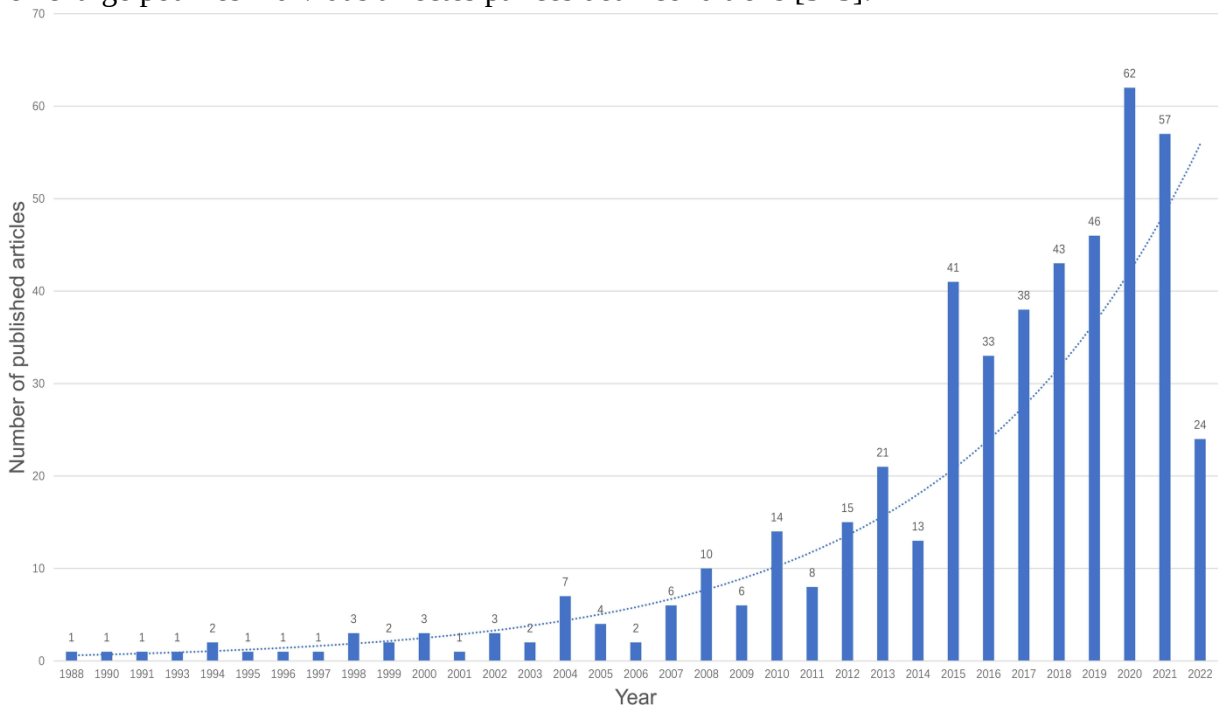


Figure 19. Tendances des publications sur la comorbidité TSA et épilepsie : 35 ans de recherche (1988-2022)

Ce graphique à barres illustre l'évolution du nombre de publications sur la QCA (Analyse Qualitative Comparative) de 1988 à 2022. On observe une période initiale de faible activité, avec moins de 10 publications par an jusqu'en 2012, suggérant une utilisation restreinte de cette méthodologie. À partir de 2013, une augmentation progressive se manifeste, s'intensifiant significativement dès 2016 avec une croissance exponentielle culminant à 62 publications en 2021. Cette tendance met en évidence un intérêt croissant pour la QCA, probablement dû à une meilleure reconnaissance de son utilité et à une plus grande disponibilité de ressources. La légère diminution en 2022 pourrait être due à des facteurs temporels ou des fluctuations naturelles. En somme, le graphique révèle une adoption croissante de la QCA dans la recherche contemporaine, témoignant de son importance grandissante.

Les approches de recherche actuelles combinent des études épidémiologiques, des analyses statistiques et de modélisation, des essais cliniques randomisés, des études génétiques, de neuro-imagerie et électrophysiologiques, ainsi que des évaluations cliniques et comportementales. L'intégration de ces différentes approches est essentielle pour progresser dans la compréhension des mécanismes complexes impliqués dans cette comorbidité et développer des stratégies diagnostiques et thérapeutiques plus efficaces et personnalisées.

3.1.1. Données épidémiologiques récentes

Les études épidémiologiques permettent d'établir la prévalence de cette comorbidité et d'identifier des facteurs de risque spécifiques. Elles soulignent également l'importance du dépistage précoce pour orienter les politiques sanitaires.

- **Rôle du dépistage systématique :**

- L'utilisation de techniques avancées comme l'EEG est essentiel pour détecter des anomalies subcliniques qui pourraient passer inaperçues lors d'une évaluation clinique standard.

- Les anomalies EEG intercritiques, telles que les décharges épileptiformes, sont observées chez près de **30-40 % des enfants avec TSA**, même sans crises visibles [310] [147].

3.1.1.1. Les études de prévalence :

3.1.1.1.1.Prévalence de l'épilepsie chez les individus avec TSA :

- **Prévalence mondiale :**

L'épilepsie est l'une des comorbidités les plus courantes chez les personnes atteintes de TSA, avec des taux de cooccurrence variant selon les populations et les facteurs prédisposants. Selon une méta-analyse récente menée par Clémence Bougeard (2024), la prévalence de l'épilepsie chez les individus avec TSA varie entre **2,8 % et 77,5 %** selon les études, **(une moyenne est estimée entre 15% et 30% [314]**, avec une moyenne d'environ **1 personne sur 10 [5]**.

Cette prévalence augmente avec certains facteurs :

- **Âge :** Des pics sont observés à deux périodes critiques (1-5 ans et 11-17 ans), reflétant une interaction avec le développement neurologique. [310].

- **Sexe :** Le risque est plus élevé chez les femmes avec TSA, tandis que le TSA reste globalement plus fréquent chez les hommes. [310].

- **Déficiência intellectuelle (DI) :** La présence d'une DI multiplie le risque d'épilepsie chez les personnes avec TSA par trois à cinq fois. La présence de retards de développement augmente encore le risque d'épilepsie chez les patients atteints de TSA.[310]

- **Comparaison avec la population générale :**

Dans la population générale, la prévalence de l'épilepsie est estimée à environ **0,6 % (OMS) [146]**, contre **2,8 % à 77,5 %** dans les TSA [5], ce qui met en lumière une surreprésentation marquée chez les personnes avec TSA.

- **Prévalence en Algérie et pays voisins :**

En Algérie, les données spécifiques restent limitées, mais des pays voisins comme la Tunisie offrent des indices intéressants. En Tunisie, il n'y a pas d'étude de prévalence globale des TSA et de ses comorbidités, mais dans une étude locale qui a été menée à l'hôpital Razi en 2019, la prévalence de la comorbidité TSA est épilepsie était de **7%** et avec une déficiencia intellectuelle de **80%**. Ces chiffres suggèrent une prévalence accrue de la comorbidité dans des contextes socioculturels similaires [311].

- **Variabilité méthodologique :** Les variations dans les résultats de prévalence peuvent être attribuées à plusieurs facteurs :

- **Méthodologie** : Les études cliniques basées sur des échantillons hospitaliers rapportent des prévalences plus élevées que les études transversales ou longitudinales basées sur la population. [310].

- **Population étudiée** : Les adultes avec TSA présentent une prévalence d'épilepsie plus élevée que les enfants, et les enfants d'âge prés scolaire et les adolescents sont les plus touchés (1-5 ans et 11-17 ans). [310].

- **Critères diagnostiques** : Les critères du DSM-5 influencent la prévalence mesurée, en incluant des phénotypes variés qui peuvent masquer les manifestations épileptiques subtiles [310].

3.1.1.1.2. Prévalence du TSA chez les personnes atteintes d'épilepsie

La comorbidité se manifeste également dans l'autre sens, avec une prévalence accrue de TSA chez les individus épileptiques. Une méta-analyse portant sur 19 études a montré que **6,3 % des personnes épileptiques présentaient également un TSA**, avec des prévalences variables selon le type d'épilepsie [312].

3.1.1.1.3. Comorbidité TSA-épilepsie : impact sur la sévérité, le comportement et la qualité de vie selon les études de prévalence :

Ces études confirment que les syndromes épileptiques précoces (début avant 2 ans) sont particulièrement associés à un risque accru de TSA.

Cette cooccurrence est associée à une sévérité de l'autisme plus élevée, avec des symptômes autistiques plus marqués et un plus grand impact sur le fonctionnement quotidien.

Cela s'accompagne de troubles du comportement exacerbés (agressivité, auto-agression, crises de colère plus fréquentes et intenses) et de troubles émotionnels intensifiés (anxiété, détresse émotionnelle, instabilité affective accrue).

De plus, les capacités adaptatives sont significativement réduites, avec des difficultés accrues dans les activités de la vie quotidienne, et les capacités cognitives sont plus altérées (déficits intellectuels ou troubles du développement plus prononcés).

En conséquence, la qualité de vie est compromise, avec des besoins médicaux, thérapeutiques et de soutien accrus, et le risque de mauvais pronostic à long terme est accru, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire proactive pour atténuer ces effets à long terme.

La gravité des crises chez les personnes atteintes de TSA et d'épilepsie diminue avec l'âge et se stabilise à l'adolescence, mais les troubles génétiques, la régression neurodéveloppementale et le mauvais maintien du sommeil aggravent la gravité des crises [313] [314] [315] [316] [317] [318].

Ces données épidémiologiques soulignent l'importance d'un dépistage systématique de l'épilepsie chez les personnes avec TSA, en intégrant des facteurs de risque spécifiques tels que l'âge, le sexe et la présence de DI, ainsi la préparation d'une base solide pour procéder à des recherches plus avancées des endophénotypes spécifiques de la comorbidité TSA et épilepsie

3.1.2. Études Cohorte

Les études de cohorte suivent longitudinalement des patients avec TSA pour identifier l'apparition de l'épilepsie et explorer ses implications cliniques. Ces études de cohorte longitudinales ont mis en évidence une association bidirectionnelle entre le TSA et l'épilepsie, avec des facteurs de risque partagés

3.1.2.1. Association bidirectionnelle :

Les enfants avec TSA ont une incidence d'épilepsie de **13,7 pour 1000 personnes-années**, tandis que les enfants épileptiques ont une incidence de TSA de **3,4 pour 1000 personnes-années** (HR = 8,4), indiquant des facteurs de risque partagés.

Une étude historique a montré que les enfants avec TSA et épilepsie précoce avaient un risque presque doublé de développer un trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) plus tard dans la vie [325].

3.1.2.2. Impact développemental :

Les crises sévères et fréquentes affectent significativement le développement social et cognitif, entraînant des déficits dans la communication et des régressions des compétences acquises.

Les études récentes montrent que les enfants atteints à la fois de TSA et d'épilepsie présentent des manifestations plus sévères de l'autisme et de moins bons résultats en matière de santé. Ils sont plus susceptibles d'avoir une gravité élevée de l'autisme (66,67%) [319], des séjours hospitaliers plus longs et une mortalité en milieu hospitalier accrue [320]. L'épilepsie affecte également négativement les compétences cognitivo-linguistiques [321].

Cependant, des interventions précoces et une surveillance adaptée peuvent atténuer les impacts cognitifs à long terme, soulignant l'importance de soins globaux pour ces enfants [322].

3.1.2.3. Facteurs de risque :

Les principaux facteurs de risque de la comorbidité entre le TSA et l'épilepsie sont les suivants :

- ✓ Retard de développement/déficiência intellectuelle
- ✓ Sexe féminin
- ✓ Âge : l'âge préscolaire et l'adolescence
- ✓ Conditions génétiques et neurobiologiques sous-jacentes [323] [324].

3.1.3. Études Cas-Témoins

Les études cas-témoins ont permis de confirmer la prévalence accrue de l'épilepsie chez les enfants atteints de troubles du spectre autistique (TSA) et de révéler des différences cliniques significatives par rapport aux enfants atteints de TSA sans épilepsie en identifiant des phénotypes cliniques spécifique de cette comorbidité. Ces recherches ont identifié des facteurs de risque communs [326].

3.1.3.1.Facteurs de risque communs :

- L'âge : Les crises surviennent principalement à deux périodes critiques (1-5 ans et 10-17 ans), correspondant à des phases de développement neurologique sensible
- Le sexe féminin
- Le retard de développement, et la déficiência intellectuelle.
- Anomalies neurobiologiques, mutations génétiques (*SCN2A*, *SHANK3*, *MECP2*) et antécédents périnataux complexes (asphyxie néonatale, infections maternelles).

3.1.3.2.Manifestations cliniques :

- ✓ **Symptômes du TSA Aggravés**
- **Socialisation et Communication** : Difficultés sociales et de communication souvent plus marquées.
- **Comportements Répétitifs** : Possible augmentation des stéréotypies ou des intérêts restreints.

- **Régression** : Risque accru de perte de compétences (ex. langage) associée à l'apparition de crises.

- ✓ **Profil Cognitif et Langagier**

- **Déficience Intellectuelle (DI)** : Plus fréquente et sévère que dans le TSA sans épilepsie.

- **Troubles du Langage** : Retards ou régressions langagières plus prononcés, notamment en cas d'épilepsie précoce.

- ✓ **Caractéristiques Neurologiques**

- **Types de Crises** : Prédominance de crises focales, mais aussi crises généralisées (ex. spasmes infantiles dans les syndromes génétiques).

- **Anomalies EEG** : Activités épileptiformes fréquentes, même sans crises cliniques, reflétant une dysfonction cérébrale sous-jacente.

- **Comorbidités Neurologiques** : Hypotonie, troubles moteurs (ex. dyspraxie) ou microcéphalie.

- ✓ **Aspects Comportementaux et Psychiatriques**

- **Troubles du Comportement** : Agressivité, automutilation, ou hyperactivité.

- **Troubles du Sommeil** : Insomnies ou réveils nocturnes exacerbés par les crises ou les médicaments antiépileptiques.

- ✓ **Fonctionnement adaptatif et qualité de vie** :

Les capacités adaptatives sont significativement réduites, avec des difficultés accrues dans les activités de la vie quotidienne avec une qualité de vie réduite par rapport aux témoins.

3.1.4. Études Longitudinales et Développementales

Les études longitudinales et développementales révèlent des perspectives cruciales sur la comorbidité entre les troubles du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie.

En suivant les individus sur le long terme, ces recherches permettent de cartographier l'évolution des endophénotypes et de comprendre les mécanismes bidirectionnels entre les deux conditions, comme l'impact des crises sur la cognition sociale.

Elles identifient des signaux précoces, tels que des anomalies EEG et des trajectoires langagières atypiques, qui peuvent prédire le risque de comorbidité.

La prédiction du risque de TSA chez les enfants épileptiques est améliorée par l'analyse de l'âge d'apparition des crises, de l'activité pointe-onde, du rythme alpha, et des indices de diffusion de la matière blanche.

De plus, ces études mettent en évidence les "fenêtres de vulnérabilité", des périodes critiques où des facteurs génétiques ou épigénétiques interagissent, augmentant le risque de comorbidité. La cartographie de ces fenêtres est essentielle pour guider les interventions thérapeutiques précoces et prévenir ou atténuer les symptômes [327] [328].

3.1.4.1. L'identification des signaux précoces pour la prédiction du risque de TSA chez les enfants avec épilepsie

Les anomalies EEG précoce, les profils atypiques de connectivité neuronale et les trajectoires langagières divergentes sont des marqueurs précieux pour anticiper cette comorbidité. Les résultats des études montrent que les indicateurs cliniques, neurophysiologiques et de neuroimagerie les plus informatifs pour prédire le risque de TSA sont :

- ✓ L'âge d'apparition des crises d'épilepsie : Un âge d'apparition précoce des crises d'épilepsie peut indiquer un risque accru de TSA.

- ✓ L'indice d'activité pointe-onde : Un indice d'activité pointe-onde élevé peut indiquer un risque accru de TSA chez les enfants avec épilepsie.

✓ La fréquence et amplitude du rythme alpha : Des anomalies dans la fréquence et l'amplitude du rythme alpha peuvent être associées à un risque accru de TSA chez les enfants avec épilepsie.

✓ L'indice d'anisotropie fractionnelle et coefficient de diffusion moyen : Des anomalies dans l'indice d'anisotropie fractionnelle et le coefficient de diffusion moyen peuvent indiquer un risque accru de TSA chez les enfants avec épilepsie.

✓ Les caractéristiques de l'EEG varient en fonction des gènes impliqués et de la gravité des symptômes [327] [328].

✓

3.1.4.2. Les fenêtres de vulnérabilité :

Les fenêtres de vulnérabilité où des facteurs génétiques ou épigénétiques interagissent, sont cartographiées pour guider les interventions thérapeutiques.

Les "fenêtres de vulnérabilité" désignent des périodes critiques du développement où des facteurs génétiques (comme une mutation du gène *SCN2A*) ou épigénétiques (comme l'exposition prénatale au valproate) peuvent interagir et augmenter le risque de comorbidité entre les troubles du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie. Ces périodes, souvent liées à des phases clés de la formation cérébrale, sont étudiées pour identifier les moments où des interventions (médicaments, thérapies) pourraient prévenir ou atténuer les symptômes. Des recherches, comme celles de Frye et al. (2016), cartographient ces fenêtres pour guider les traitements, par exemple en utilisant des biomarqueurs pour intervenir précocement chez les nourrissons à risque [329].

3.1.5. Analyses Statistiques et Modélisation :

Les méthodes statistiques comme la corrélation, la régression et les analyses factorielles sont des outils standards dans la recherche sur la comorbidité TSA-épilepsie. Elles sont utilisées pour explorer les associations entre variables cliniques, génétiques et cérébrales, et pour identifier les mécanismes biologiques partagés [330].

3.1.5.1. Corrélation et régression :

Les études de corrélation et de régression jouent un rôle crucial dans la compréhension des liens entre les troubles du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie, en permettant d'identifier les associations entre caractéristiques cliniques et anomalies cérébrales et fonctionnelles.

Ces méthodes, utilisées dans des études cliniques longitudinales, de neuroimagerie et épidémiologiques, révèlent par exemple comment l'âge d'apparition des crises épileptiques peut influencer la gravité des symptômes autistiques, ou comment des anomalies de connectivité cérébrale sont liées aux manifestations cliniques. Des cohortes comme ELENA fournissent des exemples concrets de ces analyses, qui permettent de mieux cerner les mécanismes partagés entre les deux conditions [331].

3.1.5.2. Analyses factorielles :

Les analyses factorielles représentent un outil précieux pour démêler la complexité des comorbidités entre les troubles du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie, en identifiant les dimensions latentes partagées.

Ces méthodes permettent de révéler des facteurs sous-jacents, tels que des dysfonctions génétiques ou des anomalies de réseaux neuronaux, qui influencent à la fois les symptômes autistiques et la fréquence des crises épileptiques. Utilisées dans des études génétiques, neuropsychologiques et multidisciplinaires, ces analyses réduisent la complexité des données cliniques pour mettre en évidence des mécanismes biologiques communs. Par exemple, elles peuvent identifier des variantes génétiques (comme les mutations du gène *SCN2A*) ou des déficits cognitifs qui contribuent simultanément aux deux conditions.

Les recherches menées par des institutions comme l'Institut Pasteur, ou la recherche se concentre sur l'identification de gènes de vulnérabilité, la caractérisation de sous-groupes de personnes autistes, la compréhension des mécanismes biologiques (connectivité cérébrale, troubles du sommeil) et la résilience aux mutations génétiques [332].

L'institut Pasteur à paris, à travers ses travaux sur les TSA, utilise des outils comme les analyses factorielles pour transformer des données complexes en connaissances exploitables. Ces méthodes statistiques permettent de relier l'identification des gènes de vulnérabilité, la définition de sous-groupes, la compréhension des mécanismes biologiques (connectivité, sommeil) et l'étude de la résilience, tout en s'appuyant sur des collaborations internationales. Cela illustre une approche intégrative, où la statistique et la biologie convergent pour mieux comprendre et traiter les TSA et leurs comorbidités comme l'épilepsie [333].

3.1.6 Essais cliniques randomisés (ECR)

Les ECR spécifiquement dédiés à la comorbidité TSA-épilepsie sont peu nombreux, voire inexistants, en raison de plusieurs facteurs : défis éthiques liés à l'hétérogénéité des populations concernées, complexité de la conception des études, et manque de traitements ciblés pour cette condition particulière. La majorité des recherches se tournent vers des études observationnelles (cohortes, cas-témoins) ou des modèles animaux pour explorer les mécanismes biologiques et génétiques impliqués [334].

Cependant, certains essais cliniques évaluent des interventions spécifiques, telles que l'utilisation de médicaments antiépileptiques pour contrôler les crises ou des approches comportementales pour améliorer les symptômes autistiques chez les patients épileptiques. Par exemple, une étude récente a examiné l'utilisation d'ions bromures, un médicament traditionnellement utilisé pour traiter l'épilepsie, dans le contexte des TSA. Bien que cette étude ne soit pas un ECR au sens strict, elle ouvre la voie à de futures recherches qui pourraient inclure des essais contrôlés randomisés pour évaluer l'efficacité de ce traitement dans cette population spécifique [335].

De même, le Bumétanide, un diurétique visant à réduire les niveaux de chlore intracellulaire, a été testé pour améliorer les symptômes de l'autisme. Après un essai pilote sur 5 enfants en 2010, un essai randomisé en double aveugle a été mené sur 60 enfants autistes et Asperger âgés de 3 à 11 ans. Les résultats ont montré une amélioration significative du score CARS (Childhood Autism Rating Scale) chez les enfants traités, suggérant un effet positif sur la sévérité des troubles autistiques. Cependant, ces effets semblent être réversibles à l'arrêt du traitement, ce qui souligne la nécessité de recherches supplémentaires pour confirmer l'efficacité du bumétanide dans le traitement des TSA [336] [337].

Un autre exemple de **(ECR)**, Celle qui explore les implications des spasmes infantiles (SI), ou syndrome de West, sur le neurodéveloppement des enfants, en se basant sur un essai clinique randomisé évaluant un protocole de traitement standardisé avec ou sans Flunarizine. Les résultats ont montré une amélioration significative et progressive des fonctions cognitives chez les patients, en particulier ceux dont l'étiologie est inconnue, indépendamment de la thérapie adjuvante.

L'étude a également identifié des facteurs de risque cognitifs à long terme et a exploré la relation entre les SI et les troubles du spectre autistique (TSA), révélant que 10 des 44 patients évalués ont été diagnostiqués avec TSA. Bien que la flunarizine n'ait pas amélioré les résultats, le protocole de traitement a démontré des résultats cliniques et cognitifs supérieurs, soulignant l'importance d'un diagnostic et d'un suivi médical améliorés pour les enfants atteints du syndrome de West [338].

3.1.7. Études génétiques

Les études génétiques ont transformé la compréhension de la comorbidité TSA-épilepsie, identifiant de nombreuses mutations, notamment au laboratoire de l'Institut Pasteur, où les premiers gènes associés à l'autisme ont été découverts en 2003. Dans 20-30 % des cas, la cause de l'autisme est associée à un gène connu, et plus de 200 gènes ont été identifiés, illustrant la complexité des mécanismes en jeu. Les tests génétiques, comme le séquençage de l'exome ou l'analyse des microarrays chromosomiques, facilitent un diagnostic précis, distinguant les TSA syndromiques (comme le syndrome de Phelan-McDermid) des formes idiopathiques, et ouvrent la voie à des thérapies personnalisées. La recherche sur la résilience génétique explore pourquoi certains porteurs de mutations ne développent pas de symptômes sévères [333] [339].

Plusieurs approches sont utilisées, notamment :

- **Génomique** : Séquençage génomique [340] pour identifier des mutations ou variations dans des gènes associés aux TSA et à l'épilepsie (par exemple, *SCN2A*, *SHANK3*, *CNTNAP2*), études d'association pangénomique (GWAS) [341] pour détecter des variants génétiques communes augmentant le risque de comorbidité, et analyse des locus de caractères quantitatifs (QTL) [342].

- **Épigénétique** : Études de la méthylation de l'ADN [343], analyse m-QTL [344], et étude d'association à l'échelle de l'épigénome (EWAS). [343]

- **Transcriptomique** : Séquençage de l'ARN (RNA-seq) [345], analyse de l'expression différentielle des gènes (DGE), et analyse des voies. [346]

- **Épitranscriptomique** : Étude des modifications post-transcriptionnelles de l'ARN [347].

Les résultats de ces études sont intégrés dans une approche multi-omique globale[347], combinant harmonieusement les données génomiques, épigénomiques et transcriptomiques. Cette intégration est rendue possible grâce à l'utilisation d'outils bioinformatiques avancés [345], permettant de :

- Intégrer les données multi-omiques pour une compréhension holistique des mécanismes sous-jacents aux TSA.

- Réaliser une analyse de réseau pour identifier les interactions complexes entre gènes et protéines, élucidant ainsi les voies biologiques clés impliquées dans les TSA. [349]

- Déployer l'apprentissage automatique (ML) et l'intelligence artificielle (IA) pour prédire avec précision la gravité des symptômes et guider les décisions de traitement vers des approches personnalisées et efficaces [350].

Cette approche intégrée ouvre la voie à une meilleure compréhension des TSA, offrant ainsi de nouvelles perspectives pour le diagnostic précoce, le traitement ciblé et l'amélioration de la qualité de vie des personnes touchées. Ainsi, la génétique transforme le TSA en une condition biologiquement mieux comprise, avec un potentiel croissant pour des interventions adaptées, rapprochant la prise en charge du concept de la médecine de précision [351]. L'exemple dans ce cas est l'étude révolutionnaire, menée à l'Université de Californie - Los Angeles, a permis une avancée majeure dans la compréhension des troubles du spectre autistique (TSA) en établissant un lien direct entre le risque génétique et les changements cérébraux spécifiques. Grâce à l'analyse unicellulaire de plus de 800 000 noyaux de cellules, les chercheurs ont identifié les types de cellules corticales affectées, les modifications neuronales et les réseaux de facteurs de transcription impliqués, révélant ainsi les mécanismes biologiques complexes sous-jacents aux TSA. Cette découverte ouvre la voie à des traitements plus ciblés, en abordant les troubles à leur source moléculaire [352].

3.1.8. Études de neuro-imagerie

Les techniques d'imagerie cérébrale avancées offrent un espoir précieux pour identifier des biomarqueurs spécifiques associés aux TSA et à l'épilepsie.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'IRM fonctionnelle (IRMf) sont des outils puissants pour étudier les altérations de la connectivité cérébrale, les anomalies de la matière grise et blanche, ainsi que les dysrégulations de l'activité neuronale dans des réseaux clés impliqués dans la cognition, la communication sociale et la régulation sensorielle.

De plus, la tomographie par émission de positons (TEP) offre des informations précieuses sur le métabolisme cérébral et les déséquilibres neurochimiques, qui pourraient jouer un rôle dans la susceptibilité à l'épilepsie chez les individus avec TSA [353] [354].

Les biomarqueurs potentiels associés aux TSA et à l'épilepsie incluent des anomalies structurelles et fonctionnelles identifiées par imagerie cérébrale. En IRM, on observe des volumes ou formes anormaux de régions cérébrales comme l'amygdale ou le lobe temporal, des altérations de la matière blanche ou grise, et des perturbations dans la connectivité des réseaux neuronaux. L'IRMf révèle des patterns d'activation anormaux dans des zones clés pour la communication sociale (aire de Broca, aire de Wernicke), une dysrégulation de l'activité dans les réseaux de cognition (réseau par défaut, réseau de contrôle exécutif), et des réponses sensorielles exacerbées ou atténuées dans les régions sensorielles primaires.

Enfin, la TEP met en évidence des niveaux anormaux de métabolites cérébraux (glucose, lactate) et des déséquilibres neurochimiques, notamment dans les neurotransmetteurs GABA et glutamate, liés à la régulation neuronale et à la susceptibilité à l'épilepsie [355] [356].

3.1.9. Études électrophysiologiques et biomarqueurs électriques dans la comorbidité TSA-épilepsie

Les études électrophysiologiques offrent des perspectives précieuses sur les dysfonctionnements du traitement de l'information et l'hyperexcitabilité neuronale, des caractéristiques souvent observées dans les troubles du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie. Ces techniques permettent d'identifier des biomarqueurs qui pourraient faciliter le diagnostic, la classification et le suivi de ces conditions, ainsi que de mieux comprendre leur physiopathologie commune [357].

✓ Techniques électrophysiologiques

- **Électroencéphalogramme (EEG)** : L'EEG est un outil fondamental pour détecter les anomalies dans l'activité cérébrale, telles que les décharges épileptiformes intercritiques, les patterns d'hyperexcitabilité neuronale ou les ralentissements de l'activité cérébrale. Il peut également révéler des perturbations dans l'organisation des rythmes cérébraux et de la connectivité fonctionnelle [357].

- **Potentiels évoqués (PE)** : Les PE permettent d'évaluer les réponses cérébrales à des stimuli sensoriels ou cognitifs. Ils peuvent révéler des dysfonctionnements dans le traitement de l'information, tels que des latences prolongées, des amplitudes réduites ou des anomalies dans la distribution spatio-temporelle des réponses évoquées [358].

✓ Biomarqueurs électrophysiologiques dans les TSA

Les analyses EEG ont mis en évidence des modèles stables caractéristiques des TSA, avec des paramètres de puissance et de cohérence dans certaines bandes de fréquence qui permettent de distinguer les TSA d'autres conditions neurologiques ou psychiatriques, y compris l'épilepsie. Des indicateurs EEG, tels que le traitement sensoriel et les biomarqueurs liés à l'attention, contribuent également à évaluer les mécanismes biologiques associés aux TSA [359].

✓ Orientations futures pour les biomarqueurs électrophysiologiques

Le développement de biomarqueurs électrophysiologiques multidimensionnels représente une voie prometteuse pour améliorer la prise en charge des TSA et de l'épilepsie.

- **Combinaison de modalités** : L'intégration de l'EEG avec d'autres techniques, telles que la magnétoencéphalographie (MEG) et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), pourrait permettre une caractérisation plus complète des TSA et de leurs comorbidités, en combinant des informations sur l'activité électrique, magnétique et hémodynamique du cerveau [359].

- **Intelligence artificielle et apprentissage automatique** : L'utilisation de ces technologies pour analyser de grandes quantités de données électrophysiologiques pourrait permettre d'identifier des patterns complexes et subtils, qui seraient difficiles à détecter par l'analyse visuelle ou manuelle. Ces modèles pourraient être utilisés pour améliorer le diagnostic, prédire la réponse au traitement et identifier des sous-groupes de patients plus homogènes [360] [3561] [362] [363].

3.1.10. Biomarqueurs physiologiques et biochimiques

L'exploration des biomarqueurs physiologiques et biochimiques s'avère essentielle pour approfondir la compréhension de la comorbidité fréquente entre le trouble du spectre de l'autisme (TSA) et l'épilepsie.

La recherche met en lumière plusieurs pistes prometteuses, notamment dans le domaine de l'inflammation systémique ou cérébrale, comme en témoignent des niveaux élevés de certaines cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-12p40, IL-12p70) observés chez des enfants autistes, suggérant un lien potentiel avec l'activité épileptique ou d'autres facteurs de stress [364, 365].

Parallèlement, les déséquilibres neurochimiques, en particulier ceux impliquant les systèmes GABAergique et glutamatergique, sont activement étudiés, bien que l'identification de biomarqueurs spécifiques dérivés de ces neurotransmetteurs nécessite davantage de recherches [366]. Le dysfonctionnement mitochondrial et les altérations du métabolisme énergétique cellulaire représentent une autre voie d'investigation pertinente, étant donné leur association fréquente avec les deux conditions [367].

En outre, des marqueurs sanguins, tels que des niveaux accrus de protéines cérébrales comme la S100B chez les patients épileptiques, sont évalués pour leur potentiel diagnostique ou de suivi [368]. Collectivement, bien que ces biomarqueurs inflammatoires, métaboliques, neurochimiques et sanguins offrent des perspectives encourageantes pour améliorer la compréhension physiopathologique, le diagnostic et potentiellement le traitement de la comorbidité TSA-épilepsie, des études de validation rigoureuses sont indispensables pour confirmer leur utilité clinique.

3.1.11. Évaluations cliniques et comportementales

Les tests neuropsychologiques mesurent les fonctions cognitives (par exemple, fonctions exécutives, mémoire, attention) et identifient les déficits communs aux TSA et à l'épilepsie. Les questionnaires et échelles d'évaluation permettent d'évaluer les traits autistiques, la sévérité de l'épilepsie et les comorbidités comportementales (par exemple, anxiété, troubles du sommeil). Les observations cliniques documentent les particularités sensorielles, sociales et développementales [369].

3.1.12. Études psychosociales

Les études psychosociales analysent l'impact de la comorbidité TSA-épilepsie sur la qualité de vie, le bien-être et les relations sociales, en mettant l'accent sur le soutien nécessaire. Elles évaluent également l'efficacité des traitements thérapeutiques ou éducatifs visant à gérer simultanément les symptômes des deux conditions et à améliorer les résultats cliniques [370].

3.1.13. Études expérimentales : modèles animaux

Les modèles animaux jouent un rôle essentiel dans l'étude de la comorbidité entre le trouble du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie, permettant d'explorer les mécanismes biologiques sous-jacents, d'identifier des biomarqueurs, et de tester de nouvelles thérapies.

Utilisés pour étudier les mécanismes cellulaires et moléculaires des troubles humains, ces modèles, basés sur des mutations génétiques humaines ou des expositions environnementales, offrent des perspectives uniques sur les mécanismes partagés entre le TSA et l'épilepsie, tels que la neuroinflammation et les anomalies de l'excitabilité neuronale.

Bien que des défis subsistent, notamment la résistance aux traitements, les modèles animaux restent indispensables pour la découverte de nouveaux médicaments et l'amélioration des stratégies d'intervention, ouvrant la voie à une meilleure compréhension et prise en charge de cette comorbidité complexe [371] [372].

3.1.14. Intelligence artificielle (IA)

L'intégration de l'IA dans la recherche sur la comorbidité TSA-épilepsie ouvre de nouvelles perspectives pour la recherche et la pratique clinique. L'IA est utilisée dans plusieurs domaines, tels que :

- Analyse de données massives : Exploration de grandes bases de données cliniques et génétiques pour identifier des corrélations entre les TSA et l'épilepsie, ainsi que des facteurs de risque et des biomarqueurs pour un diagnostic précoce.
- Modèles prédictifs : Estimation de la probabilité d'apparition de l'épilepsie chez les patients autistes et suivi de l'évolution des symptômes.
- Amélioration des diagnostics : Facilitation du diagnostic de l'épilepsie par l'analyse des données EEG et l'identification de symptômes non documentés.
- Recherche interventionnelle : Personnalisation des traitements et évaluation de l'efficacité des interventions.
- Modèles animaux : Étude des mécanismes biologiques et des effets des traitements [373].

3.1.15. Approches multi-omiques

Les approches multi-omiques combinent des données génomiques, transcriptomiques, protéomiques et métabolomiques pour identifier des réseaux biologiques communs aux TSA et à l'épilepsie. L'analyse des systèmes biologiques permet d'explorer les interactions complexes entre les gènes, les protéines et les voies métaboliques.

En combinant génomique, transcriptomique, protéomique et métabolomique, les approches multi-omiques révèlent que la comorbidité TSA-épilepsie repose sur des réseaux biologiques interconnectés, impliquant les synapses, les mitochondries, l'inflammation et le développement cérébral. Ces résultats offrent des cibles potentielles pour des biomarqueurs (ex. glutamate, cytokines) et des thérapies personnalisées, bien que des études plus larges soient nécessaires pour valider ces réseaux dans des cohortes cliniques spécifiques à cette comorbidité [354].

3.1.16. Méta-analyses

Les méta-analyses jouent un rôle clé dans l'étude de la comorbidité TSA-épilepsie en synthétisant les données de multiples études. Elles permettent de confirmer la force et la consistance de l'association entre ces deux troubles, d'identifier les facteurs de risque communs et d'évaluer l'efficacité différentielle des traitements [5].

3.2. Synthèse des résultats de recherches :

La comorbidité TSA-Épilepsie : Un spectre complexe et interconnecté, influencé par des facteurs de risque et révélé par des endophénotypes

La comorbidité entre les troubles du spectre de l'autisme (TSA) et l'épilepsie, un domaine de recherche en pleine expansion, révèle des avancées significatives dans la compréhension des mécanismes sous-jacents, des facteurs de risque et des implications cliniques.

Les études épidémiologiques ont permis de quantifier la prévalence de cette association complexe et d'identifier des facteurs de risque spécifiques.

Les études longitudinales et développementales ont mis en évidence l'impact profond de cette comorbidité sur la sévérité des symptômes autistiques, les troubles comportementaux et émotionnels associés, ainsi que sur les capacités cognitives et adaptatives, tout en révélant des facteurs prédictifs.

De plus, les études génétiques, de neuro-imagerie et immunologiques convergent vers une compréhension de cette comorbidité en tant que phénotype clinique distinct, sous-tendu par des réseaux biologiques interconnectés et des mécanismes physiopathologiques communs.

L'identification de biomarqueurs spécifiques ou d'endophénotypes souligne la forte association entre TSA et épilepsie, dépassant la notion classique de comorbidité pour s'inscrire dans une relation bidirectionnelle. Cette approche permet un diagnostic plus précis et une prise en charge ciblée, se rapprochant du paradigme de la médecine de précision.

Dans cette optique, **l'épilepsie comme facteur de risque des TSA** est mise en évidence par des études identifiant des marqueurs prédictifs du développement de TSA chez les enfants atteints d'encéphalopathies épileptiques (EE), tels que l'âge précoce des crises, les anomalies à l'EEG et les altérations de la connectivité cérébrale, permettant le développement de modèles prédictifs pour identifier les enfants les plus à risque [374] [375]. Parallèlement, **un réseau de facteurs déterminants de l'épilepsie chez les personnes avec TSA** est identifié, où la gravité du TSA (difficultés de langage, sévérité des symptômes autistiques, problèmes moteurs) est associée à un risque accru d'épilepsie, soulignant un lien entre la régression du développement et l'épilepsie [326] [376].

A. Facteurs de risque associé à la comorbidité TSA-Épilepsie

Les recherches ont identifié une série de facteurs de risque contribuant à cette comorbidité, impliquant des associations complexes qui résulte d'une interaction entre des facteurs démographiques, génétiques, neurodéveloppementaux, environnementaux, métaboliques, immunologiques, familiaux, psychiatriques et médicamenteux. Ces facteurs, souvent interconnectés, convergent vers des mécanismes physiopathologiques communs, tels que l'hyperexcitabilité neuronale, les perturbations synaptiques et les altérations précoces du développement cérébral. Le tableau T5 ci-dessous synthétise ces facteurs de risque, leurs descriptions et leurs bases scientifiques, offrant une vue d'ensemble pour guider les efforts de dépistage précoce, de diagnostic et de prise en charge personnalisée [5] [377] [378] [379] [380].

Tableau T5 : Les facteurs de risque associés à la comorbidité TSA-épilepsie

Catégorie	Facteur de risque	Description	Référence
Démographie	Âge	Un diagnostic précoce de l'épilepsie (<5 ans) est fortement corrélé à un risque accumulé de TSA, en raison de l'impact sur les périodes critiques du développement neurologique.	[5] [381] [5] [382] [383]
	Sexe	Les hommes épileptiques ont un risque d'accumulation de TSA (ratio 4:1), tandis que les femmes avec TSA présentent une prévalence plus élevée d'épilepsie.	[5] [382] [383]
	Statut socio-économique	Un statut défavorisé augmente la prévalence, lié à un accès limité aux soins diagnostiques et préventifs précoces.	[383]
Génétique	Mutations spécifiques	Les gènes SCN1A, SCN2A, SHANK3 et CNTNAP2 perturbent l'excitabilité neuronale et le développement synaptique.	[384] [385] [386]
	Pléiotropie génétique	Une mutation peut prédisposer aux deux conditions via des déséquilibres excitation/inhibition.	[385] [387]
	Syndromes génétiques	Le syndrome de Dravet (SCN1A) montre une prévalence de TSA élevée, liée à des crises précoces.	[386] [387]
Neurodéveloppementaux	Retards de développement	Les retards cognitifs/moteurs précoces signalent une vulnérabilité aux crises ultérieures.	[382]
	Anomalies structurelles	Dysplasies corticales, défauts de myélinisation et erreurs de migration neuronale font apparaître la dualité pathologique.	[387]
Environnementaux	Complications périnatales	L'asphyxie néonatale et les infections maternelles augmentent le risque via des lésions cérébrales précoces.	[388] [389]
	Polluants toxiques	L'exposition prénatale à des pesticides ou métaux lourds perturbe la synaptogenèse et accroît l'inflammation.	[388] [389]
	Stress oxydant	Surproduction de radicaux libres endommageant les membranes neuronales, aggravant l'hyperexcitabilité.	[390] [391]
Métaboliques/Biochimiques	Dysfonctionnement mitochondrial	Présente dans 5-30 % des TSA, elle provoque un stress oxydatif et une hyperexcitabilité neuronale.	[392]
	Déséquilibres neurochimiques	L'excès de glutamate/déficit en GABA altère la régulation neuronale, liant TSA et épilepsie.	[393] [394]
Immuno-logiques	Inflammation maternelle	Les infections graves pendant la grossesse perturbent la neurogenèse, augmentant le risque.	[395]
	Auto-immunité	Anticorps maternels contre des protéines cérébrales prédisposant aux troubles neurodéveloppementaux.	[396]
Prématurité	Prématurité/Faible poids de naissance	Naissance <37 semaines ou <2500 g augmente le risque via l'immaturité cérébrale et les lésions périnatales.	[397] [398]
	Lésions périnatales	Hémorragies intraventriculaires ou hypoxie entraînent des crises et des troubles développementaux.	[399]
Familiaux	Antécédents familiaux	Histoire de TSA ou épilepsie augmente le risque via des prédispositions génétiques (ex. CNV).	[400]
	Variantes génétiques familiales	Les variations du nombre de copies (CNV) de novo sont associées à une susceptibilité accrue.	[400] [401]

Implications cliniques :

Le tableau ci-dessus illustre la diversité et l'interconnexion des facteurs de risque contribuant à la comorbidité TSA-épilepsie, soulignant une étiologie multifactorielle et bidirectionnelle. Les facteurs démographiques (ex. âge, sexe) et socio-économiques façonnent l'accès aux soins, tandis que les facteurs génétiques (ex. *SCN1A*, pléiotropie) et neurodéveloppementaux (ex. dysplasies) établissent une base biologique commune.

Les influences environnementales (ex. polluants), métaboliques (ex. mitochondries), immunologiques (ex. inflammation), ainsi que la prématurité, les revenus familiaux, les troubles psychiatriques et l'exposition médicamenteuse (ex. valproate) amplifient cette vulnérabilité via des mécanismes tels que le stress oxydatif, l'inflammation et les déséquilibres neurochimiques. Cette synthèse, étayée par des études rigoureuses met en évidence la nécessité d'un dépistage précoce systématique (EEG chez les enfants TSA et évaluation des TSA chez les enfants épileptiques) pour optimiser les résultats . L'intégration de ces données avec des approches électrophysiologiques, de neuro-imagerie et biochimiques ouvre la voie à des biomarqueurs précis et à des stratégies thérapeutiques personnalisées, se rapprochant de la prise en charge de cette population du paradigme de la médecine de précision [5] [313] [381] [385] [390] [391] [400] [401].

B. Les endophénotypes : la clé de la comorbidité TSA-épilepsie

Les études portant sur la comorbidité entre le Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) et l'épilepsie ont permis d'identifier des **endophénotypes** spécifiques, c'est-à-dire des caractéristiques biologiques (génétiques, neurophysiologiques, cognitives, etc.) qui peuvent prédisposer à ces troubles.

Ces **endophénotypes**, tels que des **anomalies électrophysiologiques**, des **altérations cérébrales structurelles et fonctionnelles**, des **marqueurs génétiques** et des **dysrégulations neurochimiques**, permettent de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la comorbidité.

L'objectif principal est double, mieux comprendre comment le TSA et l'épilepsie sont liés, et créer des sous-groupes de patients plus homogènes pour améliorer le diagnostic, développer des traitements plus ciblés et personnaliser la prise en charge [402] [403].

Les biomarqueurs, indiquent un processus biologique normal ou pathologique, ou une réponse à une intervention thérapeutique. Il peut s'agir d'une molécule, d'un gène, d'une image, d'un signal physiologique ou d'un comportement, les endophénotypes sont des marqueurs biologiques, cognitifs ou comportementaux intermédiaires entre les gènes et les manifestations cliniques d'un trouble. Ils sont particulièrement utiles pour étudier des conditions complexes comme la comorbidité entre le **Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) et l'épilepsie**, car ils permettent de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents partagés entre ces deux troubles. L'identification des biomarqueurs et endophénotypes occupe une place centrale dans la recherche scientifique actuelle, particulièrement pour les TSA et l'épilepsie, en visant à personnaliser la médecine via des diagnostics et pronostics plus précis, la compréhension des mécanismes biologiques et le développement de traitements ciblés. Malgré les défis de validation et de transposition clinique, l'intégration des données multi-omiques promet d'améliorer la prise en charge de ces troubles complexes [354].

Donc l'étude des **biomarqueurs** et des **endophénotypes** présente un triple intérêt :

✓ **Compréhension des mécanismes sous-jacents** : Identifier les processus biologiques perturbés dans une maladie.

✓ **Identification des personnes à risque** : Détecter les individus susceptibles de développer une maladie, avant même l'apparition des symptômes.

✓ **Développement de traitements ciblés** : Mieux comprendre les causes de la maladie pour concevoir des interventions plus efficaces [404].

Plusieurs **endophénotypes** spécifiques ont été identifiés dans la comorbidité TSA-épilepsie [22]

B.1. Anomalies électrophysiologiques :

✓ **Modifications de l'activité cérébrale** : Présence de patterns anormaux d'ondes cérébrales, tels que des décharges épileptiformes intercritiques, même en l'absence de crises manifestes. [22] [357] [358].

✓ **Hyperexcitabilité neuronale** : Tendance accrue des neurones à s'activer de manière excessive, un phénomène lié à la fois à l'épilepsie et aux particularités neurodéveloppementales du TSA [22] : [357] [358] [443].

✓ **Altérations structurelles et fonctionnelles du cerveau** :

B.2. Anomalies du cortex cérébral : Modifications dans la structure ou la connectivité de régions cérébrales telles que le cortex frontal, temporal ou limbique, des altérations communes aux deux conditions. [313] [357] [358] [374] [386].

✓ **Dysfonctionnement des réseaux neuronaux** : Perturbations dans la connectivité cérébrale, en particulier dans les réseaux impliqués dans la communication sociale et la régulation sensorielle.

✓ **Troubles du développement précoce** : [448] [374].

• **Anomalies du neurodéveloppement** : Perturbations dans la migration neuronale, la synaptogenèse ou la plasticité cérébrale, qui peuvent prédisposer à la fois au TSA et à l'épilepsie.

• **Retards ou particularités développementales** : Retards dans l'acquisition de compétences sociales, langagières ou motrices, souvent observés avant l'apparition des crises d'épilepsie.

B.3. Dysrégulation neurochimique :

✓ **Altérations des neurotransmetteurs** : Déséquilibres dans les systèmes GABAergique (inhibiteur) et glutamatergique (excitateur), qui jouent un rôle dans l'épilepsie et les particularités cognitives et comportementales du TSA. [22] [452].

✓ **Inflammation neuroimmune** : Activation microgliale ou présence de marqueurs inflammatoires élevés, observés dans les deux conditions [363] [364].

B.4. Biomarqueurs physiologiques :

✓ **Marqueurs métaboliques** : Anomalies dans le métabolisme énergétique cérébral ou la fonction mitochondriale, souvent associées aux deux conditions [392].

✓ **Rythmes circadiens perturbés** : Troubles du sommeil ou des rythmes biologiques, fréquents dans le TSA et l'épilepsie. [113] [378].

B.5. Les marqueurs génétiques :

✓ **Mutations ou variations génétiques** : Présence de gènes impliqués dans le développement neuronal et la régulation de l'excitabilité cérébrale, tels que *SCN2A*, *SHANK3* ou *CNTNAP2*, associés à la fois au TSA et à l'épilepsie. [374] [375].

✓ **Vulnérabilité génétique commune** : Facteurs génétiques partagés qui augmentent le risque de développer les deux conditions. [113]

✓ **Nouveaux gènes ou variantes**

Des études récentes, comme les analyses de séquençage à grande échelle (GWAS ou NGS), ont pu identifier d'autres gènes associés à la comorbidité TSA-épilepsie. Par exemple,

des gènes comme *CHD2*, *GABRB3* ou *GRIN2B* sont apparus dans des recherches sur des phénotypes combinant épilepsie et traits autistiques. [113] [374]

✓ **Interactions entre gènes et polygénicité**

Les recherches actuelles explorent de plus en plus les interactions entre plusieurs gènes (oligogénicité) ou les scores de risque polygénique (PRS). Ces approches suggèrent que la prédisposition au TSA et à l'épilepsie ne dépend pas seulement de gènes isolés, mais d'un réseau complexe de variantes génétiques. Cet aspect pourrait manquer dans une analyse centrée sur des marqueurs individuels. [113] [376]

✓ **Mécanismes pathogéniques plus précis**

Depuis 2021, des études ont peut-être clarifié comment ces marqueurs contribuent aux deux conditions, par exemple via des altérations de la plasticité synaptique, de l'excitabilité neuronale ou de la connectivité cérébrale. [113]

B.6. Les endophénotypes cognitives et comportementales

✓ **Déficits exécutifs** : Difficultés dans les fonctions exécutives, telles que la planification ou la flexibilité cognitive, communes aux deux troubles.

✓ **Hypersensibilité sensorielle** : Réactivité accrue aux stimuli sensoriels, souvent observée dans le TSA et pouvant déclencher des crises chez les personnes épileptiques.

En résumé, les **endophénotypes** observés dans la comorbidité TSA-épilepsie reflètent des mécanismes biologiques et neurodéveloppementaux communs, tels que des **anomalies génétiques, électrophysiologiques, structurales et neurochimiques**. Ces marqueurs contribuent à une meilleure compréhension des liens entre ces deux conditions et pourraient ouvrir la voie à des stratégies diagnostiques et thérapeutiques ciblées. [378]

C- Mécanismes physiopathologiques Communs :

La comorbidité entre le Trouble du Spectre Autistique (TSA) et l'épilepsie est un domaine de recherche essentiel, compte tenu de l'impact significatif de ces deux conditions sur le développement et la qualité de vie des individus. Les crises épileptiques peuvent perturber le développement cognitif et exacerber les comportements problématiques chez les personnes atteintes de TSA, tandis que les troubles neurodéveloppementaux, tels que le TSA, peuvent influencer l'épileptogénèse. [405]

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer les liens entre ces deux conditions, notamment :

• **La vulnérabilité génétique partagée** : Certaines variations génétiques communes aux TSA et à l'épilepsie pourraient augmenter la susceptibilité aux deux conditions. [405]

• **L'inflammation cérébrale et réponse immunitaire** : L'inflammation cérébrale et la réponse immunitaire pourraient jouer un rôle dans l'apparition des deux troubles. [405]

Cependant, il est probable que cette comorbidité résulte d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques, environnementaux et neurobiologiques.

Plusieurs voies biologiques semblent être impliquées, notamment :

- Régulation de la transcription génétique
- Croissance cellulaire
- Fonction des canaux synaptiques
- Maintien de la structure synaptique
- Anomalies du rapport équilibre excitateur/inhibiteur (E/I)
- Activité épileptiforme
- Sur-connectivité cérébrale

- Troubles génétiques

Ces voies biologiques impliquées dans la comorbidité entre le TSA et l'épilepsie forment un réseau interconnecté qui perturbe le développement et l'activité cérébrale.

La **régulation de la transcription génétique**, souvent altérée par des mutations (comme dans les **troubles génétiques**), influence la **croissance cellulaire** et le **maintien de la structure synaptique**, essentiels à la formation des réseaux neuronaux.

Ces anomalies peuvent compromettre la **fonction des canaux synaptiques**, tels que les canaux ioniques régulant le flux de neurotransmetteurs, ce qui entraîne un déséquilibre entre excitation et inhibition (**rapport E/I**). Ce déséquilibre favorise une hyperexcitabilité neuronale, visible dans l'**activité épileptiforme**, et peut s'accompagner d'une **surconnectivité cérébrale**, notamment locale, amplifiant les risques de crises. Ainsi, ces mécanismes s'entrelacent : des défauts génétiques initiaux perturbent la synaptogenèse et la régulation neuronale, créant un terrain propice à la fois aux symptômes autistiques et à l'épilepsie [406] [407].

C.1. Facteurs génétiques et comorbidité TSA-épilepsie :

Les troubles du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie partagent des bases génétiques communes, ce qui contribue à leur fréquente cooccurrence. Des mutations dans des gènes clés tels que *SCN1A*, *SCN2A*, *SYNGAP1* et *SHANK3* affectent la fonction synaptique et l'excitabilité neuronale, perturbant le neurodéveloppement et augmentant le risque des deux conditions [405] [339].

C.1.1. Rôle des facteurs génétiques

- **Prédisposition partagée** : Les mutations dans certains gènes prédisposent aux deux conditions, soulignant un chevauchement des bases biologiques.

- **Perturbations des voies neurobiologiques** : Ces gènes affectent des voies cruciales comme la régulation de l'excitabilité neuronale et la fonction synaptique, ce qui peut entraîner un déséquilibre entre l'activation et l'inhibition neuronale.

- **Variabilité phénotypique** : L'hétérogénéité génétique contribue à la variabilité des symptômes observés dans la comorbidité TSA-épilepsie.

- **Interaction avec des facteurs environnementaux** : Les facteurs génétiques interagissent avec des facteurs environnementaux, tels que des éléments périnataux ou des stress environnementaux, qui peuvent influencer l'expression des traits autistiques ou épileptiques [340] [407].

C.1.2. Implications diagnostiques et thérapeutiques

L'identification de marqueurs génétiques spécifiques permet une détection précoce des comorbidités et une meilleure adaptation des stratégies thérapeutiques au profil génétique du patient. L'intégration des données génomiques dans les pratiques cliniques est une avancée majeure pour améliorer la précision diagnostique et offrir des interventions thérapeutiques plus efficaces et individualisées à travers la thérapie moléculaire et la génothérapie [113] [339].

C.1.3. Classification des anomalies génétiques

Les anomalies génétiques associées à la comorbidité TSA-épilepsie peuvent être classées en plusieurs catégories :

- Anomalies chromosomiques (Syndrome de l'X fragile, Syndrome de Williams)
- Mutations génétiques spécifiques (*MECP2*, *SCN1A*, *SCN2A*)

- Variantes structurales (microdélétions, duplications)
- Pathologies neurodéveloppementales liées aux gènes
- Troubles métaboliques héréditaires
- Anomalies neurobiologiques spécifiques (canaux ioniques, neurotransmetteurs, transmission synaptique, développement cortical, voies de signalisation) [408]

Les similitudes génétiques entre le TSA et l'épilepsie donnent un aperçu des mécanismes moléculaires pathologiques des deux affections et peuvent donc être utiles pour comprendre les résultats cliniques. Ces anomalies génétiques contribuent à une vulnérabilité commune, favorisant l'apparition simultanée des TSA et de l'épilepsie chez certains individus. Elles reflètent également une origine polygénique complexe, où des interactions entre plusieurs variants génétiques modulent l'expression clinique finale. [339] (Tableau T6)

Tableau T6 : Anomalies génétiques liées à la comorbidité TSA et épilepsie :

Catégorie	Détails Génétiques	Caractéristiques TSA	Caractéristiques Épilepsie	Références
Anomalies Chromosomiques	Syndrome de l'X fragile (FXS) - Mutation dans le gène FMR1	Troubles de la communication sociale, comportements répétitifs, déficience intellectuelle	Crises focales et généralisées, souvent pharmaco-résistantes	[409]
	Syndrome de Williams - Microdélétion du chromosome 7	Déficits sociaux, anxiété élevée, intérêts restreints, troubles du développement	Crises tonico-cloniques et absences, généralement bien contrôlées	[411]
	Syndrome de DiGeorge (Délétion 22q11.2) - Délétion chromosomique	Déficits sociaux, anxiété, troubles du langage, TDAH	Crises focales et absences, risque accru	[412]
	Syndrome d'Angelman - Microdélétion ou duplication du chromosome 15	Retards de développement, troubles de la communication, comportements répétitifs, troubles du sommeil	Crises myocloniques et tonico-cloniques, souvent sévères	[410]
Mutations Génétiques Spécifiques	Syndrome de Rett - Mutations dans MECP2	Perte des compétences sociales et de langage, stéréotypies, troubles moteurs	Crises myocloniques et tonico-cloniques, sévères, EEG anormal	[413]
	Mutations dans SCN1A	Impliqué dans les canaux sodiques, épilepsie (ex: Syndrome de Dravet) Retards de langage, troubles de la communication, troubles du spectre autistique	Crises fréquentes, diverses formes d'épilepsie	[414]

	Mutations dans SCN2A	Impliqué dans les canaux sodiques, épilepsie Troubles du spectre autistique, troubles du développement	Diverses formes d'épilepsie	[414]
	Mutations dans d'autres gènes liés aux canaux ioniques (ex: GABRA1, KCNQ2)	Peut contribuer au TSA	Diverses formes d'épilepsie	[415]
Anomalies Neurobiologiques Spécifiques	Dysfonctionnement des Canaux Ioniques (ex: SCN1A, SCN2A)	Impact sur l'excitabilité neuronale, peut contribuer au TSA	Diverses formes d'épilepsie, crises	[414] [415]
	Déséquilibre des Neurotransmetteurs (ex: dopamine, GABA)	Troubles de la régulation émotionnelle, comportements répétitifs, troubles de la communication	Crises focales et généralisées	[414]
	Anomalies Synaptiques (ex: SHANK3, SYNGAP1)	Retards de développement, troubles de la communication, comportements répétitifs	Crises focales et généralisées, souvent pharmaco-résistantes	[415]
	Anomalies du Développement Cortical (ex: Syndrome de l'X fragile)	Altération de la plasticité synaptique, troubles du développement	Épilepsie associée, crises résistantes	[416]
	Anomalies des Voies de Signalisation (ex:mTOR, Wnt, SHH)	Impliquées dans le développement cérébral, peuvent contribuer au TSA	Crises focales et généralisées	[417] [418]

C.1.4. La pléiotropie génétique :

Désigne le phénomène où un seul gène ou variant génétique influence plusieurs phénotypes ou traits distincts. Dans le contexte du TSA et de l'épilepsie, cela signifie que certains gènes peuvent contribuer à la fois aux symptômes autistiques (comme les difficultés sociales et les comportements répétitifs) et aux crises épileptiques (résultant d'une activité neuronale anormale). Cette idée est cruciale pour expliquer pourquoi ces deux troubles coexistent fréquemment [419]. (Tableau T7)

✓ Gènes pléiotropiques identifiés :

Plusieurs gènes ont été associés à la fois au TSA et à l'épilepsie, démontrant leur rôle pléiotropique. (Tableau)

Ces gènes sont souvent identifiés via des études de séquençage à grande échelle, comme les GWAS (Genome-Wide Association Studies), et des analyses de réseaux génétiques, montrant des modules communs pour les deux troubles. Des gènes comme SHANK3, NRXN1, SCN2A, Neuropilin-2 et MECP2, identifiés par ces études, participent à des processus fondamentaux du développement cérébral, tels que la connectivité neuronale, l'équilibre excitation-inhibition et la régulation transcriptionnelle. Comprendre ces gènes et leurs mécanismes d'action ouvre la voie à des diagnostics précoces, des thérapies ciblées et un

meilleur conseil génétique, bien que la complexité des interactions génétiques et environnementales nécessite des recherches continues pour une compréhension complète de cette comorbidité [420].

Tableau T7 : Gènes pléiotropiques identifiés

Gène	Fonction biologique	Lien avec TSA et épilepsie
SCN2A	Encode un canal sodique, régule l'excitabilité neuronale	Mutations causent épilepsie, autisme et retard intellectuel, via une hyperexcitabilité neuronale.
MECP2	Régule l'expression génique via épigénétique	Mutations causent le syndrome de Rett, avec autisme et épilepsie comme symptômes.
CDKL5	Kinase impliquée dans le développement neuronal	Mutations entraînent des troubles précoces avec épilepsie, autisme et retard intellectuel.
Neuropilin-2 (Nrp2)	Régule la migration des neurones inhibiteurs et les connexions excitatrices	Dysrégulation liée à des comportements autistiques et des crises, ouvrant des pistes thérapeutiques.
HNRNPU	Impliqué dans le traitement de l'ARN, développement neuronal	Mutations associées à des troubles neurodéveloppementaux incluant épilepsie et autisme.
NLGN, NRXN1, SHANK3	Impliqués dans la fonction synaptique	Associés principalement à l'autisme, avec des liens indirects à l'épilepsie via des dysfonctions synaptiques.

C.1.5. Facteurs génétiques, hétérogénéité du TSA et épilepsie, et identification de sous-groupes

L'hétérogénéité de la comorbidité entre le trouble du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie est influencée par des facteurs génétiques, environnementaux et épigénétiques (Figure 19). Les anomalies génétiques, telles que les anomalies chromosomiques, les mutations génétiques et les variations structurelles, peuvent entraîner une diversité clinique en affectant le développement cérébral et en provoquant des symptômes variés. Les facteurs environnementaux et épigénétiques modulent l'expression des gènes, influençant ainsi la gravité des symptômes.

La pléiotropie génétique, où un seul gène influence plusieurs traits, explique la cooccurrence fréquente et l'hétérogénéité du TSA et de l'épilepsie. Des gènes comme SCN2A, MECP2, CDKL5 et Neuropilin-2, impliqués dans le développement cérébral et l'activité neuronale, contribuent aux deux conditions.

Cette hétérogénéité phénotypique nécessite une prise en charge individualisée pour traiter cette comorbidité complexe.

Des chercheurs ont utilisé des modèles basés sur les symptômes fondamentaux du TSA, tels que les difficultés de communication sociale et les comportements répétitifs, pour identifier des sous-groupes biologiquement significatifs. Ils ont analysé des sous-groupes en fonction de la sévérité de ces symptômes et ont ensuite exploré ces sous-groupes pour identifier des marqueurs génétiques, des profils cérébraux ou des corrélats biologiques spécifiques. L'objectif est de réduire l'hétérogénéité phénotypique du TSA et de mieux comprendre ses fondements biologiques.

Dans cette optique, les recherches actuelles tentent de déterminer s'il existe des sous-groupes similaires parmi les personnes autistes et si différentes voies génétiques sous-tendent ces différents comportements. L'analyse de données de neuroimagerie, de données d'expression génique et de la protéomique a permis de formuler des hypothèses sur la façon dont les variantes de risque interagissent dans les sous-groupes d'autisme.

Une équipe de la Weill Cornell Medicine a utilisé l'apprentissage automatique pour identifier quatre sous-types distincts de TSA chez 299 personnes autistes. Ces sous-types sont caractérisés par des différences dans les connexions cérébrales, les traits comportementaux et les voies moléculaires sous-jacentes. Les quatre sous-types sont : intelligence verbale supérieure à la moyenne (deux groupes), déficits de communication sociale graves avec comportements moins répétitifs, comportements plus répétitifs avec moins de déficience sociale, et déficiences sociales sévères et comportements répétitifs avec capacités verbales extrêmes.

L'analyse des expressions géniques et des interactions protéine-protéine a confirmé des gènes liés à l'autisme et a mis en évidence le rôle de l'ocytocine dans un sous-groupe. Ces résultats, reproduits sur un deuxième ensemble de données, ouvrent la voie à un diagnostic et à un traitement plus personnalisé pour les personnes autistes, comme l'utilisation potentielle d'ocytocine intranasale pour certains sous-groupes. [113] [421]

Donc, l'hétérogénéité de la comorbidité TSA-épilepsie est un défi majeur pour la recherche et la prise en charge clinique. L'identification de sous-groupes homogènes, basés sur des critères cliniques, biologiques et génétiques, est essentielle pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à cette comorbidité et développer des traitements plus personnalisés et efficaces. [113]

Les facteurs génétiques influençant l'hétérogénéité de la comorbidité TSA –épilepsie :

- L'hétérogénéité de la comorbidité TSA-épilepsie découle d'une interaction complexe entre des anomalies génétiques variées, des facteurs environnementaux, et des modifications épigénétiques. Cela mène à une large gamme de manifestations cliniques
- 1. Variété des Anomalies Génétiques**
 - Différents types d'anomalies géniques et chromosomiques peuvent être impliqués dans cette comorbidité, ce qui entraîne une diversité clinique. Par exemple :
 - **Anomalies chromosomiques** : Certaines personnes peuvent être affectées par des anomalies chromosomiques majeures, comme une trisomie ou une monosomie, entraînant des manifestations cliniques distinctes.
 - **Variations structurelles** : Les CNVs, telles que les délétions et les duplications, peuvent avoir des impacts variés selon leur localisation et les gènes affectés, ce qui contribue à des présentations cliniques différentes entre les individus.
- 2. Impact des Mutations Génétiques**
 - **Mutations dans des gènes clés** : Les mutations dans des gènes directement impliqués dans le développement cérébral ou la transmission synaptique peuvent entraîner différents types de manifestations cliniques. Par exemple, une mutation dans le gène MECP2 pourrait conduire à des symptômes d'autisme et des crises d'épilepsie, mais les manifestations cliniques peuvent varier considérablement entre patients.
 - **Gènes de risque associés** : Divers gènes ont été identifiés comme étant associés à un risque accru de TSA et d'épilepsie. La combinaison de ces gènes chez un patient peuvent créer des profils uniques d'interactions génétiques qui influent sur la sévérité et le type de symptômes observés.
- 3. Interaction entre Facteurs Génétiques et Environnementaux**
 - **Facteurs épigénétiques** : Les modifications épigénétiques peuvent influencer l'expression des gènes associés au TSA et à l'épilepsie, permettant de moduler la gravité des symptômes en fonction des interactions avec des facteurs environnementaux (exposition à des toxines, régime alimentaire, etc.).
 - **Effets environnementaux** : Des facteurs environnementaux peuvent exacerber ou atténuer les effets des anomalies génétiques, contribuant ainsi à l'hétérogénéité des cas observés dans la comorbidité.
- 4. Hétérogénéité Phénotypique**
 - Chaque individu présentant le TSA et l'épilepsie peut présenter un ensemble unique de symptômes, de déficits cognitifs et de comportements, qui reflètent non seulement la diversité des mutations génétiques mais aussi leur interactions :
 - **Diversité des sous-types** : Les sous-types de TSA et les types d'épilepsie (par exemple, épilepsie focale vs généralisée) peuvent se chevaucher de manière complexe, contribuant à des profils variés chez les individus.
 - **Prise en charge individualisée** : L'interaction entre ces diverses anomalies peut nécessiter des traitements personnalisés qui tiennent compte de l'intensité et des types de symptômes présents, soulignant l'importance d'une approche personnalisée dans le traitement de la comorbidité.

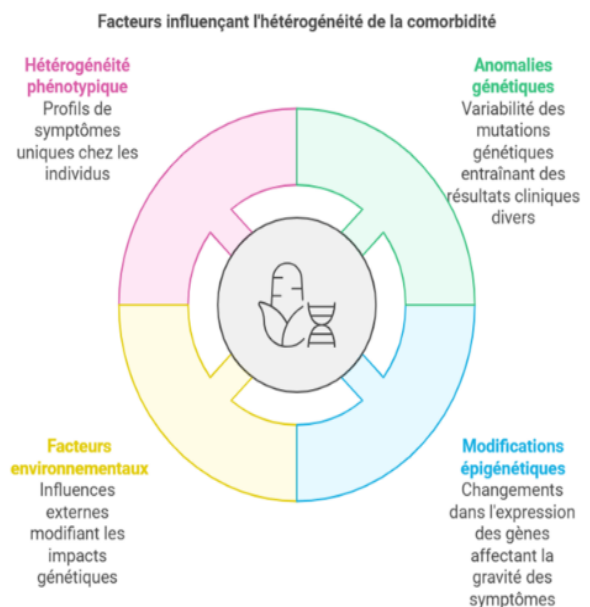


Figure 20. Les facteurs génétiques influençant l'hétérogénéité de la comorbidité TSA- épilepsie

C.2. Les Anomalies Neurobiologiques Liées à la Comorbidité TSA-Épilepsie

C.2.1. Dysrégulations Neurodéveloppementales

Les TSA et l'épilepsie partagent des anomalies fondamentales dans le développement cérébral, qui agissent comme des facteurs prédisposants à cette comorbidité. Ces dysfonctionnements incluent :

C.2.1.1. Altération de la Synaptogenèse :

La synaptogenèse, processus par lequel les neurones établissent des connexions synaptiques stables, est perturbée dans les deux conditions. Cette altération peut entraîner des circuits neuronaux dysfonctionnels, rendant les individus plus sensibles aux crises épileptiques tout en exacerbant les déficits sociaux et cognitifs associés aux TSA. Par exemple, des anomalies dans les gènes liés à la synaptogenèse, tels que *SYNGAP1* et *SHANK3*, sont fréquemment retrouvées dans les populations concernées [422].

Les mutations dans des gènes clés comme *SYNGAP1* et *SHANK3* interfèrent avec la formation et la stabilité des synapses, jouant un rôle crucial dans l'expression clinique de cette dualité pathologique. Cette anomalie synaptique peut être aggravée par des facteurs environnementaux précoces, tels que l'exposition prénatale aux toxines ou le stress maternel chronique [453] [454].

C.2.1.2. Déséquilibre Excitation/Inhibition (E/I) :

Un déséquilibre dans l'homéostasie excitation/inhibition est un trait commun aux TSA et à l'épilepsie. Ce déséquilibre se manifeste par une dominance de l'activité excitatoire sur l'inhibitrice dans certaines régions cérébrales critiques, telles que le cortex frontal et temporal. Une étude menée par Amiet *et al.* (2008) a montré que cet E/I perturbé est particulièrement marqué chez les personnes avec TSA associé à une déficience intellectuelle, un groupe à fort risque de développer une épilepsie [314].

C.2.1.3. Perturbation de la Migration Neuronale :

L'altération de la migration neuronale pendant le développement prénatal peut conduire à des anomalies structurelles cérébrales, comme des dysplasies corticales, augmentant ainsi le risque de crise épileptique. Ces perturbations interfèrent également avec les compétences sociales et langagières, déjà fragilisées dans le TSA [423].

Ces dysrégulations neurodéveloppementales expliquent pourquoi certains individus avec TSA sont plus vulnérables aux crises épileptiques, surtout lorsqu'ils présentent une déficience intellectuelle concomitante.

C.2.2. Perturbations des Réseaux Neuraux

Des études avancées d'imagerie cérébrale ont permis de mieux comprendre les anomalies structurelles et fonctionnelles sous-jacentes à la comorbidité TSA-épilepsie. L'IRM fonctionnelle (IRMf) et l'électroencéphalogramme (EEG) jouent un rôle clé dans cette exploration [424].

C.2.2.1. Surconnectivité Locale et Sous-Connectivité à Longue Distance :

L'IRMf a mis en lumière un schéma distinct de connectivité cérébrale chez les individus atteints de TSA et d'épilepsie. Une **surconnectivité locale** est observée dans les régions frontales et temporales, tandis qu'une **sous-connectivité à longue distance** affecte les communications inter-hémisphériques et cortico-subcorticales. Ces perturbations impactent directement les fonctions exécutives, la cognition sociale et la régulation émotionnelle, exacerbant les symptômes des deux pathologies [424].

C.2.2.2. Anomalies des Circuits Limbiques et Temporaux :

Les structures limbiques, impliquées dans la mémoire et les émotions, montrent souvent des anomalies dans cette comorbidité, les études révèlent que les anomalies des circuits limbiques et temporels dans la comorbidité entre le trouble du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie sont associées à des dysfonctionnements de la connectivité neuronale, des altérations de la transmission GABAergique, et des changements pathologiques dans des régions clés comme l'hippocampe, l'amygdale, et le cortex cingulaire, contribuant à des troubles cognitifs, comportementaux et psychiatriques [425].

C.2.2.3. Impact de l'Hyperexcitabilité Neuronale :

L'hyperexcitabilité neuronale, souvent mesurée via l'EEG, est un marqueur clé de cette comorbidité. Elle résulte de la perturbation des voies GABAergiques (inhibition) et glutamatergiques (excitation), créant un terrain propice aux crises épileptiques tout en exacerbant les comportements répétitifs et les déficits sociaux associés aux TSA [426].

Ces perturbations des réseaux neuronaux renforcent l'idée d'une base neurobiologique commune aux deux affections, offrant ainsi des pistes prometteuses pour le développement de traitements ciblés.

C.3. Hétérogénéité des TSA et biomarqueurs EEG : une approche personnalisée

L'électroencéphalogramme (EEG) offre des informations précieuses pour comprendre l'hétérogénéité clinique des Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) et guider les interventions thérapeutiques personnalisées

Les études suggèrent que l'EEG pourrait être un biomarqueur prometteur pour le trouble du spectre autistique (TSA), mais son efficacité est limitée par l'hétérogénéité clinique et la nécessité de prendre en compte les différences individuelles, telles que le sexe biologique, l'âge et les caractéristiques comportementales [426] [432][427] [429].

C.3.1. Défis et complexité de l'interprétation de l'EEG dans les TSA

- Anomalies EEG fréquentes mais non spécifiques : 30 à 40% des enfants autistes présentent des anomalies à l'EEG, souvent des décharges épileptiformes subcliniques, sans nécessairement entraîner de crises cliniques [426] [427].

- Distinction TSA et épilepsie : L'activité épileptiforme subclinique pourrait contribuer aux problèmes neurodéveloppementaux associés aux TSA, sans qu'il y ait une relation directe entre TSA et épilepsie pour tous les individus [426] [427].

C.3.2. Biomarqueurs EEG prometteurs pour le diagnostic et la classification

Malgré ces défis, l'analyse des signaux EEG révèle des biomarqueurs électrophysiologiques précieux pour distinguer les TSA et l'épilepsie, et pour comprendre l'hétérogénéité clinique des TSA : (Tableau 8) [426] [428]

C.3.2.1. Décharges épileptiformes intercritiques :

La présence de décharges épileptiformes intercritiques peut indiquer une susceptibilité à l'épilepsie dans les TSA, même en l'absence de crises cliniques.

Les études révèlent que les décharges épileptiformes intercritiques sont fréquentes chez les enfants atteints de troubles du spectre autistique (TSA) et peuvent être associées à une sévérité accumulée des symptômes autistiques, bien que leur impact direct sur les fonctions cognitives et comportementales reste incertain [427].

C.3.2.2. Modèles de connectivité EEG : Les modèles de connectivité EEG peuvent atteindre une grande précision pour distinguer les TSA des autres conditions neuropsychiatriques [430].

C.3.2.3. Analyse non linéaire : L'analyse non linéaire révèle des différences de complexité de l'activité cérébrale entre l'autisme et l'épilepsie [431] [428].

C.3.2.4. Puissance/cohérence des sous-bandes EEG : La puissance et la cohérence des différentes bandes de fréquence EEG peuvent aider à différencier les sous-groupes de TSA [432] [433].

C.3.2.5. Vers une approche personnalisée de la prise en charge des TSA

Ces biomarqueurs EEG offrent des perspectives prometteuses pour une approche plus personnalisée de la prise en charge des TSA :

- **Meilleur diagnostic différentiel :** Les biomarqueurs EEG peuvent aider à distinguer les TSA de l'épilepsie et d'autres conditions neurologiques ou psychiatriques [431] [433].

- **Identification de sous-groupes de TSA :** Les différents profils EEG pourraient permettre d'identifier des sous-groupes de TSA plus homogènes, avec des besoins spécifiques en termes de prise en charge [432].

- **Orientation des interventions thérapeutiques :** Les biomarqueurs EEG pourraient aider à orienter les interventions thérapeutiques les plus appropriées pour chaque individu [426].

Donc, l'EEG est un outil précieux pour comprendre l'hétérogénéité des TSA et pour développer une approche plus personnalisée de la prise en charge. Cependant, il est important de noter que les anomalies EEG ne sont pas toujours spécifiques aux TSA et doivent être interprétées en tenant compte du contexte clinique et des autres données disponibles.

Tableau T8 : Biomarqueurs électrique liés à la comorbidité TSA et épilepsie :

Catégorie	Anomalie	Détails	Caractéristiques TSA	Caractéristiques Épilepsie	Références
Marqueurs EEG	Décharges Épileptiformes Inter critiques	Activités électriques anormales en dehors des crises, souvent associées à l'hyperexcitabilité neuronale	Troubles de la communication sociale, comportements répétitifs	Crises focales et généralisées, résistantes	[427]
	Modèles de Connectivité EEG	Analyse des réseaux cérébraux à l'aide de techniques avancées (REST-HGCN, graphiques de visibilité pondérés)	Déficits sociaux, anxiété, troubles du langage	Crises focales et absences, prévalence accrue	[430]
	Analyse EEG Non Linéaire	Méthodes non linéaires (entropie multi-échelle, analyse de récurrence quantitative)	Retards de développement, troubles de la communication, comportements répétitifs	Crises focales et généralisées, souvent résistantes	[431]
	Puissance et des Cohérence des Sous-Bandes	Paramètres de puissance et de cohérence pour différencier les sous-groupes de TSA	Retards de développement, troubles de la communication, comportements répétitifs	Crises tonico-cloniques et absences, souvent sévères	[433]
Marqueurs de Potentiels Évoqués	Altérations des Réponses Sensorielles	Réponses anormales aux stimuli auditifs, visuels ou tactiles	Troubles de la communication sociale, comportements répétitifs	Crises focales et généralisées, résistantes	[434] [435]
	Délais de Latence Prolongés	Temps de réponse retardé des potentiels évoqués	Déficits cognitifs ou attentionnels	Crises focales et généralisées, souvent résistantes	[436] [437]
	Amplitudes Anormales des Potentiels	Réponses trop faibles ou trop fortes aux stimuli	Troubles de la communication sociale, régulation émotionnelle	Crises tonico-cloniques et absences, souvent sévères	[437]
Autres Anomalies	Patterns d'Hyperexcitabilité Neuronale	Augmentation de la synchronisation ou de l'amplitude des ondes cérébrales due à des anomalies génétiques et des dysfonctionnements synaptiques.	Troubles de la communication sociale, comportements répétitifs	Crises épileptiques, souvent résistantes	[438]
	Anomalies des Rythmes Cérébraux	Perturbations dans les ondes alpha, bêta, thêta ou delta	Troubles cognitifs ou comportementaux	Crises focales et généralisées, souvent résistantes	[439]

Cependant, malgré ces avancées prometteuses, le chevauchement des symptômes et des schémas EEG entre les TSA et l'épilepsie souligne la nécessité de poursuivre les recherches.

L'objectif est d'affiner les critères diagnostiques et d'améliorer les résultats cliniques, en particulier dans les cas de comorbidités complexes. Ces efforts pourraient ouvrir la voie à des approches diagnostiques et thérapeutiques plus personnalisées et efficaces, surtout la voie de la recherche de corrélat entre l'expression clinique de l'activité des pointes temporelles (TSA) dans l'épilepsie et les modèles EEG qu'est significative pour identifier les sous-groupes de TSA.

C.3.2.6. Modèles EEG, expression clinique et identification de sous-groupes dans les TSA

L'étude des modèles EEG, notamment en combinaison avec l'IRMf, offre des perspectives précieuses pour comprendre l'hétérogénéité clinique des Troubles du Spectre Autistique (TSA) et identifier des sous-groupes de patients [440].

C.3.2.6.1. Corrélations entre les modèles EEG et l'expression clinique

De nombreuses recherches ont révélé des liens étroits entre les anomalies détectées à l'électroencéphalogramme (EEG) et la sévérité des symptômes dans la comorbidité entre le Trouble du Spectre Autistique (TSA) et l'épilepsie.

Par exemple, les enfants TSA présentant un EEG anormal affichent souvent une gravité accrue par rapport à ceux dont les tracés sont normaux, ce qui suggère que ces altérations pourraient servir de biomarqueurs de l'intensité du trouble [(501].

En plus, une proportion notable d'enfants TSA non épileptiques montre également des anomalies EEG, comme des décharges infracliniques, renforçant leur potentiel comme indicateur précoce.

Cependant, malgré leur association avec des modifications neurophysiologiques telles qu'une puissance alpha affaiblie ou un déséquilibre excitation/inhibition (E/I), ces anomalies ne parviennent pas à elles seules à capturer toute la diversité comportementale du TSA, soulignant la complexité de cette hétérogénéité.

Ces altérations EEG se déclinent en plusieurs patterns distincts, chacun éclairant un aspect de la comorbidité :

✓ **Décharges épileptiformes interictales (IED) et IRMf** : Les études EEG-IRMf révèlent des corrélations entre les IED et des activations spécifiques dans des régions comme le cortex temporal, offrant des indices précieux pour localiser les dysfonctions dans les cas TSA-épilepsie [427].

✓ **Épilepsie bénigne de l'enfant avec pointes centro-temporales (BCECTS)** : L'épilepsie bénigne de l'enfant avec pointes centro-temporales (BCECTS), caractérisée par des schémas EEG ictaux distincts et des crises rolandiques, est une épilepsie focale idiopathique de l'enfance qui accroît le risque de troubles neurodéveloppementaux tels que le TSA et le TDAH.

L'utilisation de l'EEG haute densité (HD-EEG) affine la compréhension des comorbidités neurocognitives, mais la prédiction des trajectoires cliniques reste complexe en raison de la variabilité individuelle et de la persistance d'anomalies EEG infracliniques. Des études suggèrent que les enfants avec BCECTS et TSA présentent une fréquence plus élevée de pointes interictales bilatérales, ce qui pourrait refléter une susceptibilité accrue à la désorganisation neuronale, compliquant davantage le pronostic [441].

✓ **Décharges périodiques (DP) :** Leur détection signale des taux élevés de comorbidités et une mortalité accrue, suggérant un rôle pronostique pour identifier les cas à haut risque [442].

✓ **Rapport E/I dans la bande thêta :** Des ratios élevés dans cette bande, observés chez certains patients TSA sans anomalies visuelles marquées, sont liés à de meilleures performances cognitives et à des symptômes moins sévères, révélant une variabilité fonctionnelle intrigante [446].

✓ **Diversité des crises et sous-groupes :** Les enfants TSA-épilepsie présentent une mosaïque de crises (focales, absences) corrélées à des troubles de la réciprocité sociale, de la communication, ou à des retards développementaux, soulignant un lien entre activité EEG et sévérité clinique [443][447][448].

✓ **Les anomalies des ondes gamma (30-100 Hz) :**

À cette mosaïque s'ajoute l'impact des anomalies des ondes gamma (30-100 Hz), qui orchestrent la synchronisation neuronale et sous-tendent la cognition sociale. Dans la comorbidité TSA-épilepsie, ces oscillations, altérées par un déséquilibre E/I et une dysfonction des interneurons GABAergiques (ex. mutations *SCN1A*, *SHANK3*), se traduisent par une puissance réduite ou une désynchronisation, perturbant les réseaux fronto-temporaux essentiels à la communication sociale et à la théorie de l'esprit [502]. Cette désorganisation, amplifiée par les crises ou les décharges infracliniques, accentue l'hypersensibilité sensorielle et le repli social, des traits exacerbés dans cette population. [503]. Étayées par des modèles animaux et cliniques, ces observations mettent en lumière un mécanisme partagé où les ondes gamma, pont entre électrophysiologie et comportement, reflètent l'interaction complexe entre TSA et épilepsie [504].

C.3.2.6.2. Défis et perspectives

• **Variabilité des résultats cliniques :** Toutes les anomalies EEG ne se traduisent pas nécessairement par une détérioration clinique significative, ce qui souligne l'importance d'une approche individualisée dans l'évaluation et la prise en charge clinique [445].

• **Rôle d'autres facteurs :** Outre les modèles EEG, d'autres facteurs, tels que les prédispositions génétiques et les comorbidités, jouent un rôle crucial dans le pronostic global et la prise en charge de l'épilepsie [445].

• **Nécessité de recherches supplémentaires :** Le chevauchement des symptômes et des schémas EEG souligne la nécessité de recherches supplémentaires pour affiner les critères diagnostiques et améliorer les résultats cliniques, en particulier dans les cas de comorbidités complexes [445] [450].

L'étude des modèles EEG offre des outils précieux pour identifier les sous-groupes de TSA, classer les types de crises et comprendre leurs implications cliniques. Ces recherches ouvrent la voie à des approches diagnostiques et thérapeutiques plus personnalisées et efficaces pour les personnes atteintes de TSA et d'épilepsie [451].

C.4. Autres Mécanismes Biologiques Partagés

Outre les aspects neurodéveloppementaux et structuraux, plusieurs autres mécanismes biologiques partagés contribuent à cette association complexe.

C.4.1. Dysfonction Mitochondriale et Stress Oxydatif

- Une production accrue de radicaux libres et une altération de la respiration cellulaire mitochondriale compromettent la viabilité neuronale, rendant le cerveau plus vulnérable aux dommages oxydatifs.

- Ces anomalies interfèrent avec le développement cérébral normal et aggraver les symptômes autistiques et épileptiques [455] [456].

C.4.2. Neuroinflammation

- Une activation microgiale chronique et une élévation des cytokines pro-inflammatoires (ex. TNF- α , IL-1 β) perturbent le développement synaptique et augmentent la susceptibilité aux crises épileptiques.

- Ces processus inflammatoires peuvent également exacerber les déficits cognitifs et comportementaux associés au TSA [457] [458].

C.4.3. L'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE)

L'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE) joue un rôle significatif dans la comorbidité entre le Trouble du Spectre Autistique (TSA) et l'épilepsie en facilitant l'entrée de substances pro-inflammatoires et neurotoxiques dans le cerveau, ce qui aggrave l'inflammation et l'hyperexcitabilité neuronale. Cette perméabilité accrue, souvent liée à des dysfonctions immunitaires ou à une dysbiose intestinale, perturbe l'homéostasie cérébrale, contribuant au déséquilibre exciteur/inhibiteur et à l'épileptogénèse, tout en affectant le développement neuronal typique du TSA. Des études montrent que chez les modèles animaux et les patients épileptiques, une BHE défectueuse est associée à une augmentation des crises, tandis que chez les enfants avec TSA, des marqueurs de perméabilité (comme l'albumine dans le liquide céphalo-rachidien) sont élevés. Ces données soulignent l'importance de la BHE comme facteur commun dans cette comorbidité [463] [464].

C.4.4. Interaction Gène-Environnement

Des facteurs environnementaux, tels que les infections périnatales ou l'exposition aux polluants, modulent l'expression génétique via des mécanismes épigénétiques, ces interactions amplifient les effets délétères des mutations génétiques sous-jacentes, telles que celles de *SCN1A*, *SCN2A* ou *SHANK3*[459].

C.4.5. Le dysfonctionnement immunitaire

Le dysfonctionnement immunitaire joue un rôle clé dans la comorbidité entre le Trouble du Spectre Autistique (TSA) et l'épilepsie en favorisant une inflammation cérébrale qui perturbe l'équilibre exciteur/inhibiteur et augmente l'excitabilité neuronale, contribuant ainsi à l'épileptogénèse et aux anomalies neurodéveloppementales. Des études montrent que l'activation excessive de la microglie et la surproduction de cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-6, souvent déclenchées par des infections maternelles ou des troubles immunitaires concomitants (ex. allergies, auto-immunité), altèrent la plasticité synaptique et sensibilisent le cerveau aux crises. [460]. Ces mécanismes, soutenus par des preuves cliniques et expérimentales relient les comportements autistiques à la susceptibilité épileptique, faisant du système immunitaire un pont pathophysiologique essentiel entre ces deux conditions. [461]

C.4.6. Le microbiote intestinal :

Le microbiote intestinal joue un rôle émergent dans la comorbidité entre le Trouble du Spectre Autistique (TSA) et l'épilepsie en modulant l'axe intestin-cerveau via des mécanismes inflammatoires et métaboliques.

Une dysbiose intestinale, fréquente chez les personnes avec TSA, peut augmenter la perméabilité intestinale, favorisant la libération de métabolites pro-inflammatoires (comme les lipopolysaccharides) qui exacerbent l'inflammation cérébrale et l'hyperexcitabilité neuronale, prédisposant aux crises épileptiques.

Des études montrent que la modulation du microbiote, par exemple via des probiotiques, peut réduire la sévérité des crises et améliorer les comportements autistiques. Ces résultats suggèrent que le microbiote pourrait être une cible thérapeutique prometteuse pour cette comorbidité. [462]

Le tableau T9, illustre les liens complexes entre les altérations biologiques, les symptômes autistiques et les types de crises, offrant une vue d'ensemble claire et multidimensionnelle de cette comorbidité.

**TableauT9 : Mécanismes neurobiologiques partagés
entre le TSA et l'épilepsie et manifestations cliniques :**

Mécanisme	Catégorie	Mécanisme	Description	Impact sur le TSA	Références
Mécanismes Neurobiologiques	Dysfonctionnement Synaptique	Altérations structurelles et de transmission synaptique (ex: densité des récepteurs, libération de neurotransmetteurs)	Troubles de la communication sociale, comportements répétitifs, intérêts restreints	Crises épileptiques (souvent pharmaco-résistantes), anomalies de l'EEG	[422]
	Dysfonction GABAergique	Perturbation de l'équilibre excitation/inhibition (ex: déficit en interneurons GABAergiques)	Anxiété, troubles sensoriels, difficultés d'attention	crises généralisées tonico-cloniques)	[314] [453] [454]
	Anomalies de la Connectivité Cérébrale	Surconnectivité locale, sous-connectivité à longue distance (ex: défaut de pruning synaptique)	Difficultés avec la cognition sociale, la flexibilité mentale, la théorie de l'esprit	crises focales, propagation anormale de l'activité électrique	[424]
Mécanismes Développementaux	Migration Neuronale Anormale	Erreurs dans la migration neuronale durant le développement (ex: ectopies corticales)	Troubles du spectre autistique (ex: troubles de la communication, comportements répétitifs)	Crises focales a généralisation secondaire possible	[423]

	Perturbation des Couches Corticales	Anomalies de formation ou de maturation des couches corticales (ex: dysplasie corticale)	Déficits cognitifs, troubles du langage	Les crises focales	[465]
	Synaptogenèse Anormale	Altérations dans la formation des synapses durant le développement (ex: déséquilibre entre potentialisation à long terme et dépression à long terme)	Troubles du spectre autistique (ex: troubles de la communication, comportements répétitifs)	Les crises focales et tonico-cloniques généralisées semblent dominer dans cette population, en raison de la prévalence des anomalies structurelles	[466]
Mécanismes Inflammatoires	Neuroinflammation	Activation microgliale, production de cytokines pro-inflammatoires (ex: TNF-alpha, IL-1bêta)	Troubles du comportement, troubles cognitifs	Crise focales évoluant vers des crises tonico-clonique généralisées	[457] [458]
	Stress Oxydatif	Production accrue de radicaux libres, endommagement neuronal (ex: déséquilibre antioxydant)	Troubles du spectre autistique (ex: troubles de la communication, comportements répétitifs)	Crises épileptiques focales et généralisées, dommages neuronaux	[455] [456]
	Altération de la Barrière Hémato-Encéphalique	Augmentation de la perméabilité, pénétration d'agents pro-inflammatoires (ex: albumine sérique)	Troubles du spectre autistique (ex: troubles de la communication, comportements répétitifs)	Crise tonico-cloniques généralisées	[463] [464]
Autres Facteurs	Dysfonctionnement Immunitaire	Activation aberrante ou déséquilibre des cellules immunitaires (ex: lymphocytes T)	Troubles auto-immuns associés, inflammation	Crises tonico-cloniques et myocloniques, liées à une hyperexcitabilité globale.	[460] [461]
	Microbiote Intestinal et Inflammation	Influence de la composition du microbiote sur l'immunité et le développement cérébral (ex: dysbiose)	Troubles du spectre autistique (ex: troubles de la communication, comportements répétitifs)	Crises focales et infracliniques, reflétant une inflammation subtile et ciblée.	[459]

Donc, les anomalies neurodéveloppementales, telles que l'altération de la synaptogenèse, le déséquilibre excitation/inhibition et les perturbations de la migration neuronale, constituent des bases biologiques communes à la comorbidité TSA-épilepsie. Ces mécanismes, renforcés par des anomalies dans les réseaux neuronaux (sur-connectivité locale, sous-connectivité distale) et des facteurs biologiques supplémentaires (dysfonction

mitochondriale, inflammation), offrent des pistes prometteuses pour le développement de traitements ciblés et personnalisés

D. Implications Cliniques et Thérapeutiques de la Comorbidité TSA-Épilepsie

D.1. Implications Cliniques

La comorbidité entre les troubles du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie exerce une influence significative sur les aspects cliniques et évolutifs des deux affections. Cette association complexifie non seulement le diagnostic mais aussi l'évolution des symptômes autistiques et épileptiques, perturbant ainsi le fonctionnement neurologique et affectant globalement la qualité de vie des individus concernés. [467]

D.1.1. Impact sur les Domaines Cliniques Principaux

D.1.1.1. Communication Sociale et Interactions :

Les perturbations neurodéveloppementales (synaptogenèse altérée, déséquilibre E/I) affectent gravement les compétences sociales et linguistiques, notamment chez les enfants TSA épileptiques.

Les troubles de la communication chez les personnes atteintes de TSA et d'épilepsie se manifestent à plusieurs niveaux :

✓ **Langage verbal** : Les crises épileptiques peuvent entraîner des altérations aiguës post-ictales, caractérisées par une régression temporaire du langage, une augmentation du délai de réponse, une réduction du vocabulaire actif et des perturbations syntaxiques. À long terme, ces anomalies se traduisent par un appauvrissement progressif du langage, des difficultés accrues de compréhension et l'apparition d'écholalias pathologiques.

✓ **Communication non verbale** : Une diminution de l'expressivité faciale et gestuelle est observée, rendant difficile la reconnaissance des émotions chez autrui. L'imitation spontanée et les comportements communicatifs sont également affectés, ce qui limite les interactions sociales essentielles pour un vécu partagé [374] [378] [467] [468].

D.1.1.2. Comportements Restreints et Répétitifs

Les comportements typiques des TSA, tels que les stéréotypies et les intérêts restreints, sont exacerbés par l'activité épileptique :

• **Stéréotypies** : La fréquence et la complexité des mouvements répétitifs augmentent souvent après les crises ou durant les phases pré-ictales. Ces modifications quantitatives et qualitatives reflètent une anxiété accrue associée à l'épilepsie.

• **Intérêts restreints** : Les fixations obsessionnelles sur certains sujets sont renforcées, accompagnées d'une rigidité cognitive et d'une réduction de la flexibilité mentale. Cette intensification peut rendre plus difficiles les transitions entre activités, notamment dans des environnements scolaires ou sociaux variés [374] [378] [469] [470].

D.1.1.3. Cognition Sociale

La cognition sociale est profondément altérée chez les individus présentant cette comorbidité :

✓ **Théorie de l'esprit** : Une détérioration de la compréhension sociale et une réduction des capacités d'empathie sont souvent rapportées.

✓ **Attention conjointe** : Des perturbations dans cette compétence fondamentale limitent les initiations d'interaction et réduisent la capacité à maintenir l'attention pendant les échanges interpersonnels.

✓ **Suivi du regard** : Les anomalies dans ce domaine compliquent davantage les interactions sociales déjà fragilisées par le TSA [374] [378] [467].

D.1.1.4. Régulation Sensorielle et Émotionnelle

L'hypersensibilité sensorielle et les déficits émotionnels observés dans le TSA sont amplifiés par l'épilepsie. Le stress oxydatif et la neuroinflammation exacerbent l'hypersensibilité sensorielle et les troubles émotionnels, rendant les patients plus vulnérables aux stimuli déclencheurs.

✓ **Traitement sensoriel** : Les seuils sensoriels fluctuent, rendant les individus plus sensibles aux stimuli environnementaux. Cette hypersensibilité peut provoquer des surcharges sensorielles et aggraver l'anxiété. [467] [468]

✓ **Régulation émotionnelle** : Une labilité émotionnelle accrue est fréquemment observée, entraînant des épisodes d'agitation intense ou des crises comportementales imprévisibles. Le stress lié aux crises épileptiques contribue également à cet état de détresse. [374] [378] [470]

D.1.1.5. Fonctionnement Adaptatif

Les anomalies dans la migration neuronale et la connectivité cérébrale diminuent l'autonomie quotidienne et perturbent les relations familiales et sociale

Le fonctionnement adaptatif est compromis chez les patients TSA épileptiques, touchant à la fois leur autonomie quotidienne et leurs compétences sociales :

✓ **Autonomie quotidienne** : Une régression des acquis d'autonomie est fréquente, nécessitant une supervision accrue et des adaptations constantes dans les routines établies.

✓ **Compétences sociales** : L'isolement social est marqué, avec une réduction des interactions familiales et interpersonnelles. Les relations amicales et professionnelles deviennent plus difficiles à construire et à maintenir.

✓ **Cognition et apprentissages** : Une altération des fonctions exécutives (planification, organisation) et de la mémoire de travail est constatée, impactant négativement les performances scolaires et les activités cognitives. [5] [374] [378] [471]

D.1.1.6. Conséquences sur la Qualité de Vie

La comorbidité TSA-épilepsie a des répercussions majeures sur la qualité de vie des patients et de leurs familles :

• **Isolement social accru** : Les complications comportementales et cognitives favorisent un retrait social important, isolant davantage les individus.

• **Risque de mortalité** : Cette association est liée à un risque accru de syndrome de mort subite inexpliquée en épilepsie (SUDEP), notamment chez les enfants avec crises résistantes.

• **Blessures physiques** : Les chutes et accidents lors des crises épileptiques exposent les patients à des blessures potentiellement graves, générant une anxiété supplémentaire pour les familles et soignants. [5] [470] [471] [472].

D.1.2. Approches Diagnostiques

Le diagnostic de la comorbidité entre les troubles du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie est considérablement compliqué par la superposition des symptômes et l'hétérogénéité phénotypique, rendant nécessaire l'adoption d'approches sophistiquées et adaptées [33, 473].

Pour surmonter ces défis, l'ILAE (International League Against Epilepsy) recommande l'utilisation d'outils standardisés et spécifiques.

L'électroencéphalogramme (EEG) joue un rôle central en permettant de détecter des anomalies électriques subcliniques, même en l'absence de crises visibles, offrant ainsi une fenêtre sur l'activité cérébrale sous-jacente chez les enfants présentant cette dualité pathologique [474, 475].

L'imagerie cérébrale avancée, comme l'IRM, l'IRMf ou la TEP, est également cruciale pour identifier des biomarqueurs spécifiques, tels que des anomalies structurales dans le cortex temporal ou frontal, ou des déséquilibres neurochimiques [476].

Par ailleurs, l'ILAE propose des tests d'évaluation adaptés à cette comorbidité, tels que l'**ADOS-2 (Autism Diagnostic Observation Schedule)** combiné à des protocoles EEG spécifiques pour évaluer simultanément les déficits sociaux et comportementaux des TSA et les anomalies épileptiques, ainsi que des échelles comme l'**Epilepsy Behavior Severity Scale (EBSS)** pour analyser les interactions entre les symptômes. Ces outils, ajustés au contexte de la comorbidité, permettent une stratification des patients et une prise en charge plus ciblée, bien que leur application dans des contextes à ressources limitées, comme l'Algérie, reste un défi majeur [147].

D.1.3. Approche Multidimensionnelle :

Les études proposent qu'une approche multidimensionnelle intégrant des évaluations cliniques, des biomarqueurs génétiques, biochimiques et électrophysiologiques, ainsi que des stratégies thérapeutiques personnalisées, est cruciale pour la gestion efficace de la comorbidité entre le trouble du spectre de l'autisme (TSA) et l'épilepsie, tout en soulignant l'importance de la détection précoce et de la prise en charge des comorbidités psychiatriques et neurologiques associée [477] [478].

D.1.3.1. Le dépistage systématique de l'épilepsie chez les enfants avec TSA et inversement est crucial, notamment lors de retards de développement ou de crises subtiles [212] [213] [242] [244] [246] [479] [480].

Des marqueurs électrophysiologiques (ex. hyperexcitabilité corticale mesurée par EEG) et des profils atypiques de connectivité neuronale (IRMf) peuvent aider à identifier les signaux précoces de cette comorbidité [481] [482].

D.1.3.2. Repérage des Biomarqueurs

L'intégration de biomarqueurs multimodaux facilite une prise en charge personnalisée :

✓ **Marqueurs génétiques** : Mutations dans *SCN2A*, *SHANK3* ou autres gènes impliqués dans la synaptogenèse et l'excitabilité neuronale.

✓ **Marqueurs biochimiques** : Anomalies dans les neurotransmetteurs GABAergiques et glutamatergiques, ou désordres mitochondriaux.

✓ **Marqueurs électrophysiologiques** : Décharges épileptiformes EEG ou anomalies de connectivité corticale [483].

D.1.3.3. Intelligence Artificielle et Modèles Prédicatifs

L'utilisation de technologies avancées comme l'intelligence artificielle (IA) permet de modéliser les trajectoires évolutives individuelles :

✓ **Analyse de données massives** : Identifier des corrélations entre facteurs génétiques, environnementaux et cliniques.

✓ **Modèles prédictifs** : Estimer la probabilité d'apparition de l'épilepsie chez les enfants TSA, en intégrant des variables spécifiques (âge, sexe, présence de DI).

✓ **Amélioration du diagnostic** : Analyser les données EEG et utiliser des algorithmes pour reconnaître des signaux subtils indiquant une activité épileptique [28] [95] [96] [117] [214] [242] [372].

D.2. Implications Thérapeutiques

D.2.1. La place des méthodes thérapeutiques ciblées dans la gestion de la comorbidité entre TSA et l'épilepsie :

La thérapie ciblée occupe une place de plus en plus prépondérante dans la gestion des comorbidités entre les troubles du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie. Avec la reconnaissance croissante des interactions complexes entre ces deux pathologies, il est devenu essentiel d'adopter une approche thérapeutique qui tienne compte à la fois des symptômes autistiques et des manifestations épileptiques. [306]

D.2.2. L'approche personnalisée et amélioration de la qualité de vie :

Les traitements traditionnels, souvent basés sur des protocoles standardisés, ne suffisent pas toujours à répondre aux besoins spécifiques de chaque patient. La thérapie ciblée permet une personnalisation du traitement, fondée sur les caractéristiques individuelles, sociales et culturelles du concerné. Cela implique non seulement le choix approprié des médicaments antiépileptiques adaptés au profil neurologique du patient mais aussi l'intégration d'interventions comportementales ou psychologiques adaptées aux particularités liées aux TSA.

Cette approche holistique vise à réduire les crises épileptiques tout en atténuant les symptômes liés aux TSA, tels que l'anxiété et les difficultés sociales. En traitant simultanément ces deux aspects, il est possible d'améliorer significativement la qualité de vie globale du patient, facilitant son intégration sociale et scolaire [306] [484].

"Vers une Médecine de Précision pour l'Épilepsie dans le Spectre Autistique"

Pour adapter les stratégies de traitement de l'épilepsie aux personnes avec Troubles du Spectre Autistique (TSA), il est crucial de considérer l'interaction complexe entre l'épilepsie et les TSA, notamment l'évolution des caractéristiques des crises avec l'âge et l'efficacité variable des antiépileptiques (AED). Les comorbidités fréquentes, telles que problèmes de comportement, troubles psychiatriques et anomalies génétiques, nécessitent un plan de traitement global. Les stratégies thérapeutiques doivent être adaptées en fonction de l'âge, car la gravité des crises diminue avec l'âge, et certains AED montrent une efficacité variable en fonction de l'âge d'apparition des crises. Une approche de médecine de précision, intégrant les

facteurs génétiques et standardisant les mesures de résultats, est recommandée pour améliorer l'efficacité des traitements, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour établir les meilleures pratiques en raison de la base de preuves actuellement limitée. [228] [230] [486] [233] [234] [247] [485]

D.2.3. Approche thérapeutiques actuelles :

D.2.3.1. Principe : Thérapies combinées :

La combinaison de traitements médicamenteux avec des approches comportementales (ABA, thérapie du jeu) et le modèle de **Démarrage Précoce de Denver (ESDM)** optimisent le développement social et cognitif et semblent prometteuse pour gérer les deux conditions simultanément [124] [128]. Les interventions éducatives individualisées, incluant des programmes adaptés au milieu scolaire, sont cruciales pour limiter les impacts négatifs sur l'apprentissage [128] [129] [131].

Les interventions spécifiques sont représentées par les **interventions alimentaires** comme le régime A/MAD (Alimentation Méditerranéenne et Anti-Diabétique)¹⁵ et le régime cétogène se sont révélés particulièrement efficaces pour les personnes présentant une régression neurodéveloppementale, ce qui indique que les approches alimentaires peuvent jouer un rôle important dans la prise en charge de l'épilepsie dans cette population [486].

D.2.3.2. Stratégies thérapeutiques personnalisées

Les données récentes mettent en lumière l'importance croissante de stratégies thérapeutiques personnalisées pour la comorbidité TSA-épilepsie, intégrant la **pharmacogénétique**, des **interventions neuromodulatrices**, et des **approches psychoéducatives**. Cette approche sur mesure vise à répondre à l'hétérogénéité des profils cliniques et biologiques, en ciblant les mécanismes sous-jacents spécifiques tels que le déséquilibre excitateur/inhibiteur (E/I), les anomalies génétiques ou les déficits neurodéveloppementaux pour optimiser les résultats tout en minimisant les effets secondaires [487]. Ces stratégies combinées offrent une réponse adaptée aux besoins complexes de cette population.

D.2.3.2.1. Stimulation vagale ou stimulation cérébrale profonde pour atténuer l'hyperexcitabilité neuronale

✓ **La stimulation du nerf vague (VNS)** utilise un dispositif implanté pour délivrer des impulsions électriques régulières au nerf vague, modulant l'activité cortico-sous-corticale et réduisant l'hyperexcitabilité neuronale. Elle est particulièrement efficace dans les épilepsies réfractaires, réduisant la fréquence des crises de 30 à 50 % chez certains patients TSA-épilepsie [487]). Des effets secondaires comme une voix rauque ou une gêne cervicale sont rares et généralement bien tolérés.

✓ **La stimulation cérébrale profonde (DBS)**, plus invasive, cible des structures comme le noyau antérieur du thalamus ou le noyau centré-médian pour inhiber les circuits épileptogènes. Bien que moins étudiée dans le TSA, elle montre des promesses pour les cas graves, avec une réduction des crises et une amélioration potentielle des comportements

¹⁵ Les mécanismes par lesquels le régime A/MAD pourrait influencer positivement l'épilepsie et les TSA comprennent la modulation de l'inflammation cérébrale et l'amélioration de la neuroplasticité. Les acides gras oméga-3, par exemple, sont connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires et leur capacité à favoriser la croissance neuronale.

répétitifs. [488]). Ces techniques nécessitent une sélection rigoureuse des candidats via EEG et IRM pour identifier les zones cibles, soulignant l'importance d'une approche personnalisée.

D.2.3.2.2. Approches pharmacologiques innovantes (ex. inhibiteurs de mTOR, cannabinoïdes) pour corriger les anomalies génétiques et neurochimiques sous-jacentes

✓ Les **inhibiteurs de mTOR** (ex. everolimus, sirolimus) ciblent la voie mTOR, souvent hyperactive dans des syndromes associés au TSA et à l'épilepsie, comme la sclérose tubéreuse (TSC). Ils réduisent la prolifération cellulaire anormale et l'hyperexcitabilité, diminuant les crises de 40 % dans les essais cliniques tout en améliorant certains déficits cognitifs [489]). La pharmacogénétique guide leur utilisation en identifiant les patients porteurs de mutations spécifiques (ex. *TSC1*, *TSC2*).

✓ Les **cannabinoïdes**, notamment le cannabidiol (CBD), agissent sur les récepteurs endocannabinoïdes pour stabiliser l'activité neuronale et réduire l'inflammation. Le CBD est approuvé pour les épilepsies résistantes (ex. syndromes de Dravet, Lennox-Gastaut), avec une réduction des crises de 50 % et des bénéfices rapportés sur l'anxiété et les interactions sociales chez les patients TSA.[490] Ces approches nécessitent un suivi étroit pour ajuster les doses et éviter des interactions médicamenteuses, illustrant l'apport de la pharmacogénétique dans le choix des traitements [25] [498].

✓ Les thérapies ciblant les mutations spécifiques, comme celles développées pour le syndrome de Dravet (mutations du gène *SCN1A*), offrent une approche personnalisée prometteuse pour la comorbidité TSA-épilepsie. Des traitements comme la fenfluramine montrent des résultats encourageants en réduisant les crises et en améliorant les fonctions cognitives chez les modèles animaux. Cependant, le coût élevé et les défis d'accessibilité de ces thérapies limitent leur application. [25] [152]

D.2.3.2.3. Interventions psychoéducatives pour compenser les déficits sociaux et cognitifs induits par ces perturbations

✓ L'**Analyse Comportementale Appliquée (ABA)** utilise des techniques structurées pour renforcer les compétences sociales, communicatives et adaptatives, compensant les déficits induits par les crises et les anomalies cérébrales. Elle est particulièrement efficace chez les jeunes enfants TSA, améliorant les interactions sociales et réduisant les comportements répétitifs [124].

✓ Les **thérapies comportementales**, comme la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) adaptée ou le Modèle de Démarrage Précoce de Denver (ESDM), ciblent les troubles sensoriels et sociaux en intégrant jeu et apprentissage précoce. Une étude montre que l'ESDM améliore les scores de communication sociale chez les enfants TSA avec ou sans épilepsie. Ces interventions, combinées aux traitements médicaux, favorisent une prise en charge globale en atténuant les impacts développementaux des perturbations neurologiques [505].

D.2.3.3. Impact des Antiépileptiques sur les Symptômes Autistiques

Les traitements médicamenteux contre l'épilepsie peuvent avoir des effets variés sur les symptômes autistiques [484]

- Certains antiépileptiques, comme le valproate de sodium, réduisent les comportements problématiques (agressivité, impulsivité) tout en stabilisant l'activité neuronale [491] [492].

- D'autres médicaments, tels que la carbamazépine ou l'acide valproïque, peuvent exacerber certains traits autistiques, notamment l'anxiété ou les troubles de l'attention [492].

Un choix thérapeutique rigoureux, adapté au profil individuel, est donc essentiel. l'état actuel des recherches sur les nouveaux traitements antiépileptiques pour la comorbidité entre TSA et épilepsie, rapporte des avancées notables mais aussi des défis à relever en termes de recherche et de pratique clinique [229].

Malgré les défis de la recherche qui se fait sur des échantillons souvent limités et hétérogénéité des populations, pendant une durées de suivi variables et le manque d'études comparatives directes, les auteurs parlent de l'effet bénéfique de certains antiépileptiques de la dernière génération dans la gestion des comorbidités neurodéveloppementales, comportementales et psychiatriques et soulignent aussi qu'ils sont plus tolérer et affectent moins le comportement et les capacités cognitives de l'individu [484], mais changent d'efficacité avec l'âge[485] en se basant sur des critères d'évaluation[494] :

- Réduction de la fréquence des crises
- Impact sur les comportements autistiques
- Tolérance cognitive, qualité de vie, et effets sur le sommeil

Comme :

• **Lacosamide** : Efficace contre les crises focales avec bilatéralisation, avec une bonne tolérance cognitive et peu d'effets secondaires comportementaux [495].

• **Péampanel** : Réduit les crises généralisées tonico-cloniques et améliore les troubles du sommeil, bien qu'il faille surveiller son effet sur l'irritabilité [496].

• **Brivaracétam** : Favorable chez les enfants TSA, avec un impact minimal sur la cognition. [497]

• **Cannabidiol (CBD)** : Reconnu pour ses propriétés anticonvulsivantes dans les épilepsies résistantes, il présente également un potentiel bénéfique sur les comportements autistiques [498].

• **Fenfluramine** : Montrée efficace dans le syndrome de Dravet, elle améliore également la cognition sociale [499].

D.2.3.4. Défis Posés par les Antipsychotiques et les antiépileptiques

Certains antipsychotiques prescrits pour atténuer les comportements problématiques des TSA peuvent abaisser le seuil épileptogène, augmentant ainsi la fréquence des crises. Par exemple : l'Aripiprazole [500].

• Et certains antiépileptiques peuvent aggraver les troubles cognitifs ou comportementaux chez certains patients comme le **valproate de sodium**, bien qu'efficace contre les crises, peut aggraver les troubles cognitifs ou comportementaux chez certains patients [484].

• Par contre une molécule comme La **lamotrigine** normalise l'activité cérébrale et diminue les comportements hyperactifs, mais son efficacité varie selon le contexte génétique ou développemental [506].

Donc, il est crucial d'équilibrer les bénéfices et les risques des traitements, en ajustant les doses et en évaluant régulièrement leur tolérance. [484]

D.2.3.5. Facteurs Influençant l'Efficacité des Traitements**D.2.3.5.1. Âge et Type de Crises**

L'efficacité des traitements varie selon l'âge d'apparition des crises et leur type :

- Les antiépileptiques comme la **carbamazépine** ou l'**oxcarbazépine** sont plus efficaces lorsque les crises débutent tardivement.

- **Crises précoces ou résistantes** : En revanche, les crises débutantes précocement (ex. avant 3 ans) ou réfractaires aux médicaments, souvent associées à des syndromes graves (ex. syndrome de West, Lennox-Gastaut), nécessitent des approches alternatives.

- En revanche, des interventions chirurgicales ou des régimes alimentaires (ex. régime cétoène) sont privilégiés dans les cas de crises précoces ou résistantes, réduisant les crises de 50 % chez 60 % des patients TSA-épilepsie précoces, tout en offrant des bénéfices cognitifs potentiels. Ces choix dépendent donc de la maturité cérébrale et de la plasticité développementale à l'âge d'apparition [506].

D.2.3.5.2. Variabilité des Effets Secondaires

Les effets secondaires des traitements influencent directement leur tolérance et leur efficacité :

- Certaines molécules, comme le **valproate de sodium**, peuvent réduire l'agressivité mais entraîner des déficits cognitifs [484].

- D'autres, comme le **Brivaracétam**, montrent un impact minimal sur la cognition, les rendant mieux tolérés chez les enfants TSA [484].

D.2.3.6. Surveillance Continue

Une surveillance médicale régulière est indispensable pour ajuster les traitements et répondre à l'évolution dynamique de la comorbidité TSA-épilepsie, où les anomalies électriques et cliniques peuvent fluctuer :

- ✓ **EEG systématique** : L'EEG, réalisé de manière périodique (ex. tous les 6 mois ou après un changement clinique), détecte les anomalies subcliniques, comme les décharges épileptiformes interictales, qui affectent jusqu'à 60 % des enfants TSA sans crises visibles. Cette détection précoce permet d'anticiper les ajustements thérapeutiques avant l'apparition de crises manifestes, préservant ainsi le développement cognitif [501]

- ✓ **Réévaluation des protocoles** : L'efficacité des antiépileptiques peut diminuer avec le temps (pharmacorésistance) ou changer avec la maturation cérébrale. Une réévaluation régulière via des bilans cliniques, des tests neuropsychologiques (ex. WISC pour la cognition), et des retours familiaux ajuste les doses, remplace les molécules inefficaces (ex. passage de valproate à brivaracetam), ou intègre des approches complémentaires comme le régime cétoène. Par exemple, une étude montre que 30 % des patients TSA-épilepsie nécessitent une modification de traitement dans les 2 ans suivant le début, soulignant la nécessité de cette flexibilité [507].

D.2.3.7. La résistance aux antiépileptiques : Les mécanismes qui sous-tendent la résistance aux antiépileptiques (AED) chez les personnes atteintes de troubles du spectre autistique (TSA) et d'épilepsie sont multidimensionnels et font intervenir des facteurs

génétiques, pharmacocinétiques et neurobiologiques. La compréhension de ces mécanismes est cruciale pour développer des stratégies de traitement efficaces.

D.2.3.7.1. Mécanismes de résistance aux médicaments

- **Hypothèse des transporteurs multimédicaments** : L'augmentation de l'excrétion des antiépileptiques par les transporteurs réduit l'efficacité des médicaments [508].

- **Diminution de la sensibilité des récepteurs** : Des modifications de la sensibilité des récepteurs aux médicaments dans le cerveau peuvent entraîner une diminution des réponses aux AEDS [509].

- **Facteurs génétiques** : Les prédispositions génétiques, y compris les mutations affectant le métabolisme des médicaments, peuvent contribuer à la résistance [510].

- **Déséquilibres neurochimiques** : L'épilepsie résistante aux médicaments (DRE) est associée à des modifications neurochimiques qui exacerbent l'activité convulsive. [511]

D.2.3.7.2. Impact sur les patients

- **Comorbidités** : Les personnes atteintes de DRE (Drug-Resistant Epilepsy) présentent souvent des taux plus élevés de troubles psychiatriques, de déclin cognitif et un risque accru de mort subite inattendue due à l'épilepsie (SUDEP) [509].

- **Qualité de vie** : L'incapacité à contrôler les crises a un impact significatif sur l'intégration sociale et la qualité de vie globale [512].

En cas de résistance aux médicaments, des procédures chirurgicales telles que la résection temporale, ainsi que des options palliatives et des thérapies neuromodulatrices, sont envisagées. Des approches mini-invasives comme l'ablation au laser et la radiothérapie stéréotaxique offrent des alternatives prometteuses. Ces diverses stratégies soulignent l'importance d'explorer au-delà des traitements classiques pour améliorer la qualité de vie des patients [154].

D.2.3.8. Gestion des Comorbidités :

- ✓ Des traitements ciblés contre les troubles anxieux, du sommeil ou de l'attention doivent être intégrés dans le plan thérapeutique [225].

- ✓ Une coordination pluridisciplinaire entre neurologues, psychiatres, éducateurs et familles est nécessaire pour garantir une prise en charge globale [226].

D.2.3.9. Impact Psychosocial et Besoins Spécifiques

L'impact psychosocial de la comorbidité entre les troubles du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie est profondément marqué, imposant un fardeau significatif aux familles, qui exigent un accompagnement psychologique et éducatif pour surmonter les défis engendrés par cette association complexe. Des groupes de soutien, en offrant un espace d'écoute et de partage, ainsi que des ressources pédagogiques adaptées, peuvent jouer un rôle clé pour réduire l'anxiété, renforcer la résilience familiale et améliorer la qualité de vie des proches, dans un contexte où l'isolement et l'épuisement sont fréquents [190].

D.2.3.10. Transition à l'Âge Adulte : la transition vers l'âge adulte représente une étape cruciale pour les personnes avec TSA et épilepsie, où les besoins changent radicalement:

✓ **Formation aux compétences de vie** : Encourager l'apprentissage des compétences pratiques (gestion financière, cuisine, transport) pour favoriser l'autonomie.

✓ **Coaching en compétences sociales** : Renforcer les interactions sociales via des programmes adaptés aux environnements professionnels et communautaires.

✓ **Planification médicale** : Eduquer les jeunes adultes sur leur traitement médical pour leur permettre de prendre des décisions informées concernant leur santé [511].

D.2.3.11. Environnement Adapté :

Des adaptations scolaires et professionnelles, telles que l'intégration de professionnels spécialisés, sont nécessaires pour favoriser leur inclusion [512] [513].

E. Importance du diagnostic précoce et de la prise en charge personnalisée dans l'amélioration du pronostic de la comorbidité TSA et épilepsie

En identifiant précisément les anomalies génétiques et les phénotypes spécifiques, les cliniciens peuvent adapter les interventions thérapeutiques pour répondre aux besoins uniques de chaque patient, améliorant ainsi la gestion globale de cette comorbidité souvent complexe et multifactorielle.

Le rôle de la prévention et du diagnostic précoce est crucial dans cette perspective, car ils permettent une intervention rapide et ciblée, limitant l'aggravation des symptômes et optimisant les chances de développement.

Une prise en charge précoce des retards de développement, associée à un suivi régulier et à des stratégies thérapeutiques adaptées, contribue significativement à améliorer le pronostic des enfants atteints de TSA et d'épilepsie, favorisant ainsi une meilleure qualité de vie et un développement plus harmonieux [514] [515].

F. Lacunes dans la recherche mondiale et perspectives d'avenir sur les TSA et l'épilepsie

Malgré l'importante prévalence de l'épilepsie chez les personnes atteintes de Troubles du Spectre Autistique (TSA), des lacunes majeures persistent dans la recherche.

Il est urgent de réaliser des **études longitudinales** pour suivre les patients tout au long de leur vie et évaluer les interactions dynamiques entre les TSA et l'épilepsie.

L'identification des sous-groupes en fonction des comorbidités est également cruciale, en caractérisant les **phénotypes de patients TSA avec épilepsie** selon l'âge de début, le type de crises, la sévérité des TSA et la présence d'autres comorbidités.

Cependant, cette tâche est considérablement entravée par la **non-disponibilité d'outils de dépistage et d'évaluation** spécifiques pour ces sous-groupes, ainsi que par la **limitation des classifications actuelles** (CIM et DSM), qui **ne prennent pas en compte ces sous-groupes** dans leur cadre de référence.

De plus, la **découverte de biomarqueurs** (biologiques, électrophysiologiques et radiologiques) spécifiques est nécessaire pour faciliter le **diagnostic précoce et la prise en charge**.

Dans ce contexte, l'approche de **médecine de précision** pourrait offrir une voie prometteuse pour développer des traitements **personnalisés et ciblés**, mais elle nécessite un effort concerté pour surmonter ces obstacles méthodologiques et classificatoires.

Les **approches individualisées** sont essentielles, mais les besoins spécifiques des patients atteints des deux affections restent peu étudiés, en partie en raison de l'hétérogénéité des symptômes, de l'absence d'études comparatives, des défis liés au consentement et de la

faible adhésion des familles à la recherche, soulignant la nécessité de surmonter ces obstacles pour élaborer des plans de traitement efficaces [313].

Actuellement Les avancées technologiques, notamment l'intégration de l'intelligence artificielle (IA) dans l'analyse de données multi-omiques (génomiques, transcriptomiques, métabolomiques), s'imposent et offrent une opportunité unique pour prédire les trajectoires évolutives individuelles et ajuster les interventions en temps réel.

L'IA peut également optimiser le dépistage précoce via des outils comme l'EEG ambulatoire ou la réalité virtuelle, qui simulent des environnements contrôlés pour évaluer les compétences sociales et sensorielles. Ces innovations permettent de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et de proposer des solutions adaptées aux besoins spécifiques des patients [240] [241].

G. L'état actuelle de la recherche en Algérie :

En Algérie, les données sur les TSA, l'épilepsie et leur comorbidité sont actuellement limitées en raison d'un manque d'études à grande échelle (une étude locale 2017-2018) faite dans le service de pédopsychiatrie de l'EHS psychiatrique de Ain Abessa, sétif a noté que l'épilepsie est présente chez 14 enfants parmi 100 enfants présentant un trouble envahissant le développement) [38]. Il est donc impératif de lancer des études épidémiologiques nationales robustes afin de déterminer précisément la prévalence de cette comorbidité et d'identifier ses spécificités locales. Ces recherches sont essentielles pour orienter les politiques sanitaires, améliorer la prise en charge médicale et psychosociale des patients, et adapter les interventions aux besoins spécifiques de la population algérienne [35] [36].

En Algérie, la prise en charge de la comorbidité TSA-épilepsie est confrontée à des défis majeurs, en raison de lacunes importantes dans la recherche et l'accès aux soins. L'absence de données épidémiologiques fiables sur la prévalence, les facteurs de risque et les impacts locaux spécifiques constitue un obstacle majeur. Les chiffres actuels, souvent extrapolés de modèles internationaux, ne reflètent pas les réalités génétiques, environnementales et socioculturelles propres au contexte algérien [35]

Plusieurs facteurs contribuent à cette situation. Tout d'abord, le manque d'études nationales représentatives empêche de déterminer la prévalence exacte de cette association. De plus, l'accès limité aux diagnostics modernes, tels que l'EEG et l'IRM, retarde le diagnostic et la mise en œuvre d'interventions appropriées. L'absence de tests et d'échelles de diagnostic et d'évaluation des TSA et de l'épilepsie adaptés au contexte algérien constitue également une lacune importante [35] [37].

Le manque de ressources humaines qualifiées constitue un autre défi. Une formation spécifique des professionnels de santé est nécessaire pour répondre aux besoins complexes de cette population. Les disparités géographiques et socio-économiques aggravent ces difficultés, l'accès aux soins étant inéquitable, notamment dans les zones rurales et reculées [35].

La diversité culturelle de l'Algérie, avec ses spécificités ethniques, linguistiques et sociales, influence l'expression clinique des troubles ainsi que leur détection et leur prise en charge. Cette hétérogénéité nécessite une adaptation des outils diagnostiques et thérapeutiques aux spécificités de chaque communauté [516].

Donc, la prise en charge de la comorbidité TSA-épilepsie en Algérie est entravée par un manque de données, un accès limité aux diagnostics, des outils d'évaluation non adaptés, un manque de ressources humaines, des disparités géographiques et socio-économiques, ainsi qu'une diversité culturelle importante. Il est donc urgent de mener des études nationales représentatives, d'améliorer l'accès aux diagnostics, de former les professionnels de santé, d'adapter les outils d'évaluation et de tenir compte de la diversité culturelle pour améliorer la prise en charge de cette comorbidité en Algérie.

H. Résumé intégratif des évolutions historiques, des implications cliniques, scientifiques et sociétales de la comorbidité entre les troubles du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie, avec une attention particulière aux défis et perspectives dans un contexte global et algérien.

L'évolution historique des troubles du spectre autistique (TSA) et de l'épilepsie témoigne d'un changement paradigmatique majeur, marqué par une transition d'une approche stigmatisante vers une reconnaissance de la neurodiversité et des mécanismes biologiques sous-jacents. Cette transformation a permis le développement de méthodes diagnostiques et thérapeutiques plus personnalisées, intégrant désormais une vision systémique des troubles, allant au-delà des symptômes cardinaux pour englober les comorbidités, les étiologies génétiques ou immunologiques, et les retentissements psychosociaux.

✓ TSA : D'une singularité clinique à une problématique de santé publique

Initialement décrit par Leo Kanner comme un trouble affectif et communicationnel, le TSA est désormais conceptualisé comme un spectre neurodéveloppemental hétérogène, caractérisé par des déficits socio-communicatifs et des comportements répétitifs. L'augmentation mondiale de sa prévalence, y compris en Algérie, en fait un enjeu de santé publique aux coûts socio-économiques croissants. Le diagnostic repose aujourd'hui sur une évaluation multidimensionnelle (ADOS, ADI, CARS), alignée sur les critères du DSM-5/DSM-5-TR et de la CIM-11, intégrant des tests génétiques, des observations cliniques et des échelles d'évaluation fonctionnelle. La prise en charge combine des interventions comportementales (ABA), développementales (NDBI), des thérapies pharmacologiques ciblées, et un soutien familial adapté au contexte socioculturel.

✓ Épilepsie : Vers une médecine de précision

Redéfinie par l'ILAE (2017-2022) comme une pathologie hétérogène aux étiologies multiples (génétiques, structurales, immunes), l'épilepsie bénéficie des avancées en génomique et en immunothérapie. Les classifications récentes intègrent désormais les comorbidités (déficits cognitifs, troubles psychiatriques) et privilégient une approche étiologique pour guider les traitements (antiépileptiques de nouvelle génération, régimes céto-gènes, thérapies géniques). Malgré ces progrès, les formes pharmacorésistantes, particulièrement chez l'enfant, soulèvent des défis thérapeutiques et économiques, exacerbés dans des contextes à ressources limitées comme l'Algérie.

✓ Comorbidité TSA-épilepsie : Complexité clinique et défis de recherche

La comorbidité entre les troubles du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie, touchant jusqu'à 70,5 % des personnes atteintes de TSA, dont les TSA exacerbent la résistance aux antiépileptiques et l'épilepsie aggrave les difficultés comportementales et émotionnelles dans les TSA. Cette comorbidité se caractérise par des interactions complexes entre des facteurs génétiques (*SCN2A*, *SHANK3*), neurodéveloppementaux (dysfonctionnements synaptiques) et immunologiques. Cette association aggrave les déficits cognitifs et comportementaux, compromettant la qualité de vie et l'intégration sociale des patients, tout en alourdissant le fardeau familial (détresse psychologique, coûts socio-économiques) et les systèmes de santé. Les recommandations actuelles (ILAE, DSM-5-TR) insistent sur le dépistage systématique des comorbidités, intégrant un bilan neuropsychologique et une évaluation développementale. Les défis incluent des difficultés diagnostiques (stratification des sous-groupes), des interactions médicamenteuses (ex. : potentialisation des effets secondaires par le valproate) exigeant une pharmacovigilance accrue et des plans thérapeutiques individualisés et un manque d'outils adaptés aux contextes culturels. En Algérie, cette comorbidité est exacerbée par l'absence de données épidémiologiques, l'accès limité aux technologies médicales (EEG, IRM) et des barrières socioculturelles (stigmatisation). Une approche intégrative, alliant

médecine de précision, adaptation des protocoles aux réalités locales et sensibilisation communautaire, est essentielle pour transformer des systèmes de soins fragmentés en modèles équitables, centrés sur les droits des patients et l'efficacité thérapeutique.

✓ **Enjeux méthodologiques et perspectives technologiques**

Les lacunes de recherche persistent, notamment en raison de l'hétérogénéité phénotypique, du manque d'outils diagnostiques spécifiques et des limites des classifications nosologiques. Les biotechnologies et l'intelligence artificielle (IA) ouvrent des perspectives révolutionnaires : analyse prédictive de biomarqueurs (EEG quantitatif, imagerie multimodale), stratification génomique, et optimisation des protocoles thérapeutiques via l'apprentissage automatique. Néanmoins, leur application se heurte à des obstacles éthiques, méthodologiques et économiques, particulièrement dans les pays émergents.

✓ **Contexte Algérien, urgences et pistes d'action**

En Algérie, la prise en charge de cette comorbidité est entravée par :

- **Un déficit de données épidémiologiques** : Les estimations actuelles, extrapolées de modèles internationaux, ignorent les spécificités génétiques et environnementales locales.

- **Des disparités d'accès aux soins** : Surface vaste avec couverture sanitaire insuffisante, pénurie d'équipements (IRM, EEG) et de professionnels formés, notamment en zones rurales.

- **L'inadaptation des outils diagnostiques** et des méthodes d'intervention auprès des TSA : Absence de tests validés pour les populations arabophones et berbérophones, et d'adaptation des méthodes d'intervention des TSA au contexte socioculturel Algérien.

- **Des barrières socioculturelles** : Stigmatisation, méconnaissance des troubles, et réticences familiales face à la recherche. La diversité culturelle de l'Algérie, avec ses spécificités ethniques, linguistiques et sociales

- **La commercialisation des neuroleptiques de la dernière génération** : Est très limitée, et la mise sur le marché d'un seul nouveau médicament neuroleptique (lacosamide) , introduite très récemment en 2024, limite les options thérapeutiques et reflète un retard dans l'actualisation des protocoles pharmacologiques.

Pour y remédier Une approche intégrative, alliant médecine de précision, adaptation des protocoles aux réalités locales et sensibilisation communautaire, est essentielle pour transformer des systèmes de soins fragmentés en modèles équitables, centrés sur les droits des patients et l'efficacité thérapeutique.

Enfin, on peut dire que la comorbidité TSA-épilepsie incarne la nécessité d'une médecine intégrative, conciliant avancées scientifiques et considérations socioculturelles. Alors que les biotechnologies et l'IA redessinent les frontières du possible, leur potentiel ne pourra être actualisé qu'à travers une collaboration transnationale et une volonté politique affirmée. En Algérie, comme ailleurs, l'avenir réside dans l'harmonisation des pratiques cliniques aux réalités locales, la priorisation de la recherche translationnelle, et la reconnaissance des droits des patients à une prise en charge globale et digne.

Chapitre 2

Problématique

**Étude de la comorbidité : trouble du spectre autistique et épilepsie,
à propos d'une enquête prospective à l'EHS Ain Abessa, Sétif.**

1. Problématique Générale

1.1.Contexte et justification

En Algérie, les troubles neurodéveloppementaux, y compris le trouble du spectre autistique (TSA), commencent à bénéficier d'une reconnaissance accrue, notamment grâce à l'implication croissante des institutions médicales, des associations de patients et des chercheurs. Cependant, les données épidémiologiques spécifiques au pays, notamment sur la prévalence et les caractéristiques des cooccurrences TSA/épilepsie, restent limitées. Cela représente un obstacle majeur pour la planification des soins.

Bien que les avancées scientifiques aient permis de mieux comprendre les mécanismes des TSA et de l'épilepsie, les interactions entre ces deux conditions restent mal définies, particulièrement dans les pays à revenus intermédiaires comme l'Algérie. Les recherches internationales mettent en évidence des facteurs génétiques partagés (comme des mutations sur les gènes SCN1A ou SYNGAP1), des anomalies cérébrales structurales communes et des dysfonctionnements neuronaux. Toutefois, ces données ne sont pas systématiquement extrapolables au contexte local en raison de la diversité génétique, des facteurs environnementaux (exposition périnatale, infections) et des différences socio-culturelles.

En Algérie, le dépistage précoce des troubles du spectre autistique (TSA) et de l'épilepsie reste confronté à des défis multidimensionnels. L'insuffisance des ressources diagnostiques (accès limité à l'IRM, à l'EEG ou aux tests génétiques), la stigmatisation sociale persistante envers ces troubles, et l'absence de données épidémiologiques nationales fiables sur leur prévalence et leur cooccurrence entravent l'identification rapide des cas. Ces lacunes sont exacerbées par le manque de documentation sur les caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe, milieu rural/urbain, niveau d'éducation des parents, statut socio-économique) et les facteurs de risque spécifiques (antécédents familiaux, complications périnatales, anomalies métaboliques) associés à cette comorbidité. Sans ces informations, les professionnels de santé peinent à cibler les populations vulnérables et à adapter les interventions aux réalités génétiques, environnementales et culturelles locales. La prise en charge est également compromise par des disparités géographiques d'accès aux soins (pénurie d'équipements et de médicaments spécifiques et de personnel qualifié en zones rurales), l'inadaptation des outils diagnostiques aux contextes linguistiques (arabophone, berbérophone), et des barrières socioculturelles (méconnaissance des troubles, réticences familiales face au diagnostic et à la recherche). Pour surmonter ces obstacles, une stratégie contextuelle s'impose : renforcer les registres nationaux pour générer des données locales, former des équipes pluridisciplinaires, développer des algorithmes diagnostiques adaptés aux spécificités algériennes, et mener des campagnes de sensibilisation pour réduire la stigmatisation et favoriser l'adhésion communautaire.

1.2. Importance de l'étude : Un impératif scientifique et éthique pour une médecine équitable

La comorbidité entre les troubles du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie constitue un enjeu clinique et sociétal critique en Algérie, où son impact dévastateur sur les patients et leurs familles demeure sous-étudié. Cette recherche revêt une urgence scientifique et éthique, visant à combler un déficit majeur de données épidémiologiques et cliniques, indispensable pour optimiser des systèmes de soins fragmentés. Une cartographie précise de sa prévalence, intégrant les disparités régionales, socio-économiques et culturelles, permettra d'identifier des facteurs de risque endogènes (génétiques, périnataux) et exogènes (accès aux soins, stigmatisation), tout en caractérisant les phénotypes cliniques (types de crises, profils

développementaux, réponse aux traitements). Les résultats faciliteront l'adaptation des outils diagnostiques (ADOS, critères ILAE) aux spécificités linguistiques et culturelles algériennes, ainsi que la personnalisation des interventions thérapeutiques et l'allocation rationnelle des ressources (équipements, professionnels formés). Sur le plan sociétal, cette étude documentera l'impact multidimensionnel de la comorbidité, exclusion scolaire, fardeau familial, appauvrissement pour légitimer des politiques inclusives (sensibilisation, intégration socio-professionnelle). Elle enrichira également la littérature internationale en décryptant l'interaction gène-environnement-culture, tout en réévaluant les classifications nosologiques (DSM-5, CIM-11) à l'aune de réalités cliniques négligées. L'inaction exposerait l'Algérie à un double risque systémique : médical (traitements inadaptés, résistances thérapeutiques) et social (perte de capital humain). Au-delà d'un impératif académique, Cette étude incarne un engagement triadique, scientifique, humaniste et politique pour bâtir une médecine équitable, fondée sur des preuves et respectueuse des droits des populations marginalisées. Elle pose les bases d'un système de santé réactif, où innovations thérapeutiques et justice sociale convergent pour répondre aux besoins criants d'une réalité algérienne encore méconnue. **L'heure n'est plus au doute, mais à l'action éclairée** : sans une cartographie précise de cette comorbidité à l'échelle nationale, toute avancée thérapeutique ou optimisation des parcours de soins restera lettre morte. Bien plus qu'un impératif scientifique, cette recherche représente un devoir éthique envers des patients et familles historiquement invisibilisés, dont les souffrances exigent des réponses ancrées dans leur vécu. En posant la première pierre d'une cartographie rigoureuse de la comorbidité TSA-épilepsie, cette étude novatrice ouvre la voie à une refonte des pratiques cliniques et politiques, où précision diagnostique et équité sociale deviendront les piliers d'une médecine algérienne enfin inclusive

2. Questions de recherche :

1. Chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans diagnostiqués avec un trouble du spectre autistique (TSA) suivis à l'EHS Ain Abessa (**P**), quelle est la prévalence de la comorbidité épileptique (**I**) comparée à ceux sans épilepsie (**C**) sur une période de 12 mois (**T**) dans le cadre d'une étude observationnelle transversale (**S**), et quels sont les facteurs associés à cette comorbidité (**O**) ?

2. Chez les enfants et adolescents diagnostiqués avec un trouble du spectre autistique (TSA) suivis à l'EHS Ain Abessa (**P**), quels sont les facteurs socio-démographiques (âge, sexe, milieu urbain/rural, niveau socio-économique) associés à la présence d'une comorbidité épileptique (**I**) comparée à son absence (**C**) sur une période de 12 mois (**T**) dans le cadre d'une étude observationnelle transversale (**S**), et comment influencent-ils la prévalence et les caractéristiques de cette comorbidité (**O**) ?

3. Chez les enfants et adolescents diagnostiqués avec un trouble du spectre autistique (TSA) suivis à l'EHS Ain Abessa (**P**), quelles sont les caractéristiques cliniques (type d'épilepsie, gravité des symptômes du TSA, troubles comorbides) associées à la présence d'une comorbidité épileptique (**I**) comparée à son absence (**C**) sur une période de 12 mois (**T**) dans le cadre d'une étude observationnelle transversale (**S**), et comment ces caractéristiques influencent-elles la trajectoire clinique et thérapeutique (**O**) ?

4. Chez les enfants et adolescents diagnostiqués avec un trouble du spectre autistique (TSA) suivis à l'EHS Ain Abessa (**P**), quel est l'impact de la comorbidité épileptique (**I**) comparée à son absence (**C**) sur une période de 12 mois (**T**) dans le cadre d'une étude observationnelle transversale (**S**) sur la qualité de vie, le fonctionnement adaptatif et l'intégration sociale (**O**) ?

5. Chez les enfants et adolescents diagnostiqués avec un trouble du spectre autistique (TSA) suivis à l'EHS Ain Abessa (**P**), quels sont les défis spécifiques au diagnostic et à la

prise en charge de la comorbidité épileptique (**I**) comparée à son absence (**C**) sur une période de 12 mois (**T**) dans le cadre d'une étude observationnelle transversale (**S**), et comment ces défis influencent-ils l'accès aux soins et les résultats cliniques (**O**) dans le contexte algérien?¹⁶

3. Objectifs de recherche :

Les objectifs de cette étude ont été formulés selon le cadre **SMART**¹⁷ pour assurer leur clarté, leur faisabilité et leur pertinence méthodologique.

3.1. Objectif principal :

- Déterminer la prévalence de la comorbidité TSA-épilepsie chez les enfants de 2 à 17 ans et 11 mois à l'EHS Ain Abessa sur 12 mois.

3.2. Objectifs secondaires :

- Identifier les corrélations socio-démographiques avec la comorbidité.
- Analyser les caractéristiques cliniques associées.
- Caractériser l'épilepsie chez les enfants avec TSA.
- Évaluer l'impact sur la qualité de vie et le fonctionnement adaptatif.
- Proposer des recommandations pour améliorer le diagnostic et la prise en charge dans le contexte Algérien.

4. Les hypothèses de l'étude :

H1 : Dans une population d'enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans diagnostiqués avec un Trouble du Spectre Autistique (TSA) suivis à l'EHS Ain Abessa (sétif, Algérie), on s'attend à observer une prévalence de la comorbidité épileptique significativement plus élevée par rapport aux données de référence de la population générale d'enfants et adolescents sans TSA.

¹⁶ Le modèle **PICOTS** est une extension du cadre **PICO** (Population, Intervention, Comparaison, Résultat), utilisé en recherche clinique pour structurer des questions de recherche claires et méthodologiquement rigoureuses. Il ajoute deux dimensions supplémentaires : **T (Time)**, qui spécifie la durée de l'étude ou le suivi, et **S (Study design)**, qui précise le type d'étude (ex. essai randomisé, étude observationnelle). Ce modèle est particulièrement utile pour guider la conception des études, améliorer la validité des résultats et faciliter les comparaisons entre recherches. Selon le *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins et al., 2022), le cadre PICOTS permet de formuler des questions de recherche complètes et précises, en tenant compte à la fois du contexte temporel et du design de l'étude, ce qui en fait un outil essentiel en médecine factuelle.

Référence :

Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2022). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Version 6.3). Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook>

¹⁷ Le cadre **SMART** est un outil méthodologique largement utilisé pour formuler des objectifs de manière **Spécifique, Mesurable, Atteignable, Réaliste et Temporellement définie**. Selon Locke et Latham (2002), ce cadre permet de définir des objectifs clairs et structurés, favorisant ainsi la réussite des projets en garantissant que les cibles sont bien définies, quantifiables, réalisables dans les limites des ressources disponibles, adaptées au contexte, et limitées dans le temps. Dans cette étude, les objectifs ont été formulés selon le cadre SMART pour assurer leur précision et leur faisabilité : chaque objectif est **spécifique** (centré sur des aspects précis de la comorbidité TSA-épilepsie), **mesurable** (basé sur des indicateurs quantifiables et des méthodes statistiques appropriées), **atteignable** (réalisable avec les ressources disponibles), **réaliste** (adapté au contexte algérien et aligné sur les meilleures pratiques internationales), et **temporellement défini** (limité à une période de 12 mois). Cette approche renforce la rigueur méthodologique de l'étude et maximise l'impact des résultats obtenus.

Référence :

Locke, E. A., & Latham, G. P. (2002). Building a practically useful theory of goal setting and task motivation: A 35-year odyssey. *American Psychologist*, 57(9), 705–717. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.57.9.705>

• **Justification Théorique** : Cette hypothèse s'appuie sur les modèles neurodéveloppementaux partagés entre le TSA et l'épilepsie, ainsi que sur les études épidémiologiques antérieures signalant une comorbidité élevée.

H2 : Une analyse de corrélation exploratoire permettra de confirmer que la présence d'une comorbidité épileptique sera associée à un profil spécifique de variables cliniques, socio-démographiques et développementales. Plus précisément, nous prévoyons que cette comorbidité sera liée à un phénotype.

• **Justification méthodologique** :

L'utilisation d'une analyse multivariée, permettra de déterminer l'importance relative de chaque facteur associé à la comorbidité épileptique.

H3 : Les facteurs socio-démographiques tels que le statut socio-économique défavorisé et la résidence en zone rurale seront associés à une augmentation significative du risque de comorbidité épileptique, sélectivement de l'accès aux soins de santé spécialisés.

• **Justification Contextuelle** : Cette hypothèse prend en compte les inégalités de santé systémiques dans les contextes de ressources limitées, où l'accès inégal aux soins de santé peut exacerber les vulnérabilités préexistantes.

H4 : L'étude révélera des différences significatives dans la qualité de vie), le fonctionnement adaptatif et l'intégration sociale entre les enfants et adolescents avec TSA ayant une comorbidité épileptique et ceux sans, avec des scores plus faibles dans le premier groupe.

• **Justification Théorique** : Cette hypothèse repose sur le modèle de handicap et de participation de l'OMS, met en évidence l'impact des comorbidités sur la participation sociale et la qualité de vie.

• **H5 : Les défis majeurs dans la prise en charge de la comorbidité épileptique chez les enfants et adolescents avec TSA en Algérie seront identifiés.**

• **Justification Contextuelle** : Cette hypothèse prend en compte les spécificités du système de santé algérien et les défis sociétaux.

Après une décennie passée au sein du service de pédopsychiatrie d'Elmadher à Batna, en Algérie, j'ai été témoin des défis sans précédent auxquels sont confrontés les enfants atteints de Troubles du Spectre Autistique (TSA), notamment l'apparition de l'épilepsie. Une observation récurrente m'a particulièrement marqué : les enfants autistes développent souvent des crises épileptiques à mesure qu'ils grandissent, ce qui peut radicalement altérer leur trajectoire de développement et exacerber leurs difficultés. Les implications de cette comorbidité sont profondes, touchant leur qualité de vie, leur intégration sociale, et leur capacité à bénéficier pleinement des interventions éducatives et thérapeutiques. Par ailleurs, les défis économiques liés à cette problématique sont considérables. Les coûts associés au traitement des enfants souffrant à la fois de TSA et d'épilepsie peuvent être prohibitifs, englobant des dépenses élevées pour les soins médicaux spécialisés, les médicaments antiépileptiques, et les thérapies comportementales, sans oublier les frais supplémentaires pour un soutien éducatif adapté. Dans un contexte de ressources financières limitées, ces charges peuvent devenir insurmontables, affectant non seulement le bien-être économique des familles, mais également leur santé mentale.

L'impact de cette comorbidité ne se limite pas aux enfants concernés ; il s'étend à l'ensemble de la famille. Les parents, souvent confrontés à un stress chronique, peuvent développer des troubles anxieux ou dépressifs, tandis que la fratrie peut ressentir un sentiment de négligence ou de responsabilité accrue. La dynamique familiale elle-même est souvent bouleversée, avec des répercussions sur les relations conjugales et la cohésion familiale. Ces aspects psychosociaux, bien que moins visibles, sont tout aussi critiques et méritent une attention particulière dans notre étude.

Aujourd'hui, la réalisation de cette étude représente l'aboutissement d'un engagement professionnel et personnel de longue date. En nous concentrant sur la comorbidité TSA et

épilepsie chez les enfants suivis au service de pédopsychiatrie de l'Établissement Hospitalier Spécialisé (E.H.S) d'Ain Abessa, nous adoptons une méthodologie transversale rigoureuse, combinant questionnaires standardisés, entretiens approfondis et examen détaillé des dossiers médicaux. Cette approche nous permettra d'évaluer la prévalence de cette comorbidité sur une période de 12 mois (2023), d'analyser ses impacts sur la qualité de vie et l'intégration sociale des enfants, ainsi que sur la santé psychique et le bien-être des parents, de la fratrie et de la dynamique familiale dans son ensemble. Nous examinerons également l'efficacité des interventions en place.

Par conséquent, les résultats de cette recherche revêtent une importance cruciale. Non seulement ils contribueront à une meilleure compréhension de cette dynamique complexe, mais ils fourniront également des données essentielles pour informer les professionnels de santé et les décideurs politiques. En identifiant les facteurs de risque, les caractéristiques cliniques et les défis spécifiques au contexte algérien, cette étude ouvrira la voie à des recommandations pratiques pour un diagnostic précoce et une prise en charge intégrée. De plus, elle posera les bases pour des recherches futures visant à explorer les mécanismes sous-jacents de cette comorbidité, tout en offrant un espoir renouvelé aux familles et aux jeunes patients concernés. Une étude de prévalence nationale s'avère donc indispensable pour établir un référentiel local, identifier les facteurs de risque spécifiques (génétiques et environnementaux), optimiser les stratégies de prévention, et guider les investissements sanitaires. Cette initiative constitue le socle pour décroquer la prise en charge, favoriser la recherche translationnelle, et lutter contre le handicap invisible, ouvrant la voie à une médecine équitable et alignée sur les besoins de la population algérienne.

En somme, cette étude dépasse le simple comblement d'un vide scientifique ; elle constitue une étape concrète vers l'amélioration significative des soins et de la qualité de vie des enfants algériens atteints de Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) et d'épilepsie. Elle vise à renforcer la capacité du système de santé à répondre aux besoins complexes et spécifiques de ces enfants, tout en offrant un soutien global aux familles, en considérant l'impact psychosocial de cette comorbidité et en proposant des interventions holistiques qui englobent le bien-être de chaque membre de la famille.

Si ce problème persiste sans solution, les conséquences seraient sévères : exacerbation des symptômes et dégradation de la qualité de vie pour les enfants, stress chronique et difficultés économiques accrues pour les familles, allocation inefficace des ressources et augmentation des coûts pour le système de santé, ainsi qu'une limitation du potentiel des enfants et la perpétuation des stigmates au sein de la société.

Par conséquent, cette étude revêt une importance capitale, non seulement pour approfondir la compréhension scientifique de la comorbidité TSA-épilepsie dans le contexte algérien, mais aussi pour prévenir les conséquences négatives et promouvoir des soins intégrés. Au-delà, elle contribue significativement à l'enrichissement des connaissances mondiales sur cette comorbidité, renforçant ainsi le corpus de recherche international et ouvrant de nouvelles perspectives pour des pratiques de soins améliorées, une meilleure inclusion sociale et une allocation plus efficace des ressources sanitaires mondiales, tout en favorisant une coopération interdisciplinaire et transnationale pour relever les défis liés à la santé mentale et neurologique à l'échelle planétaire.

Étude de la comorbidité : trouble du spectre autistique et épilepsie, à propos d'une enquête prospective à l'EHS Ain Abessa, Sétif.

II. Méthode

1. Conception de l'Étude

1.1. Type d'étude :

L'étude est descriptive, observationnelle transversale et prospective choisie pour déterminer la prévalence de la comorbidité entre les Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) et l'épilepsie. Les données sont collectées de manière transversale lors d'une consultation spécifiquement dédiée à l'étude, tandis que le recrutement de nouveaux patients se poursuit de façon prospective tout au long de l'année d'étude. Cette approche a été choisie en tenant compte de la nature ambulatoire du service, qui n'assure que des consultations sans admission. Elle s'appuie sur le modèle PICOTS pour structurer la question de recherche et guider la méthodologie :

- **P (Population)** : Enfants âgés de 2 à 17 ans diagnostiqués avec un TSA suivi au service de pédopsychiatrie de l'EHS Ain Abessa.
- **I (Intervention/Exposition)** : Présence d'une comorbidité épileptique.
- **C (Comparaison)** : Enfants avec TSA sans épilepsie.
- **O (Outcome/Résultat)** : Prévalence de la comorbidité, caractéristiques cliniques et impact sur la qualité de vie.
- **T (Time)** : Période d'étude de 12 mois (2023).
- **S (Study design)** : Étude observationnelle transversale.

✚ Justification :

L'étude adopte un design **descriptif, observationnel, transversal et prospectif**, choisi pour sa pertinence dans l'évaluation de la **prévalence de la comorbidité entre le trouble du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie** à un moment donné, « On va calculer la proportion d'enfants avec TSA qui présentent également de l'épilepsie parmi tous les enfants TSA examinés durant la période d'étude. Nous n'avons pas spécifiquement suivi l'apparition de nouveaux cas d'épilepsie chez des enfants TSA initialement sans épilepsie » ainsi que pour l'identification des caractéristiques cliniques et socio-démographiques associées. Ce type d'étude offre une « photographie » instantanée de la situation clinique, permettant une estimation rapide et efficace de la prévalence tout en fournissant des données utiles pour la planification des interventions et la mise en place de stratégies thérapeutiques ciblées. Bien que le design transversal présente certaines limitations, telles que la possible non-généralisation des résultats en raison des spécificités socio-économiques et culturelles de la population étudiée, ou les biais de rappel liés à l'utilisation des dossiers médicaux, ces limites sont atténuées par un recensement exhaustif des participants et des évaluations cliniques standardisées. De plus, ce design est particulièrement adapté aux objectifs de l'étude, qui visent à estimer la prévalence de la comorbidité, identifier les facteurs associés et fournir des données de référence pour des recherches futures plus approfondies. Ainsi, malgré ses contraintes, le design transversal reste une approche méthodologique robuste et pertinente pour répondre aux objectifs de cette étude, tout en servant de base pour des investigations ultérieures sur les mécanismes sous-jacents et les trajectoires évolutives de cette comorbidité.

1.2. Population

1.2.1. Description

La population étudiée comprend les enfants âgés de 2 à 17 ans et 11 mois suivis pour TSA dans le service de pédopsychiatrie de l'EHS Ain Abessa. Cette population a été choisie pour refléter la diversité des profils cliniques et socio-démographiques dans le contexte algérien.

1.2.2. Méthode d'Échantillonnage

Un recensement de l'ensemble des enfants éligibles suivis pendant la période de l'étude (12 mois) est effectué. Cette méthode de recensement assure une représentativité complète de la population cible, minimisant ainsi les biais de sélection. Bien que cette approche puisse être

plus coûteuse en termes de ressources humaines, elle garantit une exhaustivité dans la collecte des données.

1.2.3. Taille de l'échantillon :

Un nombre total de 129 enfants âgés de 2 à 17 ans et 11 mois est examiné, dont 71 enfants présentent un TSA et 58 enfants présentent un TSA plus épilepsie. Cette répartition permet une analyse comparative robuste entre les deux groupes.

1.2.4. Définitions :

1.2.4.1. Définition des Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) dans l'étude selon le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, 5ème Édition (DSM-5) :

Les Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) sont un groupe de troubles neurodéveloppementaux caractérisés par des déficits persistants dans la communication sociale et les interactions sociales, ainsi que par des modèles restrictifs et répétitifs de comportement, d'intérêts ou d'activités, dont les critères diagnostic et le niveau de sévérité des troubles sont mentionnés dans l'annexe (tableau n) : **Critères Diagnostiques des TSA selon le DSM-5 et Niveaux de Sévérité des TSA** qui fournit un aperçu complet des exigences diagnostiques et de la graduation de la sévérité, essentiels pour une compréhension approfondie des TSA dans le contexte de cette étude.

Cette définition et ces critères diagnostiques seront utilisés pour identifier les participants présentant des TSA dans cette étude sur la comorbidité entre les TSA et l'épilepsie. Les outils de diagnostic seront employés pour confirmer les diagnostics de TSA, conformément aux critères établis par le DSM-5. (**Annexe 1**)

1.2.4.2. Définition de l'épilepsie dans l'étude :

L'épilepsie est une condition neurologique complexe caractérisée par une prédisposition persistante à générer des crises d'épilepsie, ainsi que par ses conséquences psychosociales. Selon la définition clinique et pratique actuelle de l'International League Against Epilepsy (ILAE 2014), l'épilepsie est définie par au moins l'une des situations suivantes : au moins deux crises non provoquées espacées de plus de 24 heures ; une crise non provoquée avec une probabilité de survenue de crises ultérieures dans les 10 années suivantes d'au moins 60% (notamment si des facteurs tels qu'une lésion corticale épileptogène, un EEG anormal, ou des crises nocturnes sont présents, augmentant ainsi le risque de récurrence qui est déjà de 21 à 45% dans les 2 ans suivant une première crise non provoquée) ; ou encore, le diagnostic d'un syndrome épileptique bien défini.

Le diagnostic est basé sur des modèles spécifiques de crises épileptiques qui sont classées en crise à début focale, généralisé, combiné ou à début inconnu, l'âge d'apparition, l'étiologie sous-jacente et les comorbidités associées.

Cette définition et ces critères diagnostiques sont utilisés pour identifier les participants présentant de l'épilepsie dans notre étude sur la comorbidité entre les TSA et l'épilepsie. Les examens complémentaires tels que l'EEG et l'imagerie cérébrale seront employés pour soutenir les diagnostics, conformément aux critères établis par l'ILAE 2017. (**Annexe 3, Annexe 4**)

1.2.4.3. Définition de la comorbidité TSA et épilepsie dans l'étude

La comorbidité est définie comme la présence d'une épilepsie chez des enfants diagnostiqués avec un trouble du spectre autistique (TSA), confirmée par :

- Un diagnostic de TSA selon les critères du DSM-5, établi par une équipe multidisciplinaire.

- Un diagnostic d'épilepsie selon les critères de l'ILAE, confirmé par un neurologue pédiatrique.
- La présence simultanée des deux conditions au moment de l'étude, documentée dans les dossiers médicaux et les évaluations cliniques.
- **Source** : dossier médicale.

1.3. Critères de Jugement :

1.3.1. Prévalence de la comorbidité

La **prévalence** est définie comme la proportion d'enfants avec TSA présentant également une épilepsie dans l'échantillon étudié. Elle est calculée à l'aide de la formule suivante :

Prévalence = (Nombre d'enfants ayant à la fois TSA et Épilepsie) / (Nombre total d'enfants avec TSA) × 100

1.3.2. Caractéristiques socio-démographiques

Les variables socio-démographiques incluent :

- **Âge** : Réparti en groupes d'âge (2-5 ans (préscolaire), 6-11 ans (âge scolaire, grand enfants), 12-17 ans et 11mois (les adolescents).
- **Sexe** : Masculin ou féminin.
- **Niveau socio-économique** : Évalué à l'aide d'un indice composite incluant le niveau d'éducation des parents et les revenus familiaux.
- **Niveau d'instruction des parents**
- **Origine** : Urbaine ou rurale.

1.3.3. Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques cliniques incluent :

- **Gravité des symptômes du TSA** : Évaluée à l'aide de l'échelle **CARS (Childhood Autism Rating Scale)**.
- **Type d'épilepsie** : Focale, généralisée, combiné ou inclassée selon la classification de l'ILAE.
- **La régression du développement**
- **Troubles comorbides** : déficience intellectuelle, TDAH, retard du langage, troubles psychiatriques (anxiété, dépression, troubles émotionnel, régression du développement, troubles du comportement) troubles du sommeil, comorbidités somatique : retards de croissance staturo-pondérale).

1.3.4. Qualité de vie et fonctionnement adaptatif

• **Fonctionnement adaptatif** : Évalué à l'aide de l'échelle **Vineland-II (Vineland Adaptive Behavior Scales)**, qui mesure les compétences de communication, de socialisation et de vie quotidienne.

• **Qualité de vie** : Mesurée à l'aide de l'échelle **PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory)**, qui évalue la santé physique, émotionnelle, sociale et scolaire.

1.3.5. Traitement antiépileptique

Les critères d'évaluation du traitement incluent :

- **Efficacité** : Réduction de la fréquence ou de la sévérité des crises.
- **Tolérance** : Absence ou présence d'effets secondaires.
- **Résistance** : Définie comme l'échec de deux traitements antiépileptiques bien conduits (administrés à doses appropriées et pendant une durée suffisante)

Cette évaluation repose principalement sur l'interrogatoire des parents. (Annexe 5)

Justification des critères de jugement

Les critères de jugement ont été sélectionnés pour leur pertinence clinique et leur alignement stratégique avec les objectifs de l'étude, ces critères permettent d'**évaluer avec précision** la prévalence de la comorbidité TSA-épilepsie, d'**identifier de manière ciblée** les facteurs socio-démographiques et cliniques associés, de **mesurer de façon exhaustive** l'impact sur la qualité de vie et le fonctionnement adaptatif, de **suivre avec continuité** l'évolution des symptômes et des capacités adaptatives, et finalement, d'**élaborer des recommandations éclairées** pour améliorer significativement le diagnostic et les stratégies de prise en charge, contribuant ainsi à l'amélioration des soins apportés.

1.4. Critères de Sélection des Participants :

1.4.1. Critères d'Inclusion : La présente étude cible une population pédiatrique bien définie, caractérisée par les critères suivants :

- **Tranche d'âge :** Entre 2 ans et 17 ans et 11 mois.
- **Sexe et Origine Géographique :** Sans restriction, afin de garantir une représentativité diverse
- **Suivi médical :** Sujets suivis au sein du Service de Pédopsychiatrie de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé (EHS) en Psychiatrie d'Ain Abessa.
- **Diagnostic Confirmé :** Présence d'un diagnostic avéré pour l'un des deux profils suivants :
 - Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) seul.
 - Co-occurrence de TSA et d'Épilepsie.

1.4.2. Critères d'Exclusion

Afin de garantir la cohérence, la validité et la fiabilité des résultats, des critères d'exclusion rigoureux ont été appliqués. Les sujets pédiatriques présentant l'une des caractéristiques suivantes ont été systématiquement exclus de la présente étude :

- **Absence de diagnostic confirmé** de Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) et/ou épilepsie, rendant une analyse pertinente et approfondie impossible.
- **Dossiers cliniques incomplets :** Tous les dossiers ne permettant pas une évaluation exhaustive et détaillée des sujets ont été exclus pour éviter les biais potentiels.
- **Enfants en bas âge avec diagnostic non consolidé :** Les enfants de **moins de 24 mois (2 ans)** ont été exclus en raison des défis diagnostiques à ce stade du développement. Les premières manifestations de **TSA** peuvent être ambiguës ou non pleinement exprimées, rendant un diagnostic définitif prématuré ou peu fiable (selon les lignes directrices diagnostiques actuelles). Cette exclusion vise à renforcer la validité et la fiabilité des résultats, garantissant une base solide pour les conclusions.
- **La limite supérieure d'âge de 17 ans et 11 mois :** Elle a été choisie car elle correspond à la tranche d'âge maximale prise en charge par le service de pédopsychiatrie de l'EHS Ain Abessa, garantissant ainsi que l'échantillon étudié reflète fidèlement la population cible du service.
- **Épilepsie d'origine traumatique :** Considérée comme une entité pathologique distincte, elle nécessite des méthodologies et analyses spécifiques qui dépassent le cadre de cette recherche.

1.5. Contexte

1.5.1. Localisation : L'étude se déroule dans le service de pédopsychiatrie de l'EHS psychiatrique Ain Abessa, situé dans la ville de sétif, Algérie. C'est un établissement de santé spécialisé dans le diagnostic et la prise en charges des TSA, ce qui en fait un cadre idéal pour étudier cette comorbidité.

Le service de pédopsychiatrie de Ain Abessa, situé à Sétif en Algérie, est une institution spécialisée dans le diagnostic et le traitement des troubles mentaux, dont les TSA chez les enfants et les adolescents, de la naissance à l'âge de 17 et 11 mois. Malgré ces ressources limitées, Ce service joue un rôle crucial dans le diagnostic et la prise en charge psychologique des jeunes patients de la région de sétif et d'autre régions de l'est de l'algerie , en leur offrant un environnement adapté à leurs besoins spécifiques.

Il a été inauguré en 2008. Depuis son ouverture, il a été conçu pour répondre aux besoins croissants en matière de santé mentale des enfants dans la région. L'établissement a été mis en place dans le cadre d'une initiative plus large visant à améliorer les services de santé mentale en Algérie, qui ont longtemps souffert d'un manque d'infrastructures et de ressources.

Malgré la présence de deux unités spécialisées, à savoir une unité d'urgence conçue pour répondre aux situations de crise avec des interventions rapides et efficaces, et une unité d'hôpital de jour (20 lits), il convient de noter que cette dernière demeure actuellement hors service depuis son inauguration. Par conséquent, le service se limite à dispenser des soins ambulatoires dans le cadre de consultations externes assurées par des médecins spécialistes en pédopsychiatrie. Ces professionnels travaillent en étroite collaboration avec une équipe de thérapeutes spécialisés, comprenant des psychologues, des orthophonistes et des psychomotriciens, pour élaborer des plans de traitement personnalisés et adaptés aux besoins uniques de chaque enfant.

1.5.2. Calendrier détaillé de l'étude

• 2023 :

- Janvier-Décembre : Collecte de données (12 mois).
- Préparation méthodologique (janvier-mars), recrutement et consentement, début des analyses préliminaires (décembre).

• 2024 :

- Janvier-Juin : Analyse des données 2023, ajustements méthodologiques.
- Juillet-Décembre :
 - Synthèse des résultats (prévalence, facteurs associés, impacts), publication préliminaire des résultats.
 - Discussion approfondie, rédaction finale, recommandations, et perspectives pour des études futures.

1.5.2.1. Dates de la Collecte de Données :

La collecte de données se déroulera sur une période de 12 mois, allant de janvier 2023 à décembre 2023.

Justification de la Période de Collecte des Données

La collecte de données s'étendra sur une période de 12 mois, de janvier 2023 à décembre 2023, afin de garantir une représentation exhaustive de la prévalence des comorbidités entre les Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) et l'épilepsie. Cette durée a été choisie en considération des variations saisonnières dans le flux des patients, qui sont influencées par le calendrier scolaire et les pratiques culturelles.

Notamment, le service observe une augmentation notable du nombre de patients pendant la période scolaire, particulièrement en septembre, alors que la fréquentation diminue pendant les vacances d'été et le mois de Ramadan. Ces fluctuations sont dues aux routines scolaires, aux agendas familiaux et aux pratiques culturelles qui affectent la présentation des patients et l'utilisation des services.

En capturant les données tout au long de ces différentes périodes, l'étude s'assure d'obtenir un échantillon représentatif, minimisant ainsi les biais potentiels liés aux fluctuations saisonnières. Cette approche renforce la validité et la généralisation des résultats, garantissant qu'ils reflètent fidèlement la prévalence des comorbidités, indépendamment des variations temporelles.

Donc, la période de 12 mois est justifiée par son aptitude à fournir un échantillon équilibré et représentatif, prenant en compte les variations du flux des patients tout au long de l'année et assurant la robustesse des résultats de l'étude.

1.5.2.2. Considérations Éthiques :

Dans le cadre de cette étude, les principes éthiques ont été strictement respectés, conformément au Décret exécutif n°92-276 du 6 juillet 1992, qui établit le Code de déontologie médicale en Algérie. Ce cadre réglementaire garantit le respect des droits des participants, notamment à travers l'obtention d'un consentement éclairé des tuteurs légaux des enfants. Les informations relatives à l'étude, ses objectifs, ses bénéfices potentiels et ses risques ont été communiquées de manière claire et transparente, avec une fiche de consentement rédigée en arabe et en français (voir Annexe), dûment signée par les parties concernées. Par ailleurs, la confidentialité des données a été assurée par l'utilisation de codes anonymes et le stockage sécurisé des informations collectées, conformément aux normes éthiques et légales en vigueur. Ces mesures visent à protéger l'identité et la vie privée des participants tout au long du processus de recherche. Ces dispositions renforcent la rigueur éthique de l'étude et assurent la confiance des participants et de la communauté scientifique. **(Annexe 12)**

1.6. Collecte des Données

1.6.1. Sources de données :

Les données ont été recueillies à partir de diverses sources, incluant les dossiers médicaux (afin de confirmer les diagnostics de TSA et d'épilepsie, et d'obtenir des informations sur les antécédents médicaux et les traitements) ainsi que des observations et évaluations cliniques. L'utilisation de la téléconsultation, par le biais de moyens audiovisuels (**WhatsApp**) a permis un recueil de données plus rapide et plus aisé. Cette approche a également renforcé la fiabilité des observations et des évaluations directes des participants dans leur environnement naturel. La téléconsultation a permis de surmonter les biais potentiels liés aux évaluations en présentiel, où les contraintes peuvent masquer les capacités et les difficultés réelles de l'enfant, particulièrement lorsque les parents rencontrent des difficultés à répondre à certaines questions.

1.6.2. Moyen de collecte des données :

Pour vraiment connaître nos participants, nous avons créé un questionnaire complet (disponible en annexe 3), dont la conception a été structurée en plusieurs parties distinctes afin de recueillir des informations exhaustives et pertinentes sur les participants.

- Cet outil nous permet de recueillir des informations détaillées sur leurs caractéristiques démographiques, médicales, développementales et sociales, ainsi que sur leur parcours de soins.

Première étape : Le recueil des renseignements généraux informations de contact, données familiales, la notion de consanguinité (seul la consanguinité moyen de troisième et de quatrième degré est prise en considération par le questionnaire) niveau d'éducation des parents, l'habitat en zone rurale ou urbaine, niveau socio-économique qui a été évalué à partir d'indicateurs clés (niveau d'éducation, revenu, profession et qualité de l'habitat) extraits directement des dossiers médicaux des patients, et les participants ont été classés en trois catégories : bon, moyen et bas facilitant ainsi l'identification des disparités et l'analyse de leur impact sur les autres variables de recherche et la scolarité, de l'enfant (scolarisé ou non) et ses modalités en classe ordinaire, en classe d'intégration, ou dans le centre psychopédagogique (CPP)

- **Ensuite : Les antécédents personnels et familiaux**, ici, nous explorons les antécédents médicaux personnels et familiaux (épilepsie familiale), les circonstances de la naissance à la recherche de facteur de risque néonatale (prématurité, souffrance néonatale, infection du SNC).

- **Mesures Essentielles : Données Anthropométriques :**

Nous recueillons des mesures physiques comme la taille, le poids, et le périmètre crânien pour évaluer la croissance et le développement de l'enfant de manière précise. Les mesures anthropométriques selon des protocoles standardisés : le poids a été mesuré à l'aide d'une balance numérique calibrée, la taille avec un stadiomètre en position debout sans chaussures, et le périmètre crânien à l'aide d'un ruban non extensible, en respectant les repères anatomiques. Pour évaluer le développement staturopondéral, les valeurs obtenues ont été comparées aux normes de croissance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les mesures inférieures à -2 écarts-types indiquant un retard staturopondéral

Puis l'équipe multidisciplinaire juge de la présence ou l'absence d'un retard staturopondérale en répondant sur le questionnaire par oui ou non.

- **Parcours Médical : Suivi et Soins**

Cette section se concentre sur divers aspects du parcours médical des patients. Elle intègre notamment l'âge de diagnostic du TSA, l'âge de la première crise et la fréquence des crises, ces dernières servant d'indicateur de la sévérité de l'épilepsie (quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle). Par ailleurs, elle examine les modalités de prise en charge thérapeutique, incluant l'utilisation de médicaments (psychotropes et antiépileptiques) ainsi que d'autres approches, telles que le régime cétogène. L'efficacité du traitement antiépileptique et la tolérance de celui-ci sont également évaluées. Enfin, des données cliniques spécifiques, telles que la présence de troubles du sommeil, sont collectées à l'aide de questions fermées, permettant aux parents de répondre par « oui » ou par « non ».

- **Troubles du Spectre Autistique (TSA) : Une Exploration Approfondie**

- **Signes Cliniques et Compétences de Base** : Nous examinons de près les signes du TSA, les compétences cognitives, langagières, et les fonctionnalités adaptatives.

- **L'âge de diagnostic** : À quel âge le diagnostic de TSA est annoncé aux parents ?

- **Les capacités adaptatives** : Comment le TSA affecte-t-il le fonctionnement au quotidien.

- **Qualité de Vie** : Comment le TSA affecte-t-il la vie quotidienne de l'enfant?

- **Comorbidités** : Nous regardons de près les troubles associés, qu'ils soient psychiatriques (anxiété, dépression, dysrégulation émotionnelle et troubles du comportement), les troubles de sommeil, les troubles neurodéveloppementaux (TDAH, déficience intellectuelle) et organiques (retard de croissance staturo-pondérale)

- **Épilepsie : Caractéristiques et traitements**

- **Crises épileptiques** : Type, fréquence, et âge de la première crise.

- **Examens complémentaires** : Résultats de l'EEG, IRM, bilan métabolique et génétique (Tous les bilans génétiques réalisés consistent en des séquençages d'exome, lesquels sont actuellement en cours. Les résultats n'ont pas encore été obtenus.)
- **Syndromes épileptiques** : Identification de syndromes spécifiques si présents.
- **Traitement antiépileptique** : type, réponse, tolérance.
- **Autres mesures thérapeutiques** : régime cétogène.

1.6.3. Les moyens d'évaluation

1.6.3.1. Evaluation diagnostic des TSA :

L'évaluation diagnostic des troubles du spectre autistique (TSA) s'appuient sur une démarche pluridisciplinaire rigoureuse, mobilisant une équipe spécialisée composée de pédopsychiatres, de psychologues, des orthophonistes et des psychomotriciens du service. La méthodologie employée intègre plusieurs dimensions complémentaires : l'étude approfondie des dossiers médicaux, permettant de retracer l'historique clinique et développemental de l'enfant, l'observation directe de ses comportements et interactions ; ainsi que des entretiens structurés avec les parents ou tuteurs, visant à recueillir des informations détaillées sur les trajectoires développementales et les manifestations actuelles des symptômes. [111] [127]

1.6.3.1.1. Diagnostic du TSA :

Cette étape comporte la confirmation du diagnostic du TSA et sa sévérité en se référant aux critères diagnostiques du DSM-5 pour les TSA, (Annexe 1) et La validation du diagnostic de trouble du spectre autistique (TSA) est renforcée par l'utilisation de l'échelle **CARS (Childhood Autism Rating Scale)** [111], un outil largement reconnu pour sa fiabilité et sa validité dans l'évaluation de la sévérité des traits autistiques

CARS (ou CARS classique)

Nom complet : *Childhood Autism Rating Scale*

Année : 1980 (Schopler, Reichler & Renner)

- Composée de **15 items** notés sur une échelle de 1 à 4.
- Chaque item évalue un domaine du comportement (relations sociales, langage corporel, imitation, réponse émotionnelle, etc.).
- Score total : 15 à 60
 - <30 : non autistique
 - 30–36,5 : autisme léger à modéré
 - ≥37 : autisme sévère
- **Utilisation** : enfants de 2 ans et plus.(Annexe 7)

Pertinence clinique et utilisation dans l'étude

L'utilisation de la **CARS- 1 classique** dans le cadre de cette étude permet une évaluation standardisée et objective des traits autistiques, en tenant compte des spécificités individuelles liées à l'âge, au niveau de fonctionnement intellectuel et à la sévérité des symptômes. Les scores obtenus fournissent non seulement une base solide pour confirmer le diagnostic de TSA, mais aussi des indications précieuses pour orienter les interventions thérapeutiques et éducatives. En s'appuyant sur des outils validés scientifiquement, cette étude assure une rigueur méthodologique et une applicabilité clinique optimale.

1.6.3.1.2. Evaluation des capacités :

Cette étape comporte aussi une évaluation détaillée des capacités de l'enfant (cognitives, langagière, adaptatives) à l'aide d'outils spécifiques. En plus des comorbidités (troubles du sommeil, troubles psychiatriques...)

1.6.3.1.2.1. Evaluation des capacités intellectuelles :

Dans cette étude, l'évaluation des capacités intellectuelles des enfants atteints de trouble du spectre autistique (TSA) a reposé sur une combinaison d'outils adaptés aux profils complexes des participants, en l'occurrence le **WNV-4 (Wechsler Nonverbal Scale of Ability)** et le **Vineland-II (Vineland Adaptive Behavior Scales, deuxième édition)**.

Le **WNV-4**, un test non verbal, a permis d'évaluer les compétences cognitives sans dépendre des capacités langagières, fournissant un **Score de Capacité Cognitive Non Verbale (NVCN)**. Cependant, en raison des **contraintes spécifiques liées aux enfants avec TSA**, notamment leurs difficultés de coopération, leurs troubles du comportement et la **non-disponibilité dans notre service de tests spécialement adaptés pour l'évaluation des capacités intellectuelles des enfants autistes**, il n'a pas été possible d'obtenir un score de QI (Quotient Intellectuel) direct pour la majorité des participants. Pour pallier cette limite,

Le **Vineland-II** a été utilisé pour évaluer les **compétences adaptatives**, offrant un **Quotient de Comportement Adaptatif (QCA)** qui, bien que distinct du QI, permet une estimation indirecte du fonctionnement intellectuel. Les données ont été recueillies à partir de diverses sources, incluant les dossiers médicaux (afin de confirmer les diagnostics de TSA et d'épilepsie, et d'obtenir des informations sur les antécédents médicaux et les traitements) ainsi que des observations et évaluations cliniques.

L'évaluation de la déficience intellectuelle (DI) était basée sur des estimations et n'a pas abouti à des scores bruts. Un Quotient de Communication Adaptative (QCA) inférieur à 70, conformément aux critères du DSM-5, a été retenu comme indicateur de déficience intellectuelle (DI). Les scores de la **WNV-4 (Wechsler Nonverbal Scale of Ability)**¹⁸ et du QCA ont été interprétés conjointement, en tenant compte des observations comportementales et des rapports des parents, pour estimer les niveaux de fonctionnement intellectuel selon les fourchettes de QI définies par le DSM-5 : légère (50-69), moyenne (35-49), sévère (20-34) et profonde (< 20). Il est important de noter que pour les enfants de moins de 5 ans, un diagnostic provisoire de retard global de développement a été retenu de manière temporaire, en attendant des évaluations plus approfondies à un âge ultérieur pour confirmer la DI.

Dans cette étude, l'analyse de la déficience intellectuelle (DI) a été adaptée en fonction des tranches d'âge des participants (2-5 ans, 6-12 ans, 13-17 ans) pour respecter les recommandations du DSM-5. Pour les enfants de 2 à 5 ans (petits enfants, n=72), un diagnostic de retard global de développement (RGD) a été privilégié (diagnostic provisoire de transition) car les tests standardisés de QI et les évaluations des capacités adaptatives ne sont pas fiables avant 5 ans. Le RGD a été évalué en termes de sévérité (léger, moyen, sévère) sur la base des retards de développement observés et des capacités adaptatives (QCA).

¹⁸ L'utilisation de la **WNV-4 (Wechsler Nonverbal Scale of Ability)** pour évaluer les enfants autistes, qu'ils soient verbaux ou non verbaux, fournit un **Score de Capacité Cognitive Non Verbale (NVCN)**, qui reflète les capacités cognitives non verbales de l'enfant. Toutefois, ce score n'est pas être directement comparé à un QI traditionnel, car il ne mesure qu'un aspect des fonctions cognitives. Au lieu de cela, l'interprétation des résultats est faite en se concentrant sur l'identification des **profils de forces et de faiblesses** cognitifs non verbaux de l'enfant.

1.6.3.1.2.2. Evaluation des capacités adaptatives :

Les capacités adaptatives des participants ont été mesurées au moyen du Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (Vineland-II) (Annexe 5), un outil standardisé permettant d'évaluer les compétences dans les domaines de la communication, de la socialisation, de l'autonomie quotidienne et de la motricité. Le Vineland-II a été administré à l'ensemble des participants, quels que soient leur âge et leur profil cognitif, afin de fournir une évaluation globale de leur fonctionnement adaptatif. Les scores ont été calculés en fonction des normes standardisées, fournissant des indices composites pour chaque domaine ainsi qu'un score adaptatif global. Un score adaptatif global inférieur ou égal à 70 a été retenu comme seuil pour identifier un retard significatif dans le fonctionnement adaptatif.

Cette approche permet d'évaluer trois domaines principaux : Les **compétences sociales**, les **compétences de communication** et les **compétences de survie et d'autonomie quotidienne**, chacun étant subdivisé en sous-domaines spécifiques.

Structure et Scores du Vineland-II

Le Vineland-II fournit une évaluation détaillée des compétences adaptatives à travers les domaines suivants :

1. **Compétences Sociales (SS) :**

- Interactions Sociales
- Compétences d'Utilisation des Loisirs
- Compétences de Coping

2. **Compétences de Communication (CM) :**

- Compétences Réceptives
- Compétences Expressives
- Écriture (pour les personnes ayant atteint un certain niveau de développement)

3. **Compétences de Survie et d'autonomie quotidienne (DS) :**

- Compétences Personnelles
- Compétences Domestiques
- Compétences de la Communauté

Les résultats sont exprimés en deux types de scores principaux :

• **Âge de développement (AD) :** Indique l'âge pour lequel les items réussis par l'individu sont typiques, exprimé en années et en mois.

• **Quotient de comportement adaptatif (QCA) :** Standardisé avec une moyenne de 100 et un écart-type de 15, il permet de comparer les compétences adaptatives de l'individu à celles de la population de référence.

Les scores QCA sont interprétés selon les niveaux de fonctionnement suivants :

- **Bien au-dessus de la Moyenne** (QCA $\geq$ 130)
- **Au-dessus de la Moyenne** (QCA = 115-129)
- **Moyen** (QCA = 85-114)
- **En Dessous de la Moyenne** (QCA = 70-84)
- **Déficit Modéré** (QCA = 55-69)
- **Déficit Sévère** (QCA = 40-54)
- **Déficit Grave** (QCA $\leq$ 39)

Pertinence clinique et utilisation dans l'étude :

L'évaluation des compétences adaptatives à l'aide du **Vineland-II** a joué un rôle central dans cette étude, en fournissant une mesure fiable et valide du fonctionnement adaptatif des enfants atteints de trouble du spectre autistique (TSA) et d'épilepsie. En alignant les résultats sur les critères diagnostiques de la déficience intellectuelle, cette approche a permis d'identifier les particularités cliniques propres à cette catégorie d'enfants avec TSA. Ces données précieuses serviront de base pour guider, à l'avenir, l'identification des besoins

spécifiques en matière de prise en charge, contribuant ainsi à l'élaboration d'interventions personnalisées et adaptées à leur profil unique.

1.6.3.1.2.3. Évaluation du retard de langage Comorbide avec les TSA :

L'évaluation du retard de langage chez les participants de l'étude a été réalisée selon une **démarche pluridisciplinaire standardisée**, articulée autour des étapes suivantes :

1. **Utilisation de l'ABLLS-R** (*Assessment of Basic Language and Learning Skills-Revised*) pour Analyser de manière hiérarchisée les compétences langagières **réceptives** (ex. : compréhension d'instructions, reconnaissance de concepts) et **expressives** (ex. : formulation de demandes, utilisation de phrases complexes).

2. **Une analyse croisée avec l'évaluation des capacités adaptatives** (*Vineland-II*) et les **scores de capacité cognitive non verbale (NVC)** obtenues par le **WNV-4** est effectuée dans le but de contextualiser les compétences langagières, ainsi qu'un **Bilan orthophonique approfondi** pour identifier les mécanismes sous-jacents au retard (ex. : trouble phonologique, déficit pragmatique).

3. Intégration des données et critères de conclusion

L'interprétation des résultats a reposé sur une analyse systémique croisant les données de l'ABLLS-R, du *Vineland-II* et des bilans cognitifs. Un retard de langage a été conclu selon trois critères principaux :

1.6.3.1.2.4. Évaluation du TDAH Comorbide avec les TSA

Dans cette étude, l'évaluation du trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) comorbide avec le trouble du spectre autistique (TSA) a été réalisée selon une démarche clinique rigoureuse, intégrant les perspectives multidisciplinaires et le respect des critères du DSM-5, pour aboutir à un diagnostic précis. Et comme le diagnostic du TDAH a été établi en se référant aux critères du DSM-5, qui incluent la présence persistante d'au moins six symptômes d'inattention et/ou d'hyperactivité-impulsivité pendant au moins six mois, avec un impact significatif sur le fonctionnement scolaire, social ou familial cette approche a permis d'identifier les enfants présentant un TDAH comorbide et d'éviter les surdiagnostics. L'adhésion stricte aux critères du DSM-5 constitue un garde-fou indispensable pour garantir la validité du diagnostic de TDAH.

1.6.3.1.2.5. Le diagnostic des troubles psychiatriques associés :

Le diagnostic des troubles psychiatriques comorbides (anxiété, dépression) chez les participants TSA est posé en suivant les critères du DSM-5 qui permet une évaluation plus personnalisée et prend en compte les spécificités du TSA, Le processus implique un entretien clinique, l'évaluation des symptômes, , et un diagnostic différentiel. Les critères principaux pour l'anxiété généralisée incluent une inquiétude excessive et au moins 3 symptômes spécifiques présents la plupart du temps pendant 6 mois. Pour la dépression, il faut au moins 5 symptômes, dont l'humeur déprimée ou la perte d'intérêt, présente pendant 2 semaines. Le diagnostic est posé après une évaluation globale des capacités adaptatives et de la qualité de vie du participant pour offrir une compréhension globale du fonctionnement individuel.

1.6.3.1.2.6. Évaluation de la qualité de vie :

Le Modèle de Mesure **PedsQL** est une approche modulaire pour évaluer la qualité de vie liée à la santé chez les enfants et les adolescents en bonne santé ainsi que chez ceux souffrant de problèmes de santé aigus ou chroniques. Le Modèle de Mesure **PedsQL** intègre de manière fluide à la fois des échelles génériques de base et des modules spécifiques à certaines maladies dans un seul système de mesure. (**Annexe 9**).

Les Échelles Génériques de Base du PedsQL sont :

- Brèves (23 items)
- Pratiques (Moins de 4 minutes pour être complétées)
- Flexibles (Conçues pour être utilisées avec des populations pédiatriques communautaires, scolaires et cliniques).
- Adaptées au Développement (Âges 2-18 ; Auto-évaluation par l'enfant pour les âges 5-7, 8-12, 13-18 ; Rapport par procuration des parents pour les âges 2-4, 5-7, 8-12, 13-18).

Échelles :

- Fonctionnement Physique (8 items)
- Fonctionnement Émotionnel (5 items)
- Fonctionnement Social (5 items)
- Fonctionnement Scolaire (5 items)

Scores Résumés :

- Score Total de l'Échelle (23 items)
- Score Résumé de la Santé Physique (8 items)
- Score Résumé de la Santé Psychosociale (15 items)

Dans cette étude, les résultats du **PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory)** version 4.0 ont été comparés entre deux groupes d'enfants : ceux atteints uniquement de **troubles du spectre autistique (TSA)** et ceux présentant une **comorbidité de TSA et d'épilepsie**. La passation du test a été réalisée via un questionnaire rempli par les parents, qui ont fourni des informations sur la qualité de vie liée à la santé de leur enfant. Les scores obtenus ont été analysés en comparant les deux groupes pour identifier les différences dans les dimensions du fonctionnement physique, émotionnel, social et scolaire.

Scores du PedsQL :

- Le questionnaire génère un score total ainsi que des scores pour différents domaines (physique, émotionnel, social et scolaire).
- Les scores sont calculés sur une échelle de 0 à 100, où **0** indique une qualité de vie très faible et **100** une qualité de vie optimale.
- Un score plus élevé reflète une meilleure qualité de vie perçue.

Il est important de noter que ces tests, bien que largement utilisés sur le plan international, n'ont pas été validés dans la population algérienne, et il n'existe pas de normes de référence spécifiques à ce contexte culturel et linguistique. Par conséquent, les résultats obtenus sont interprétés en se référant aux standards internationaux, ce qui peut introduire des biais liés à des différences culturelles, socio-économiques ou éducatives. Malgré ces limites, ces outils fournissent des indications précieuses pour évaluer les capacités cognitives et adaptatives des enfants, tout en nécessitant une interprétation prudente et contextualisée des résultats. Ces données permettent néanmoins de guider les interventions individualisées et de soutenir la mise en œuvre de stratégies adaptées aux besoins spécifiques de chaque enfant.

1.6.3.1.2.7. Évaluation des troubles du comportement et de la dysrégulation émotionnelle :

Étant donné la complexité des présentations cliniques chez les individus présentant une comorbidité entre troubles du spectre autistique (TSA) et épilepsie, l'évaluation des troubles du comportement et de la dérégulation émotionnelle dans ce contexte particulier nécessite une approche multimodale et multidisciplinaire. Dans notre étude, nous avons recours à des entretiens semi-structurés ainsi qu'à des observations directes et à distance (via des moyens de communication audiovisuels, notamment WhatsApp) dans le milieu naturel, afin d'assurer une compréhension globale et nuancée de chaque cas. En mobilisant la diversité des expertises pour une évaluation approfondie dans différents contextes, l'équipe

multidisciplinaire détermine ainsi la présence ou l'absence de troubles du comportement et de dérégulation émotionnelle.

1.6.3.1.2.8. Évaluation de la régression du développement :

Pour évaluer la régression développementale chez les enfants TSA dans votre étude à l'EHS Ain Abessa, Sétif, on a adopté une approche multidisciplinaire, basée sur le recueil des antécédents développementaux détaillés auprès des parents avec le Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS) pour identifier les pertes de compétences adaptatives (communication, vie quotidienne, socialisation), couplé au résultat de la CARS-2 et des observations directes.

1.6.3.1.2.9. Évaluation du développement psychomoteur :

L'évaluation du développement psychomoteur a été réalisée par une équipe multidisciplinaire qui a déterminé la présence ou l'absence de retard psychomoteur à partir d'un questionnaire binaire (oui/non). L'évaluation clinique du retard de développement psychomoteur chez les enfants TSA, s'appuie sur des observations directes des compétences motrices, sociales et langagières, comparées aux normes développementales, tandis que des entretiens avec les parents, enrichis par le Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS) pour évaluer les capacités adaptatives (communication, vie quotidienne, socialisation), retraceront l'historique du développement.

1.6.3.1.2.10. Évaluation de la croissance staturopondérale et la présence ou non d'un retard de développement staturo-pondérale

L'évaluation de la croissance staturopondérale chez les enfants atteints de troubles du spectre autistique (TSA) repose sur la collecte systématique des données de poids (en kilogrammes) et de taille (en mètres), et l'IMC. Ces mesures sont comparées aux normes de croissance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour les enfants de 0 à 19 ans, basées sur des courbes standards (ex. percentiles 3, 15, 50, 85, 97), qui tiennent compte de l'âge et du sexe. Un retard de croissance staturopondérale est jugé présent si le poids et/ou la taille se situent en dessous du 3e percentile, ou si le score Z (écart-type par rapport à la médiane) est inférieur à -2, indiquant une malnutrition ou un retard de développement physique. À l'inverse, une croissance dans les percentiles normaux (15e-85e) confirme l'absence de retard,

1.6.3.2. Diagnostic de l'épilepsie :

Le diagnostic de l'épilepsie chez l'enfant a été réalisé selon une approche rigoureuse et multidisciplinaire, conformément aux normes internationales de la **Ligue Internationale contre l'Épilepsie (ILAE, 2017 et 2022)**. Cette démarche, menée par un neurologue spécialisé en épileptologie pédiatrique, comprend plusieurs étapes clés : une **anamnèse détaillée** pour recueillir les antécédents et les caractéristiques des crises, un **examen clinique neurologique complet**, un **électroencéphalogramme (EEG)** standardisé pour identifier les anomalies électriques cérébrales, et une **imagerie par résonance magnétique (IRM)** cérébrale pour détecter d'éventuelles lésions structurales. Un **bilan métabolique approfondi** a également été effectué, incluant des dosages sanguins (glucose, ammoniac, lactate, acides aminés), une étude du profil lipidique et des acides organiques, ainsi qu'une recherche de carences en vitamines (notamment la vitamine B2, B6) et en oligo-éléments. Pour certains enfants présentant des encéphalopathies épileptiques et développementales, un **bilan génétique** a été réalisé. Enfin, une **classification précise des crises et des syndromes épileptiques** a été établie, accompagnée d'une évaluation approfondie des

comorbidités, afin de guider une prise en charge thérapeutique adaptée et personnalisée. [147] (**Annexe 3, Annexe 4**).

Dans cette étude, nous avons choisi la fréquence des crises (quotidienne, hebdomadaire, mensuelle) comme critère principal de sévérité de l'épilepsie en raison de son importance clinique et de sa pertinence dans le contexte de la comorbidité TSA-épilepsie. La fréquence des crises est un indicateur objectif et mesurable, largement utilisé dans la recherche et la pratique clinique pour évaluer le contrôle épileptique et son impact fonctionnel (ILAE, 2010). Chez les enfants avec TSA, des crises fréquentes sont associées à une exacerbation des symptômes autistiques, à une perturbation des interventions éducatives, et à un fardeau accru pour les familles. La stratification en quotidienne, hebdomadaire, et mensuelle permet de capturer différents niveaux de charge épileptique, tout en restant faisable à collecter via des journaux de crises. Bien que la sévérité de l'épilepsie inclut d'autres dimensions (ex. : type de crise, pharmacorésistance), la fréquence intègre indirectement ces facteurs, car des crises fréquentes sont souvent liées à une épilepsie plus difficile à contrôler. Ce critère, aligné avec les objectifs de l'étude, permet d'explorer l'interaction entre l'épilepsie et le TSA tout en offrant une comparabilité avec la littérature existante [314].

1.6.3.3. La catégorisation en fonction de l'âge :

La répartition par tranche d'âge en trois catégories – Préscolaire (2–5 ans), Grand enfant d'âge scolaire (6–12 ans) et Adolescent (13–17 ans et 11 mois) est justifiée par les variations marquées du développement humain à travers les âges. Chaque groupe présente en effet des caractéristiques distinctes : chez les enfants préscolaires, le développement rapide favorise les diagnostics précoces de TSA et d'épilepsie ; chez les grands enfants, la consolidation des apprentissages et des relations sociales coexiste avec des défis spécifiques liés à ces conditions et lié à l'âge de la scolarité en Algérie de 6 ans; et chez les adolescents, l'affinement de l'identité et des interactions sociales est influencé par la présence de TSA et d'épilepsie. Cette segmentation, conforme aux directives du DSM-5 et de la CIM-11, permet d'analyser de façon fine les interactions entre l'âge, le TSA et l'épilepsie, facilitant ainsi l'identification de tendances spécifiques et l'élaboration de stratégies de traitement et de soutien adaptées. Par ailleurs, la segmentation annuelle de l'âge au diagnostic du TSA (2, 3, 4, 5 ans) repose sur des considérations scientifiques, cliniques et méthodologiques, ces périodes correspondant à des phases critiques du développement neurotypique où émergent les premiers signes du TSA et où les interventions précoces sont particulièrement efficaces, comme le soulignent les recommandations de Zwaigenbaum et al.[520]

1.6.3.4. Évaluation du niveau socio-économique :

Dans cette étude, l'évaluation du rôle du niveau socioéconomique comme facteur influençant la comorbidité entre les troubles du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie a été intégrée dans une approche multidimensionnelle. Le niveau socioéconomique des familles a été mesuré à l'aide d'un indice composite basé sur trois indicateurs principaux : le revenu mensuel familial (catégorisé en bas, moyen et haut, selon le décret présidentiel n° 21-137 du 7 avril 2021, avec effet à compter du 1^{er} juin 2020 qui fixe le salaire national minimum garanti (SNMG) à 20.000 DA). [521], le niveau d'instruction des parents (classé en illettré, primaire, moyen, lycée, université), et l'accès aux ressources de santé (évalué par la proximité et la fréquence d'utilisation des services médicaux spécialisés). Ces données ont été recueillies via des entretiens semi-structurés avec les parents ou tuteurs des 129 participants, en tenant compte des spécificités socio-culturelles et économiques du contexte algérien, notamment les disparités entre zones rurales et urbaines.

1.6.3.5. La téléconsultation

L'utilisation de la téléconsultation, par le biais de moyens audiovisuels (WhatsApp), a permis un recueil de données plus rapide et plus aisé. Cette approche a également renforcé la fiabilité des observations et des évaluations directes des participants dans leur environnement naturel. La téléconsultation a permis de surmonter les biais potentiels liés aux évaluations en présentiel, où les contraintes peuvent masquer les capacités et les difficultés réelles de l'enfant, particulièrement lorsque les parents rencontrent des difficultés à répondre à certaines questions.

1.6.4. Protocole de collecte de données :

La collecte des données pour cette étude a été réalisée selon un protocole rigoureux, structuré en plusieurs étapes afin d'assurer la fiabilité et la validité des informations recueillies en combinant une phase de pré-enquête, un recueil systématique, un codage rigoureux et une gestion sécurisée des données, a permis d'obtenir des informations fiables et de haute qualité, essentielles pour répondre aux objectifs de l'étude.

1.6.4.1. Pré-enquête et test de faisabilité :

Une phase préliminaire de pré-enquête a été menée à l'aide d'un **questionnaire pilote** afin de tester la faisabilité de l'outil et d'identifier d'éventuelles difficultés pratiques ou méthodologiques. Ce questionnaire pilote a été administré à un échantillon restreint (20 participants dont 12 avec TSA seul et 8 avec TSA et épilepsie), ce qui a permis de recueillir à la fois des données préliminaires et des retours qualitatifs de la part des enquêteurs concernant la clarté, la pertinence et l'adaptabilité des questions au contexte local. Les ajustements nécessaires ont ensuite été apportés pour optimiser le questionnaire, garantissant ainsi son efficacité et sa pertinence pour l'enquête principale.

Cette étape a permis d'ajuster le questionnaire en supprimant certains éléments en fonction des spécificités locales.

Par exemple, **la prise en charge psychopédagogique des TSA**, qui se limite dans le contexte actuel à des séances de guidance parentale en attendant que l'enfant soit pris en charge selon les traditions et les priorités du service, a été retirée des éléments détaillés pour refléter cette réalité. De même, les **comorbidités organiques** telles que les troubles digestifs et les allergies ont été éliminées.

Justification : Ces éléments ont été jugés non prioritaires dans cette étude, car leur prévalence est difficile à documenter de manière fiable dans les dossiers médicaux locaux, souvent incomplets à cet égard, et leur lien direct avec la comorbidité TSA-épilepsie reste secondaire par rapport aux objectifs principaux de l'enquête.

1.6.4.2. Recueil des Données :

Le recueil des données a été effectué par nous, en suivant un protocole standardisé. Les informations ont été collectées à travers des entretiens structurés avec les parents ou tuteurs légaux, l'observation directe, ainsi que par l'examen des dossiers médicaux. Le questionnaire, divisé en sections thématiques (renseignements généraux, antécédents, données anthropométriques, TSA, épilepsie), a permis une collecte systématique et complète des données.

1.6.4.3. Codage des Données :

Pour garantir la confidentialité et faciliter l'analyse, chaque participant s'est vu attribuer un code anonyme unique. Les données recueillies ont été codées selon un système prédéfini,

permettant une traduction précise des réponses en variables quantitatives et qualitatives. Ce codage a été réalisé en double aveugle pour minimiser les erreurs de saisie.

1.6.4.4. Gestion des Données :

Les données ont été saisies dans une base de données sécurisée, conçue pour prévenir les pertes ou les accès non autorisés. Des contrôles de qualité ont été effectués à intervalles réguliers pour vérifier l'exactitude et la cohérence des informations. En cas de données manquantes ou ambiguës, les questionnaires sont vérifiés et les référents sont contactés pour clarification ou complément d'information.

La gestion des données vise à atteindre trois objectifs principaux : la sécurité, la qualité et la complétude. Premièrement, elle assure la sécurité des informations en protégeant les données contre les pertes, les accès non autorisés ou les fuites, grâce à des mesures telles que le cryptage, les sauvegardes régulières et l'accès restreint. Deuxièmement, elle garantit la qualité des données en vérifiant leur exactitude et leur cohérence à travers des contrôles réguliers, ce qui est essentiel pour des analyses fiables et robustes. Enfin, elle veille à la complétude des données en identifiant et en résolvant les informations manquantes ou ambiguës, évitant ainsi les biais potentiels dans les résultats. Ces objectifs, combinés à une gestion rigoureuse, permettent de préserver l'intégrité des données et d'assurer la crédibilité des conclusions de l'étude.

1.7. Analyse et Validation :

Une fois la phase de collecte des données achevée, celles-ci ont été analysées à l'aide du logiciel statistique **SPSS (version 25)**, un outil robuste et largement reconnu pour la gestion et l'analyse des données scientifiques. Pour garantir la fiabilité et l'intégrité des données, des vérifications supplémentaires ont été menées par **deux opérateurs indépendants**. Cette double vérification a permis de minimiser les erreurs potentielles et de s'assurer de la cohérence des informations avant leur intégration dans les analyses finales.

Les résultats ont été structurés et présentés de manière claire et détaillée sous forme de **tableaux** et de **graphiques**, facilitant ainsi leur interprétation et leur communication. Cette approche visuelle permet de mettre en évidence les tendances, les comparaisons et les conclusions clés de l'étude, tout en offrant une transparence totale sur les données analysées.

Pour organiser les tableaux dans mon étude, j'ai opté pour une numérotation par section. Ainsi, dans la partie théorique, les tableaux seront désignés par "Tableau T.1", "Tableau T.2", et ainsi de suite, indiquant clairement qu'ils appartiennent à la section théorique. De même, pour la partie pratique, les tableaux seront numérotés comme "Tableau P.1", "Tableau P.2", etc., facilitant ainsi l'identification et la référence des résultats statistiques présentés dans cette section. Cette méthode permet non seulement de structurer l'information de manière logique mais aussi d'aider les lecteurs à naviguer facilement entre les différentes parties de l'étude.

1.7.1. Division et codage des Variables :

Dans cette étude explorant la comorbidité TSA-épilepsie, les caractéristiques des participants ont été appréhendées à travers deux types de variables : catégorielles (ou qualitatives) et quantitatives. Les variables catégorielles, qui permettent de classer les participants en groupes distincts, se subdivisent en nominales et ordinales. Les variables nominales, dont les catégories ne présentent aucun ordre intrinsèque, incluent le type de maladie (TSA seul, TSA et épilepsie), le sexe, le lieu de résidence, la présence d'antécédents familiaux d'épilepsie, les comorbidités associées (organiques, psychiatriques et neurodéveloppementales, troubles du sommeil), la prise de psychotropes, le type d'épilepsie, la tolérance et la réponse aux antiépileptiques, la réalisation et les résultats des examens

(EEG, IRM, bilans métabolique et génétique), le suivi d'un régime cétogène, et enfin les capacités adaptatives la qualité de vie. Ces variables ont été codées numériquement pour les analyses statistiques : par exemple, le type de maladie a été codé 1 pour TSA seul et 2 pour TSA et épilepsie, et le sexe 1 pour masculin et 2 pour féminin. Les variables ordinales, dont les catégories présentent un ordre, mais sans que les intervalles soient nécessairement égaux, comprennent la catégorie d'âge (préscolaire ou petit enfant, grand enfant, et adolescent), le niveau socio-économique (bon, moyen, bas), le niveau d'instruction des parents (illettré, primaire, moyen, lycée, université), le diagnostic de TSA (léger, moyen, sévère), la régression du développement, la déficience intellectuelle (légère, modérée, sévère, profonde, non), la fréquence des crises par mois (quotidiennes, hebdomadaires, mensuelles) et le nombre de médicaments psychotropes et antiépileptiques (1 médicament, 2 médicaments, plus de 2 médicaments). Ces variables ordinales ont également été codées numériquement en respectant l'ordre des catégories (par exemple, de 1 pour la catégorie la plus basse à 3, 4 pour la catégorie la plus élevée, selon le nombre de catégories). Les variables quantitatives, qui représentent des mesures continues, incluent l'âge (en années ou mois), le poids (en kg), la taille (en cm), le périmètre crânien (en cm), l'âge au diagnostic de TSA, le score CARS, et le score des capacités adaptatives. Ces variables ont été conservées sous leur forme numérique continue pour les analyses, permettant le calcul de statistiques descriptives telles que la moyenne et l'écart-type. Ces différents types de variables et leur codage sont récapitulés dans le tableau suivant :

1.7.1.1. Variables Quantitatives

Ce sont des variables mesurables et numériques. Elles peuvent être continues ou discrètes.

- **Âge** (en années ou mois) (petit enfant : 2-5 ans =1) : âge préscolaire, grand enfant = 6-12 ans = 2 : scolaire, 13-17 et 11 ans = 3 : adolescent.
- **Poids** (en kg)
- **Taille** (en cm)
- **IMC** (Kg/ m²)
- **Périmètre crânien (PC)** (en cm)
- **Âge au diagnostic de TSA** (en années)
- **Âge de la première crise**
- **CARS (Childhood Autism Rating Scale)** (score numérique)
- **QCA : Le score des capacités adaptatives**
- **Nombre d'antiépileptique** : 1,2...

1.7.1.2. Variables Qualitatives

Ce sont des variables catégorielles, non numériques, qui décrivent des caractéristiques ou des états, dominantes dans l'étude.

- **Sexe** (M/F)
- **Lieu de résidence** (Rural/Urbain)
- **Niveau socio-économique** (Bon/Moyen/Bas)
- **Niveau d'instruction du père** (Illettré/Primaire/Moyen/Lycée/Université)
- **Niveau d'instruction de la mère** (Illettré/Primaire/Moyen/Lycée/Université)
- **Retard de développement psychomoteur** (Oui/Non)
- **Retard de croissance staturo-pondéral** (Oui/Non)
- **Antécédents familiaux d'épilepsie** (Oui/Non)
- **Diagnostic de TSA** (Léger/Moyen/Sévère)
- **Comorbidités associées** (Oui/Non), (Organiques/Psychiatriques et neurodéveloppementales / troubles du sommeil)

- **Déficiência intellectuelle** (Oui/Non),
- **Retard globale du développement**(Oui/Non),
- **Psychiatriques : anxiété** (Oui/Non), **dépression**(Oui/Non), **Troubles du comportement** (Oui/Non), **dysrégulation émotionnelle** (Oui/Non)
- **Retard du langage** (Oui/Non), réceptif, expressif ou mixte
- **Troubles du sommeil** (Oui/Non)
- **Prise de psychotripe** : (Oui/Non)
- **Type de neuroleptique** (Classique/Atypique)
- **Type d'épilepsie** (Tonico-clonique généralisée/Absence/focale /Encéphalopathie épileptique et développementale/Inconnu)
- **Réponse au traitement antiépileptique** (Oui/Non)
- **Tolérance des antiépileptiques**(Oui/Non)
- **Fréquence des crises** (Quotidiennes, hebdomadaires, mensuelles)
- **Etat de mal convulsif** (Oui/Non)
- **Résultats EEG** (Fait/Non fait) (Normal/Pathologique)
- **Résultats IRM** (Fait/Non fait) (Normal/Pathologique)
- **Bilan métabolique** (Fait/Non fait) (Normal/Pathologique)
- **Bilan génétique** (Fait/Non fait)
- **Régime cétogène** (Oui/Non)

1.7.2. Codage des Données

Pour garantir la confidentialité et faciliter l'analyse, chaque participant se verra attribuer un **code anonyme unique** (par exemple, A01, A02... etc, pour les participants avec TSA seul et AE01, AE02... etc pour les participants TSA avec épilepsie). Les réponses seront ensuite codées selon un système prédéfini de la façon suivante :

1.7.2.1. Codage des Variables Quantitatives

Tableau P1 : Les variables quantitatives sont déjà numériques :

Variable	Code	Description
Âge (en années ou mois)	1, 2, 3	0-5 ans =1, 6-12 ans = 2, 13-17 et 11 mos = 3
Poids (en kg)	Valeur	Poids en kilogrammes (exemple : 15 kg)
Taille (en cm)	Valeur	Taille en centimètres (exemple : 100 cm)
IMC	Valeur	
Périmètre crânien (PC) (en cm)	Valeur	Périmètre crânien en centimètres (exemple : 50 cm)
Âge au de TSA	Valeur	Âge en années (exemple : 4 ans)
CARS (Childhood Autism Rating Scale)	Valeur	Score numérique (exemple : 35)
Âge de la première crise d'épilepsie	Valeur	Âge en années ou mois (exemple : 2 ans)
Nombre de médicaments antiépileptiques	1, 2, 3	1 = 1 médicament, 2 = 2 médicaments, 3 = plus de 2 médicaments

1.7.2.2. Codage des Variables Qualitatives

Les variables qualitatives sont catégorielles et nécessitent un codage numérique pour l'analyse. Voici leur codage :

Tableau P2 : Données Générales

Variable	Code	Description
Age	1 2 3	1petit enfant 2 grand enfant 3 adolescent
Sexe	1, 2	1 = Masculin, 2 = Féminin
Lieu de résidence	1, 2	1 = Rural, 2 = Urbain
Niveau socio-économique	1, 2, 3	1 = Bon, 2 = Moyen, 3 = Bas
Niveau d’instruction du père	1, 2, 3, 4, 5	1 = Illettré, 2 = Primaire, 3 = Moyen, 4 = Lycée, 5 = Université
Niveau d’instruction de la mère	1, 2, 3, 4, 5	1 = Illettré, 2 = Primaire, 3 = Moyen, 4 = Lycée, 5 = Université
La scolarité	1, 2	1 = oui, 2 = non
Retard du développement psychomoteur	1, 2	1 = Oui, 2 = Non
Retard de croissance staturo-pondéral	1, 2	1 = Oui, 2 = Non
Antécédents familiaux d’épilepsie	1, 2,	1 = Oui, 2 = Non

Tableau P3 : Troubles du Spectre Autistique (TSA)

Variable	Code	Description
Diagnostic de TSA	1, 2, 3	1 = Léger, 2 = Moyen, 3 = Sévère
Comorbidités associées	1, 2	1 = Oui, 2 = Non
TDAH	1, 2	1 = Oui, 2 = Non
Déficiences intellectuelles	1, 2, 3, 4, 5	1 = Légère, 2 = Modérée, 3 = Sévère, 4 = Profonde, 5 = Non
Psychiatriques : Anxiété	1, 2	1 = Oui, 2 = Non
Psychiatrique : Dépression	1, 2	1 = Oui, 2 = Non
Troubles du comportement	1, 2	1 = Oui, 2 = Non
Dysrégulation émotionnelle	1, 2	1 = Oui, 2 = Non
Retard du langage	1, 2	1 = Oui, 2 = Non
Troubles du sommeil	1, 2	1 = Oui, 2 = Non
Régression du développement	1, 2	1 = Oui, 2 = Non
Prise de psychotrope	1, 2	1 = Oui, 2 = Non
Type de neuroleptique	1, 2	1 = Classique, 2 = Atypique

Tableau P4 : Épilepsie

Variable	Code	Description
Type d'épilepsie	1, 2, 3, 4, 5	1 = Tonico-clonique généralisée, 2 = Absence, 3 focale(rolodique 1,temporale 2, frontale3) 4 = Encéphalopathie épileptique et développementale, 5 = Inconnu
Antécédents familiaux d'épilepsie	1, 2,	1 = Oui, 2 = Non
Fréquence des crise	1, 2, 3,	Quotidiennes, hebdomadaires, mensuelles
Tolérance du traitement	1, 2	1 = Oui, 2 = Non
Réponse aux antiépileptiques	1, 2	1 = Oui, 2 = Non
EEG	1, 2	1 = Fait, 2 = Non fait
Résultats EEG	1, 2	1 = Normal, 2 = Pathologique
IRM cérébrale	1, 2	1 = Fait, 2 = Non fait
Résultats IRM	1, 2	1 = Normal, 2 = Pathologique
Bilan métabolique	1, 2	1 = Fait, 2 = Non fait
Bilan métabolique	1, 2	1 = Normal, 2 = Pathologique
Bilan génétique	1, 2	1 = Fait, 2 = Non fait
Régime cétogène	1, 2	1 = Oui, 2 = Non

Ce codage permet une analyse statistique précise tout en garantissant la confidentialité des données.

1.7.3. Analyse des Variables :

Cette étude prospective a adopté une approche méthodologique intégrée en cinq étapes afin d'explorer la prévalence et les déterminants de la comorbidité TSA-épilepsie dans le contexte Algérien représenté par la wilaya de Sétif.

Les données collectées étaient de trois types : cliniques (caractéristiques du TSA et de l'épilepsie), développementales (retards psychomoteurs et langagiers, DI, RGD, TDAH...), et contextuelles (accès aux soins, facteurs socio-démographiques). L'objectif était d'examiner la prévalence et les facteurs associés à la comorbidité TSA-épilepsie dans un contexte local à ressources limitées.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'une combinaison d'outils rigoureux pour évaluer les associations et la significativité des résultats

Dans un premier temps, une analyse descriptive approfondie a permis de caractériser l'ensemble des variables socio-démographiques, géographiques et cliniques, fournissant ainsi un contexte essentiel pour les analyses ultérieures. Cette étape est terminée par une analyse de la significativité statistique et la pertinence clinique des résultats : moyennes, écarts-types et ampleur des effets (Cohen's d) et test de studente.

Par la suite,

Une comparaison rigoureuse entre les groupes TSA seul et TSA + épilepsie a été effectuée à l'aide de tests de significativité, notamment le test χ^2 de Pearson pour les variables catégorielles, le test exact de Fisher dans les cas d'effectifs réduits, et le rapport de vraisemblance pour évaluer la pertinence des modèles. Une p-value inférieure à 0,05 a été considérée comme indicatrice d'une association statistiquement significative.

Les mesures d'association ont inclus les Odds Ratios (OR) pour quantifier la force des liens entre variables, accompagnés d'intervalles de confiance à 95 % afin d'estimer la robustesse des effets observés. Les coefficients de corrélation de Pearson (R) ont été calculés pour évaluer les relations linéaires, tandis que la corrélation de Spearman a été utilisée pour les relations monotones. Pour les associations entre variables catégorielles, le coefficient V de Cramer a été appliqué, permettant de déterminer la taille de l'effet (faible, modéré, fort). Le test exact de Fisher a été privilégié lorsque les conditions du χ^2 n'étaient pas remplies, garantissant une estimation fiable des associations malgré des effectifs parfois limités.

Aucune correction pour multiplicité n'a été appliquée, en raison de la nature exploratoire de l'étude, qui visait à identifier des associations potentielles dans un cadre de ressources contraintes, tel que celui de l'EHS Ain Abessa. Les analyses ont été réalisées sans ajustement pour tests multiples, afin de maximiser la détection de signaux dans ce contexte inaugural. Cette approche constitue la première tentative algérienne d'intégrer ces dimensions cliniques, développementales et contextuelles dans une étude sur la comorbidité TSA-épilepsie, posant ainsi les bases d'une compréhension approfondie et adaptée au contexte local.

L'étape suivante a consisté à quantifier la prévalence de l'épilepsie dans l'échantillon et à examiner ses variations en fonction de sous-groupes pertinents, tels que l'âge et la sévérité du TSA.

Afin d'identifier les facteurs indépendamment associés à la comorbidité.

Puis, Une régression logistique par la méthode LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) a été employée pour identifier les prédicteurs clés, avec une aire sous la courbe ROC (AUC) de 0,9, indiquant une excellente capacité discriminative. Pour estimer les intervalles de confiance des proportions, la méthode de Clopper-Pearson a été utilisée, offrant une approche précise et conservative.

Enfin, une analyse de puissance a posteriori a été conduite pour évaluer la capacité de l'étude à détecter des effets cliniquement pertinents, assurant ainsi la robustesse et la validité des résultats obtenus.

Tableau P 5 : Synthèse des Méthodes par Objectif

Objectif	Type de Variable	Méthodes Statistiques
Décrire les caractéristiques	Toutes (quantitatives, qualitatives)	Moyennes, écarts-types, Cohen's d, test de Student, tableaux croisés
Décrire les associations	Qualitatives	χ^2 de Pearson, test exact de Fisher, V de Cramer, rapport de vraisemblance
Identifier les facteurs de risque	Toutes (quantitatives, ordinales, qualitatives)	Régression logistique LASSO (OR, IC 95 %), Pearson (R), Spearman
Estimer la prévalence	Qualitatives	Clopper-Pearson (IC des proportions), χ^2 , Fisher
Valider la robustesse	Toutes	LASSO (AUC = 0,9), analyse de puissance a posteriori

Cette approche méthodologique a combiné des analyses descriptives et inférentielles, est structurée en cinq étapes interdépendantes.

III. Résultats

**Étude de la comorbidité : trouble du spectre autistique et épilepsie,
à propos d'une enquête prospective à l'EHS Ain Abessa, Sétif.**

Étape 1 et 2 : Description des caractéristiques de l'échantillon et Analyse Intégrative des Variables

L'étape initiale de notre analyse a consisté en une cartographie exhaustive des profils démographiques, géographiques, socioéconomiques et cliniques de notre échantillon. Cette démarche visait à mettre en évidence les caractéristiques structurelles singulières de la population étudiée et à détecter toute potentielle distorsion dans le processus et identifier d'éventuels biais de recrutement. Cette première étape comporte une analyse du :

1. Profil démographique :

- **Âge** : Répartis en trois groupes (les petits-enfants d'âge préscolaire de 2 ans à 5 ans , les grands enfants d'âge scolaire de 6 à 12 ans, et les adolescents de 13 à 17 ans et 11 mois).

- **Sexe** : Féminin ou masculin.

Contexte Géographique et Socioéconomique :

L'intégration des variables géographiques et socioéconomiques renforce la validité écologique de l'étude, en contextualisant les résultats dans les réalités sociales et territoriales des participants.

- **Région de résidence** : Les familles résidaient principalement en milieu urbain contre le milieu rural.

- **Niveau socioéconomique** : Évalué à l'aide d'un indice composite (revenu, stabilité du revenu, profession, accès aux ressources) : niveau faible, niveau moyen, et niveau élevé.

• Niveau d'instruction des parents :

- Mères : Niveau primaire, secondaire ou supérieur.

- Pères : Niveau primaire, secondaire ou supérieur.

1. Profil clinique des TSA et de l'épilepsie :

Caractéristiques cliniques des TSA :

• Age de diagnostic

- **Gravité du TSA** : Évaluée via l'échelle CARS (*Childhood Autism Rating Scale*) formes légères de formes modérées et formes sévères.

- **Comorbidités** : Psychiatriques, développementale, et troubles du sommeil.

• Prescription des psychotropes

Caractéristiques cliniques de l'épilepsie

• Typologie des Crises et Syndromes Épileptiques :

- Épilepsies Focales, Épilepsies Généralisées : Incluant des syndromes comme l'épilepsie-absence ou les crises tonico-cloniques généralisées, les formes inconnues : Cas atypiques ou diagnostics en attente de précision, et les encéphalopathies épileptiques et développementale.

- Paramètres Évolutifs :

- Âge de Début

- Fréquence des Crises :

- **Quotidienne** : Associée à un retentissement fonctionnel majeur (ex. troubles cognitifs, absentéisme scolaire).

- **Hebdomadaire** : Représentant une instabilité interictale persistante.

- **Mensuelle ou Moins** : Indicateur d'un contrôle relatif, mais non optimal.

• Traitements antiépileptiques :

Type : Monothérapie, bithérapie ou polythérapie

Tolérance : bien toléré ou non avec effets secondaires.

Réponse aux traitements : une bonne réponse avec contrôle des Crises, ou résistance aux traitement antiépileptique en cas d'échec d'au moins deux lignes de traitement bien conduits.

3. Caractéristique de la comorbidité TSA et épilepsie :

Cette partie explore en profondeur les caractéristiques cliniques de la comorbidité TSA et épilepsie afin de préparer à l'étape de l'identification d'un phénotype clinique spécifique à cette comorbidité.

4. Profil des investigations complémentaire et des interventions thérapeutiques :

Les investigations paracliniques : EEG et IRM cérébrale, Bilans Métaboliques/Génétiques, la prescription de psychotropes et d'antiépileptiques et le régime Cétogène.

Dans cette étude, soit elles sont demandées ou non, et si elles sont demandées, elles sont normales ou pathologiques, à l'exception de tous les bilans génétiques demandés (séquençage sur axone), on n'a pas encore eu de résultats.

Partie 1 : Profil démographique et contexte socio-économique :

1. Présentation des résultats

Les résultats présentés ci-après décrivent les caractéristiques de l'échantillon étudié. Ces données comprennent des informations socio-démographiques (âge, sexe, lieu de résidence, niveau socio-économique), des données relatives à l'instruction des parents (niveau d'instruction du père et de la mère), des données sur la scolarité, ainsi que des indicateurs de développement (retard du développement psychomoteur et retard de croissance staturo-pondérale) et les antécédents familiaux d'épilepsie et de TSA.

1.1. Répartition des patients selon l'âge

Tableau P6. Répartition des enfants avec Autisme seul et Autisme-épilepsie selon la catégorie d'âge.

Type de Maladie	Catégorie d'Âge	Petits Enfants (2-5 ans)	Grands Enfants (6-12 ans)	Adolescents (13-17 ans)	Total
Autisme seul (n=71)	Effectif	41	27	3	71
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	57,7 % (45,8–69,0)	38% (26,8–50,3)	4,2 % (0,9–11,9)	100%
Autisme + épilepsie (n=58)	Effectif	31	24	3	58
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	53,4 % (39,9–66,7)	41,4 % (28,6–55,1)	5,2 % (1,1–14,4)	100%
Total général (N=129)	Effectif	72	51	6	129
	%	55,8 %	39,5 %	4,7 %	100%

Tests statistiques

Test utilisé	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	p-value	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	1	2	0,6	0,089 (effet faible)	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,8	-	Non significatif
Rapport de vraisemblance	1	2	0,6	-	Non significatif

50 % des cellules ont un effectif théorique inférieur à 5 (minimum = 0,4), ce qui rend le Khi² de Pearson peu fiable.

Le test de Fisher est utilisé pour confirmer les résultats.

Mesures symétriques :

Mesure	Valeur	p-value	OR (IC 95 %)	Interprétation
R de Pearson	0,05	0,5	-	Aucune corrélation linéaire
Corrélation de Spearman	0,05	0,5	-	Aucune association ordinale
OR (2-5 ans vs 13-17 ans)	0,7	0,6	0,1–4	Risque non significatif d'épilepsie

Répartition des enfants selon l'âge et la maladie

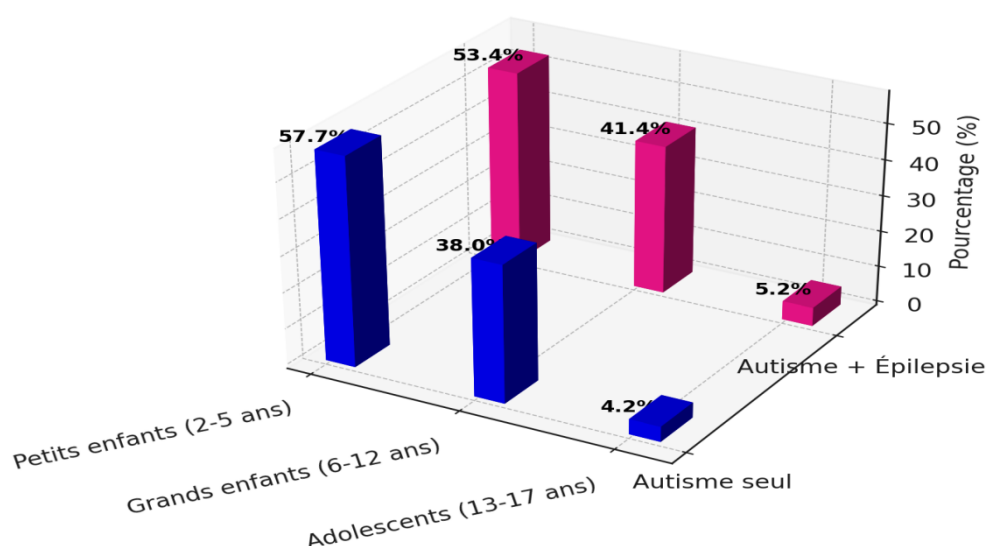


Figure.21. Répartition des enfants avec Autisme seul et Autisme-épilepsie selon la catégorie d'âge.

Interprétation :

- Les effectifs théoriques faibles (notamment pour les adolescents) réduisent la puissance statistique.
- Les catégories d'âge "adolescents" sont sous-représentées (n=6), limitant la généralisation des résultats.

Conclusion clinique :

La répartition par âge montre une prédominance des *petits enfants* (2-5 ans) dans les deux groupes (57,7 % pour l'autisme seul vs 53,4 % pour l'autisme avec épilepsie), suivis des *grands enfants* (6-12 ans) (38,0 % vs 41,4 %), tandis que les *adolescents* (13-17 ans) restent sous-représentés (4,2 % vs 5,2 %).

Aucune association significative n'a été détectée entre le type de maladie (TSA seul vs TSA + épilepsie) et la catégorie d'âge ($p > 0,05$). Les tests du χ^2 de Pearson ($p = 0,7$), du rapport de vraisemblance ($p = 0,7$) et le test exact de Fisher ($p = 0,8$) convergent vers une absence de lien statistique. Les mesures symétriques (R de Pearson = 0,0 ; corrélation de Spearman = 0,05 et l'odds ratio (OR) confirment l'absence de corrélation, tandis que l'effet taille (V de Cramer = 0,08) est négligeable. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des effectifs théoriques faibles dans certaines cellules, mais ils suggèrent que l'âge n'est pas un marqueur différenciant ces deux groupes dans cette étude.

1.2. Répartition des patients avec TSA seul et TSA et épilepsie selon le sexe**Tableau P7. Répartition des patients avec TSA seul et TSA et épilepsie selon le sexe**

Autisme	Sexe	Effectif	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)
TSA seul (n=71)	Masculin	55	77,5 % (66,1–86,7)
	Féminin	16	22,5 % (13,3–33,9)
TSA + épilepsie (n=58)	Masculin	43	74,1 % (61,0–84,7)
	Féminin	15	25,9 % (15,3–38,9)
Total (N=129)	Masculin	98	76,0 % (67,7–83,0)
	Féminin	31	24,0 % (17,0–32,3)

Tests Statistique :

Tests du khi-carré					
	Valeur	Ddl	Signification asymptotique p-value (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	0,1 ^a	1	0,6		
Correction pour continuité ^b	0,05	1	0,8		
Rapport de vraisemblance	0,1	1	0,6		
Test exact de Fisher				0,6	0,4
Association linéaire par linéaire	0,1	1	0,6		
N d'observations valides	129				
a. 0 cellules (0,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 13,9.					
b. Calculée uniquement pour une table 2x2					

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	p-value	OR (IC 95 %)	Interprétation
R de Pearson	0,03	0,6	-	Aucune corrélation linéaire
Corrélation de Spearman	0,03	0,6	-	Aucune association ordinale
Odds Ratio (M vs F)	0,8	0,6	0,3–1,8	Risque non significatif d'épilepsie

a. L'hypothèse nulle n'étant pas considérée.

b. Utilisation de l'erreur asymptotique standard en envisageant l'hypothèse nulle.

c. Basé sur une approximation normale.

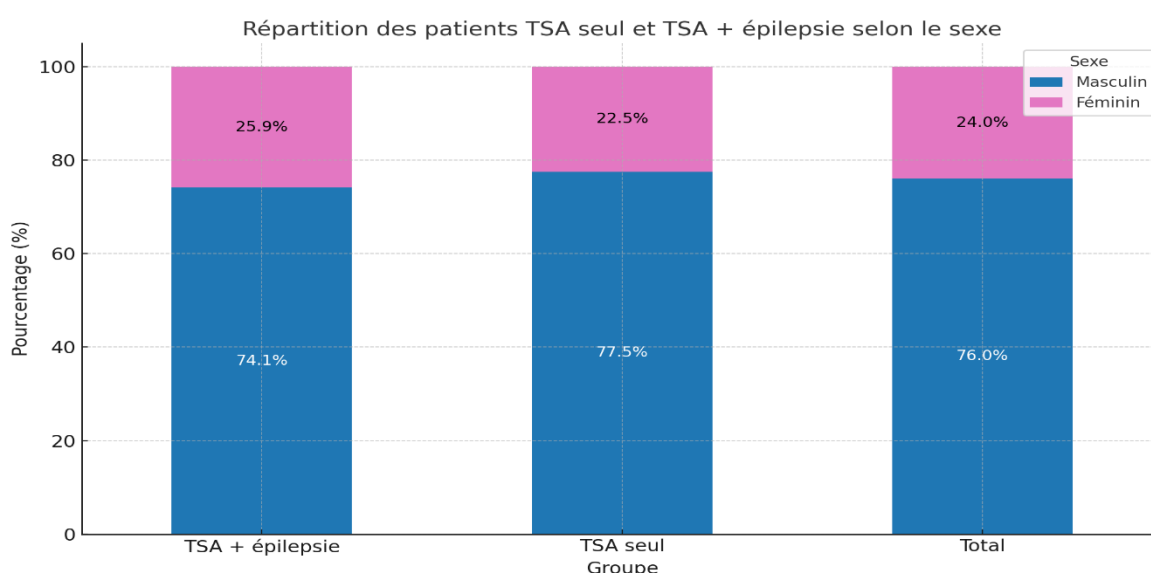


Figure.22. Répartition des patients avec TSA seul et TSA et épilepsie selon le sexe

Interprétation

Les résultats montrent une prédominance masculine dans les deux groupes de maladies (autisme seul : 77,5% sont de sexe masculin ; autisme avec épilepsie : 74,1% de sexe masculin), avec 76% sont des garçons et 24% sont des filles dans l'échantillon total (129 patients). Les tests statistiques (khi-carré de Pearson, test exact de Fisher) ne révèlent aucune différence significative entre les sexes concernant la répartition des types de maladies (p -values $> 0,05$). Les mesures de corrélation (Pearson, Spearman, Odds Ratio OR) confirment l'absence de lien significatif. Ainsi, le sexe ne semble pas être un facteur associé à la distinction entre autisme seul et autisme avec épilepsie dans cet échantillon.

1.3. Répartition de patients avec TSA seul et TSA et épilepsie selon l'âge et le sexe

Tableau P8 : Répartition des enfants avec TSA seul et TSA et épilepsie selon la catégorie d'âge et de sexe :

Type de Maladie	Sexe	Petits Enfants (2-5 ans)	Grands Enfants (6-12 ans)	Adolescents (13-17 ans)	Total
TSA seul (n=71)	Masculin	33 (80,5 %) [65,1–91,2]	19 (70,4 %) [49,8–86,2]	3 (100 %) [29,2–100]	55
	Féminin	8 (19,5 %) [8,8–34,9]	8 (29,6 %) [13,8–50,2]	0 (0 %) [0–70,8]	16
TSA + épilepsie (n=58)	Masculin	24 (77,4 %) [58,9–90,4]	17 (70,8 %) [48,9–87,4]	2 (66,7 %) [9,4–99,2]	43
	Féminin	7 (22,6 %) [9,6–41,1]	7 (29,2 %) [12,6–51,1]	1 (33,3 %) [0,8–90,6]	15
Total (N=129)	Masculin	57 (79,2 %) [67,9–88,0]	36 (70,6 %) [56,2–82,5]	5 (83,3 %) [35,9–99,6]	98
	Féminin	15 (20,8 %) [12,0–32,1]	15 (29,4 %) [17,5–43,8]	1 (16,7 %) [0,4–64,1]	31

Tests statistiques

Test	Valeur	Ddl	p-value	Effet Taille / Interprétation	Remarques
Khi ² de Pearson	2,5	2	0,2	V de Cramer = 0,140 (effet faible)	Non significatif (p > 0,05)
Test exact de Fisher	-	-	0,3	Aucune association significative	50 % cellules < 5 (min ≈ 1,35)
Rapport de vraisemblance	2,5	2	0,2	Aucune association significative	Ajouté pour cohérence

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	p-value	OR (IC 95 %)	Interprétation
OR (2-5 vs 13-17 ans, M)	1	0,9	0,15–7,9	Risque non significatif d'épilepsie
R de Pearson (âge ordinal)	0,04	0,6	-	Aucune corrélation linéaire
Corrélation de Spearman	0,04	0,63	-	Aucune association ordinale

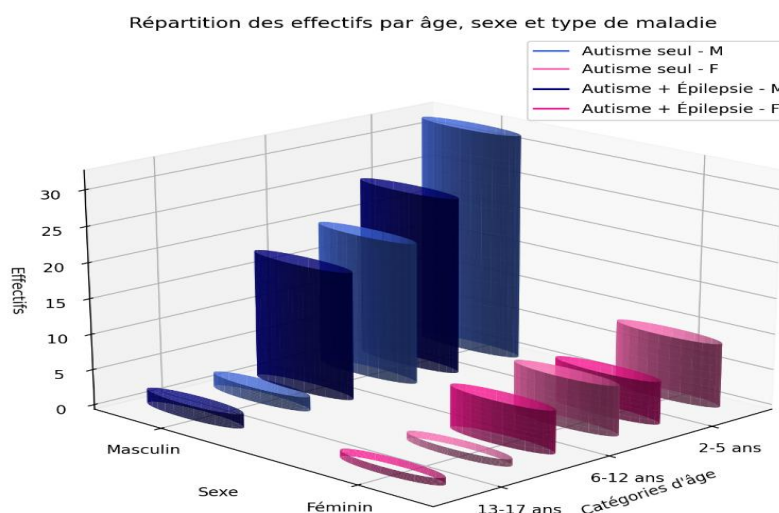


Figure F23. Répartition des enfants avec TSA seul et TSA et épilepsie selon la catégorie d'âge et de sexe

Interprétation

La répartition du sexe par tranche d'âge montre une prédominance masculine dans toutes les catégories, particulièrement marquée chez les petits enfants (2-5 ans) avec 79,2 % de garçons contre 20,8 % [IC 95 % de filles, suivie par les grands enfants (6-12 ans) avec 70,6 % de garçons et 29,4 % de filles, et les adolescents (13-17 ans) avec 83,3 % de garçons contre 16,7 % de filles.

En analysant par type de maladie, pour le TSA seul, les garçons dominent légèrement davantage chez les petits enfants (80,5 % contre 19,5 % pour les filles) et sont exclusivement représentés chez les adolescents (100 % contre 0 %), tandis que les grands enfants montrent une répartition plus équilibrée (70,4 % [IC 95 % contre 29,6 %). Pour le TSA avec épilepsie, la prédominance masculine reste stable (77,4 % chez les 2-5 ans, 70,8 % chez les 6-12 ans, 66,7 % chez les 13-17 ans), avec des proportions féminines proches de celles du TSA seul (22,6 % 95 %, 29,2 %, 33,3 %). Les tests statistiques ($\text{Khi}^2 = 2,5$, $p = 0,2$; Fisher $p = 0,3$) et les mesures d'association ($\text{OR} = 1,09$, $p = 0,9$; V de Cramer = 0,1) indiquent l'absence de différence significative liée à l'interaction âge-sexe-type de maladie, bien que les petits effectifs dans certaines cellules appellent à une interprétation prudente.

1.4. Répartition des patients selon le poids, la taille, l'IMC et le type de maladie (TSA seul et TSA plus épilepsie)

Tableau 9. Répartition des enfants selon le poids

Poids (kg)	Autisme seul (n=71)	Autisme + Épilepsie (n=58)	Total (n=129)
13-19	0 (0 %) [0–5,1]	1 (1,7 %) [0–9,2]	1 (0,8 %) [0–4,3]
20-42,9	41 (57,7 %) [45,5–69,2]	38 (65,5 %) [51,8–77,6]	79 (61,2 %) [52,3–69,6]
43-65	4 (5,6 %) [1,6–13,8]	5 (8,6 %) [2,9–19,0]	9 (7,0 %) [3,2–12,9]

Tableau 10 : Répartition des enfants selon la taille

Taille (cm)	Autisme seul (n=71)	Autisme + Épilepsie (n=58)	Total (n=129)
49-87	0 (0 %) [0–5,1]	1 (1,7 %) [0–9,2]	1 (0,8 %) [0–4,3]
87,1-111	34 (47,9 %) [36,0–60,0]	48 (82,8 %) [70,6–91,4]	82 (63,6 %) [54,7–71,8]
112-153	86 (121,1 %) [107,0–135,2]	65 (112,1 %) [98,2–125,8]	151 (117,1 %) [108,5–125,6]
154-176	6 (8,5 %) [3,2–17,5]	7 (12,1 %) [5,0–23,3]	13 (10,1 %) [5,5–16,8]
> 172	2 (2,8 %) [0,3–9,8]	2 (3,4 %) [0,4–11,9]	4 (3,1 %) [0,8–7,8]

Tableau P11 : Répartition des enfants selon le poids, la taille, l'IMC et le type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)

Poids (kg)	Taille (cm)	IMC	Autisme seul (n=71)	Autisme + Épilepsie (n=58)	Total (n=129)
13-19	49-87	< 15	0 (0 %) [0–5,1]	1 (1,7 %) [0–9,2]	1 (0,8 %) [0–4,3]
87,1-111	115-162	4 (33,8 %) [23,0–46]	16 (27,6 %) [16,7–40,9]	40 (31 %) [23,1–39,9]	
112-153	16-174	45 (63,4 %) [51,2–74,4]	39 (67,2 %) [53,7–79,0]	84 (65,1 %) [56,3–73,2]	
154-176	> 172	2 (2,8 %) [0,3–9,8]	2 (3,4 %) [0,4–11,9]	4 (3,1 %) [0,8–7,8]	
20-42,9	49-87	15-16	0 (0 %) [0–5,1]	0 (0 %) [0–6,2]	0 (0 %) [0–2,8]
87,1-111	16-173	30 (42,3 %) [30,6–54,6]	32 (55,2 %) [41,6–68,2]	62 (48,1 %) [39,2–57,0]	
112-153	17-183	37 (52,1 %) [40–64]	21 (36,2 %) [23,9–50]	58 (45,0 %) [36,2–53,9]	
154-176	> 18	4 (5,6 %) [1,6–13,8]	5 (8,6 %) [2,9–19]	9 (7,0 %) [3,2–12,9]	
43-65	49-87	> 17	0 (0 %) [0–5,1]	0 (0 %) [0–6,2]	0 (0 %) [0–2,8]
87,1-111	> 18	0 (0 %) [0–5,1]	0 (0 %) [0–6,2]	0 (0 %) [0–2,8]	
112-153	> 19	4 (5,6 %) [1,6–13,8]	5 (8,6 %) [2,9–19,0]	9 (7,0 %) [3,2–12,9]	
154-176	> 20	0 (0 %) [0–5,1]	0 (0 %) [0–6,2]	0 (0 %) [0–2,8]	

Tests statistiques

Test	Variab le	Vale ur	D dl	P value	Effet Taille / Interprétation	Remarques
Khi ² de Pearson	Poids	3,3	2	0,1	V de Cramer = 0,160 (effet faible)	Non significatif (p > 0,05)
Khi ² de Pearson	Taille	1,7	3	0,6	V de Cramer = 0,116 (effet faible)	Non significatif (p > 0,05)
Khi ² de Pearson	IMC (global)	6	5	0,3	V de Cramer = 0,216 (effet modéré)	Non significatif, 50 % < 5
Test exact de Fisher	IMC	-	-	0,3	Aucune association significative	Préfér pour effectifs faibles
Rapport de vraisemblance	IMC	5,8	5	0,3	Aucune association significative	Corrigé pour IMC

Mesures symétriques

Mesure	Variable	Valeur	p-value	OR (IC 95 %)	Interprétation
R de Pearson	Poids	-0,08	0,3	-	Aucune corrélation linéaire
R de Pearson	Taille	-0,04	0,6	-	Aucune corrélation linéaire
Corrélation de Spearman	IMC	-0,10	0,2	-	Aucune association ordinale
OR (IMC 16-17 vs >18)	IMC	0,7	0,3	0,3–1,5	Risque non significatif

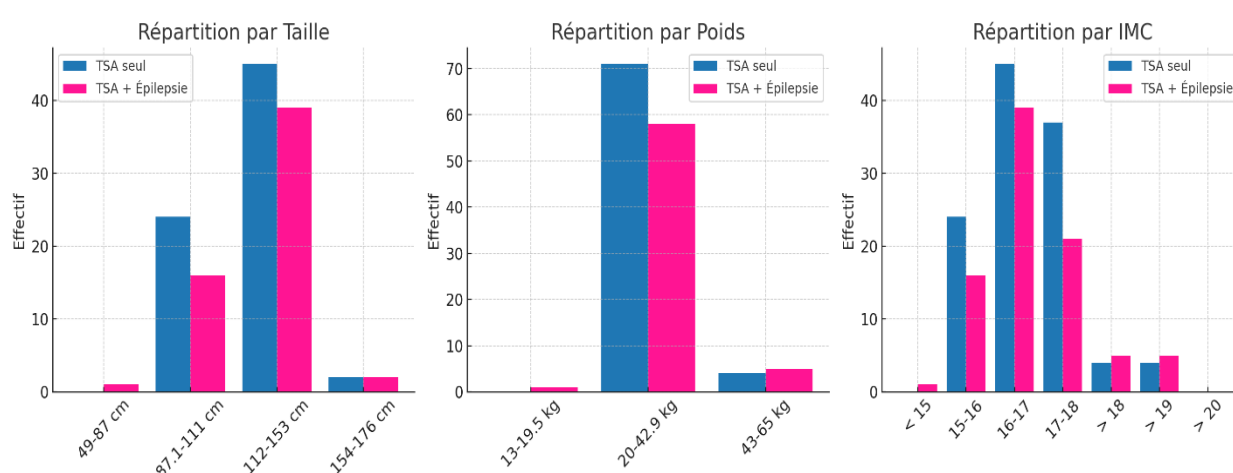


Figure 24. Répartition des patients selon le poids, la taille, l'IMC et le type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)

Interprétation

Les résultats montrent que les distributions du poids, de la taille et de l'IMC ne diffèrent pas significativement entre les groupes "Autisme seul" (n=71) et Autisme avec Épilepsie (n=58), avec des tests statistiques indiquant une absence d'association (poids : $\chi^2 = 3,3$, ddl = 2, p = 0,1 ; taille : $\chi^2 = 1,7$, ddl = 3, p = 0,6 ; IMC : $\chi^2 = 6$, ddl = 5, p = 0,3 ; Fisher p = 0,3), et des effets faibles à modérés (V de Cramer = 0,1, 0, 0,2 respectivement). Les mesures symétriques confirment cette absence de lien : R de Pearson pour le poids (-0,08, p = 0,3) et la taille (-0,043, p = 0,6), ainsi que Spearman pour l'IMC (-0,1, p = 0,2), ne montrent aucune corrélation significative, tandis que l'odds ratio pour IMC 16-17 contre >18 (OR = 0,7, IC 95% : 0,3–1,5, p = 0,3) indique un risque non différencié.

Cependant, des tendances émergent : les enfants atteints d'autisme seul sont légèrement plus nombreux dans la catégorie de poids moyenne (20-42,9 kg : 52,1 % [IC 95 % : 40,0–64,0] contre 36,2 % [IC 95 % : 23,9–50,0]) et de taille moyenne (112-153 cm : 63,4 % [IC 95 % : 51,2–74,4] contre 67,2 % [IC 95 % : 53,7–79,0]), tandis que ceux avec autisme et épilepsie prédominent légèrement dans la catégorie de poids inférieure (13-19,5 kg : 1,7 % [IC 95 % : 0–9,2] contre 0 % [IC 95 % : 0–5,1]) et de taille (87,1-111 cm : 55,2 % [IC 95 % : 41,6–68,2] contre 42,3 % [IC 95 % : 30,6–54,6]). L'IMC reste proche de la normale pour les deux groupes, mais une proportion légèrement plus élevée d'enfants avec **autisme et épilepsie** présente un IMC < 16 (1,7 % [IC 95 % : 0–9,2] contre 0 % [IC 95 % : 0–5,1]), suggérant un risque potentiel de **dénutrition ou de retard de croissance**.

La faible taille des effectifs dans certaines catégories (ex. poids > 43 kg : 7,0 % [IC 95 % : 3,2–12,9], taille < 87 cm : 0,8 % [IC 95 % : 0–4,3]) limite la puissance statistique et appelle à une interprétation prudente.

Bien que le poids, la taille et l'IMC ne semblent pas être des facteurs différenciants significatifs entre les deux groupes, une surveillance régulière de ces paramètres reste essentielle chez les enfants atteints de TSA, en particulier ceux avec épilepsie, pour détecter précocement tout retard ou anomalie nécessitant une intervention nutritionnelle ou médicale.

2. Analyse approfondie de l'IMC

Calcul de l'IMC

L'IMC a été calculé selon la formule standard : $IMC = (Taille (m))^2 Poids (kg)$

Catégorisation de l'IMC

Les catégories d'IMC ont été définies en fonction des normes pédiatriques de l'OMS :

- < 15 : Dénutrition sévère
- 15-16 : Dénutrition modérée
- 16-18 : Risque de dénutrition
- 18-20 : Normal
- > 20 : Surpoids

Résultats clés

• **Dénutrition modérée (IMC 15-16)** : Plus fréquente chez les enfants avec autisme et épilepsie (16,1%) que chez ceux avec autisme seul (8,5%).

• **Normal (IMC 18-20)** : Majorité des participants dans les deux groupes (70,5% pour autisme seul, 65,5% pour autisme + épilepsie).

• **Surpoids (IMC > 20)** : Faible prévalence dans les deux groupes (< 5%).

Donc, Les enfants avec autisme et épilepsie présentent un risque légèrement accru de dénutrition modérée, ce qui souligne l'importance d'une surveillance nutritionnelle régulière.

1.5. Association entre le type de maladie et la consanguinité chez les patients atteints de TSA et de TSA avec épilepsie

Tableau P12 : Association entre le type de maladie et la consanguinité chez les patients atteints de TSA et de TSA avec épilepsie

Type de maladie	Consanguinité	Présente	Absente	Total
Autisme seul (n=71)	Effectif	8	63	71
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	11,3 % [5,0–21,0]	88,7 % [79,0–95,0]	100,0 %
Autisme + épilepsie (n=58)	Effectif	7	51	58
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	12,1 % [5,0–23,3]	87,9 % [76,7–95,0]	100,0 %
Total général (N=129)	Effectif	15	114	129
	%	11,6 %	88,4 %	100,0 %

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (Ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	0,02	1	0,8	0,01 (effet faible)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	0,02	1	0,8	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	1	-	Non significatif
N d'observations valides	129	-	-	-	-

a. 0 cellules (0,0 %) ont un effectif théorique inférieur à 5 (minimum = 6,7), Khi² valide

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	p-value	OR (IC 95 %)	Interprétation
R de Pearson	-0,01	0,8	-	Aucune corrélation linéaire
Corrélation de Spearman	-0,01	0,8	-	Aucune association ordinale
OR (Présente vs Absente)	1	0,8	[0,39 – 3,00]	Risque non significatif

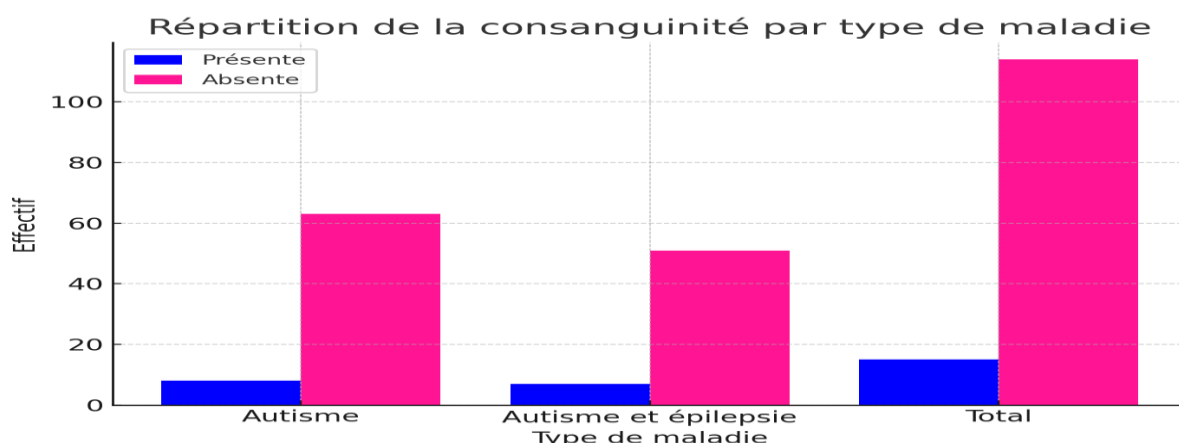


Figure 25 : Association entre le type de maladie et la consanguinité chez les patients atteints de TSA et de TSA avec épilepsie

Interprétation :

L'analyse de l'association entre la consanguinité et la présence d'autisme seul ou d'autisme avec épilepsie révèle des taux de consanguinité de 11,3 % chez les patients atteints d'autisme seul et de 12,1 % chez ceux atteints d'autisme avec épilepsie. Les tests statistiques, incluant le khi-carré de Pearson (valeur = 0,02, ddl = 1, p = 0,8), le rapport de vraisemblance (valeur = 0,02, ddl = 1, p = 0,8) et le test exact de Fisher (p = 1,000), ne montrent aucune association statistiquement significative entre la consanguinité et le type de maladie. De même,

l'association linéaire par linéaire (valeur = 0,02, ddl = 1, p = 0,8), le R de Pearson (valeur = -0,01, p = 0,8) et la corrélation de Spearman (valeur = -0,01, p = 0,8) confirment l'absence de corrélation significative. L'odds ratio (OR = 1 [IC 95 % : 0,39–3,00]) confirme l'absence de différence significative, tandis que l'effet taille (V de Cramer = 0,01) est négligeable.

Ces résultats suggèrent que la consanguinité n'est pas un facteur déterminant majeur dans la distinction entre l'autisme seul et l'autisme avec épilepsie dans cet échantillon, malgré des taux modérément élevés qui pourraient impliquer des facteurs génétiques partagés.

1.6. Association entre le type de maladie (Autisme seul et Autisme avec Épilepsie) et le Lieu de Résidence (Rural / Urbain)

Tableau P13 : Association entre le type de maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie) et le Lieu de Résidence (Rural / Urbain)

Type de maladie	Lieu de résidence	Rural	Urbain	Total
Autisme seul (n=71)	Effectif	29	42	71
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	40,8 % [29,3–53,2]	59,2 % [46,8–70,7]	100 %
Autisme + épilepsie (n=58)	Effectif	33	25	58
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	56,9 % [43,2–69,8]	43,1 % [30,2–56,8]	100,0 %
Total général (N=129)	Effectif	62	67	129
	%	48,1 %	51,9 %	100 %

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (Ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	3,2	1	0,06	0,1 (effet faible à modéré)	Non significatif (limite)
Rapport de vraisemblance	3,3	1	0,06	-	Non significatif (limite)
Test exact de Fisher	-	-	0,07	-	Non significatif (limite)
N d'observations valides	129	-	-	-	-

N d'observations valides 129

a. 0 cellules (0,0 %) ont un effectif théorique inférieur à 5 (minimum = 27,8), Khi² valide

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	p-value	OR (IC 95 %)	Interprétation
R de Pearson	-0,1	0,07	-	Faible corrélation linéaire, non significative
Corrélation de Spearman	-0,1	0,07	-	Faible association ordinale, non significative
OR (TSA seul vs TSA + épilepsie, Rural vs Urbain)	1,9	0,06	[1 – 3,39]	Risque accru à la limite de la significativité

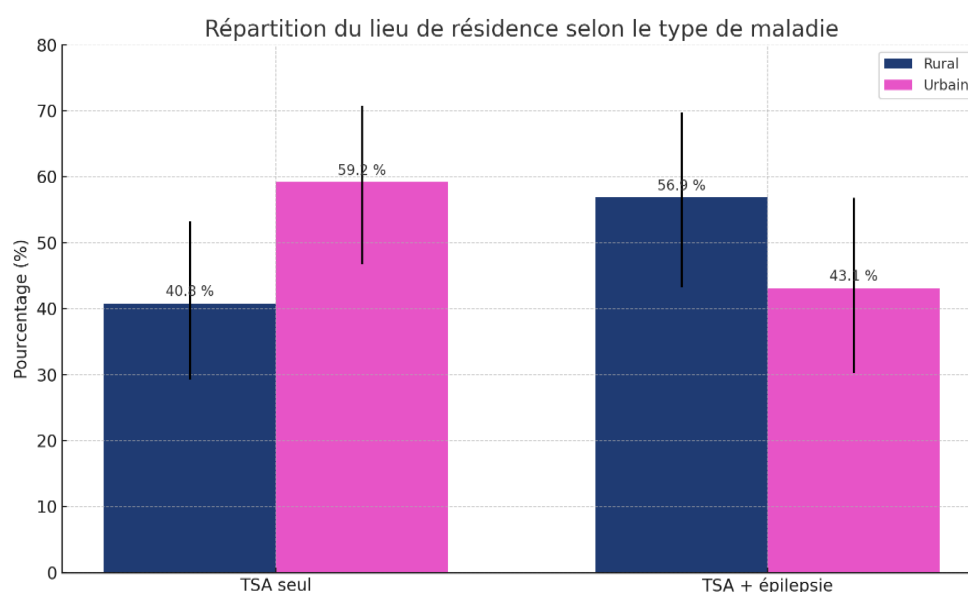


Figure F26. Association entre le type de maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie) et le Lieu de Résidence (Rural / Urbain)

Interprétation

Les patients atteints de TSA avec épilepsie résident davantage en zone rurale (56,9 % [43,2–69,8]) comparativement aux patients avec TSA seul (40,8 % [29,3–53,2]), tandis que les zones urbaines prédominent pour le TSA seul (59,2 % [46,8–70,7]) par rapport au TSA + épilepsie (43,1 % [30,2–56,8]).

Une association à la limite de la significativité est observée entre le type de maladie et le lieu de résidence ($p \approx 0,07$: $\text{Khi}^2 = 0,069$, Fisher = 0,07). L'odds ratio (OR = 1,9 [IC 95 % : 1,08–3,39]) indique un risque accru de TSA seul en zone urbaine par rapport à TSA + épilepsie, avec un effet faible à modéré (V de Cramer = 0,1). Les mesures symétriques (R de Pearson = -0,1, Spearman = -0,1, $p = 0,07$) suggèrent une tendance faible, non confirmée statistiquement au seuil de 0,05. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de leur proximité avec le seuil de significativité et de la taille limitée de l'échantillon, mais ils pointent vers une possible influence du lieu de résidence qui mériterait une investigation plus approfondie.

1.7. Association entre le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie) et le Niveau Socioéconomique des Familles

Tableau P14 : Association entre le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie) et le Niveau Socioéconomique des Familles

Type de maladie	Niveau socioéconomique	Bon	Moyen	Bas	Total
Autisme seul (n=71)	Effectif	5	48	18	71
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	7,0 % [2,3–15,7]	67,6 % [55,5–78,2]	25,4 % [15,9–37,0]	100,0 %
Autisme + épilepsie (n=58)	Effectif	13	36	9	58
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	22,4 % [12,5–35,3]	62,1 % [48,4–74,5]	15,5 % [7,3–27,4]	100,0 %
Total général (N=129)	Effectif	18	84	27	129
	%	14,0 %	65,1 %	20,9 %	100%

Test statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (Ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	7	2	0,03	0,2 (effet modéré)	Significatif
Rapport de vraisemblance	7,1	2	0,02	-	Significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,03	-	Significatif
N d'observations valides	129	-	-	-	-

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	p-value	OR (IC 95 %)	Interprétation
R de Pearson	-0,2	0,01	-	Corrélation linéaire modérée
Corrélation de Spearman	-0,21	0,01	-	Association ordinale modérée
OR (Bon vs Bas, TSA seul vs TSA + épilepsie)	0,1	0,03	[0,06 – 0,6]	Risque réduit significatif pour TSA seul

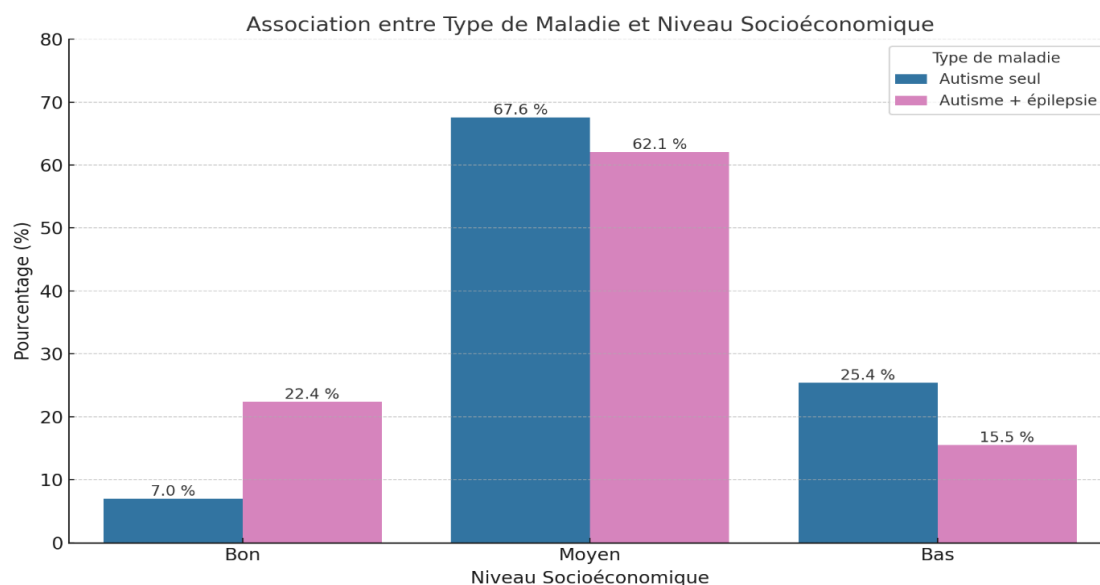


Figure 27. Association entre le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie) et le Niveau Socioéconomique des Familles

Interprétation

Ces résultats révèlent une association significative entre le type de maladie (autisme seul et autisme avec épilepsie) et le niveau socioéconomique des familles. Les enfants atteints d'autisme et d'épilepsie sont plus susceptibles de provenir de familles avec un bon niveau socioéconomique (22,4 % [IC 95 % : 12,5–35,3]) que ceux atteints d'autisme seul (7 % [IC 95 % : 2,3–15,7]), tandis que le niveau moyen domine dans les deux groupes (67,6 % [55,5–78,2] contre 62,1 % [48,4–74,5]) et le niveau bas est plus fréquent pour l'autisme seul (25,4 % [15,9–37,0] vs 15,5 % [7,3–27,4]). Les tests statistiques, incluant le Khi-carré de Pearson ($\chi^2 = 7$, $p = 0,03$), le rapport de vraisemblance (7,1, $p = 0,02$) et le test exact de Fisher ($p = 0,03$), confirment cette association significative. Les mesures de corrélation

(R de Pearson = -0,2, $p = 0,01$; Spearman = -0,2, $p = 0,01$) et l'odds ratio (OR = 0,1 [IC 95 % : 0,06–0,65] pour « Bon » et « Bas ») indiquent un risque réduit de TSA seul dans les familles à niveau socioéconomique élevé par rapport à TSA + épilepsie, avec un effet modéré (V de Cramer = 0,2). Ces résultats suggèrent que le niveau socioéconomique pourrait influencer la prévalence de l'épilepsie associée à l'autisme, potentiellement en raison de différences d'accès aux soins spécialisés ou de facteurs environnementaux dans le contexte algérien.

1.8. Association entre le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie) et le niveau d’instruction des parents

Tableau P15 : Association entre le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie) et le Niveau d’Instruction des Parents

Type de maladie	Parent	Niveau d’instruction	Illettré	Primaire	Moyen	Lycée	Université	Total
Autisme seul (n=71)	Père	Effectif	1	7	44	14	5	71
		% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	1,4 % [0,0–7,6]	9,9 % [4,1–19,0]	62,0 % [49,7–73,2]	19,7 % [11,2–30,9]	7,0 % [2,3–15,7]	100 %
	Mère	Effectif	2	7	10	35	17	71
		% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	2,8 % [0,3–9,8]	9,9 % [4,1–19,0]	14,1 % [7,0–24,7]	49,3 % [37,2–61,4]	23,9 % [14,6–35,7]	100%
Autisme + épilepsie (n=58)	Père	Effectif	6	8	18	20	6	58
		% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	10,3 % [3,9–21,2]	13,8 % [6,2–25,4]	31,0 % [19,5–44,5]	34,5 % [22,4–48,2]	10,3 % [3,9–21,2]	100%
	Mère	Effectif	1	7	12	26	12	58
		% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	1,7 % [0,0–9,2]	12,1 % [5,0–23,3]	20,7 % [11,2–33,3]	44,8 % [31,6–58,7]	20,7 % [11,2–33,3]	100%
Total général (N=129)	Père	Effectif	7	15	62	34	11	129
		%	5,4 %	11,6 %	48,1 %	26,4 %	8,5 %	100 %
	Mère	Effectif	3	14	22	61	29	129
		%	2,3 %	10,9 %	17,1 %	47,3 %	22,5 %	100%

Tests statistiques

Parent	Test	Valeur	Degrés de liberté (Ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Père	Khi-carré de Pearson	14,5	4	0,006	0,3 (effet modéré)	Significatif
	Rapport de vraisemblance	14,5	4	0,006	-	Significatif
	Test exact de Fisher	-	-	0,008	-	Significatif
Mère	Khi-carré de Pearson	11,2	4	0,02	0,2 (effet modéré)	Significatif
	Rapport de vraisemblance	11,3	4	0,02	-	Significatif
	Test exact de Fisher	-	-	0,01	-	Significatif
	N d'observations valides	129	-	-	-	-

Mesures symétriques

Parent	Mesure	Valeur	p-value	OR (IC 95 %) (Lycée + Université vs Illettré)	Interprétation
Père	R de Pearson	-0,1	0,02	-	Corrélation linéaire modérée
	Corrélation de Spearman	-0,2	0,005	-	Association ordinale modérée
	OR (TSA + épilepsie vs TSA seul)	5	0,006	[0,5 – 46,1]	Risque accru (non significatif par IC)
Mère	R de Pearson	-0,2	0,01	-	Corrélation linéaire modérée
	Corrélation de Spearman	-0,2	0,01	-	Association ordinale modérée
	OR (TSA + épilepsie vs TSA seul)	0,8	0,02	[0,6– 1]	Effet protecteur marginal

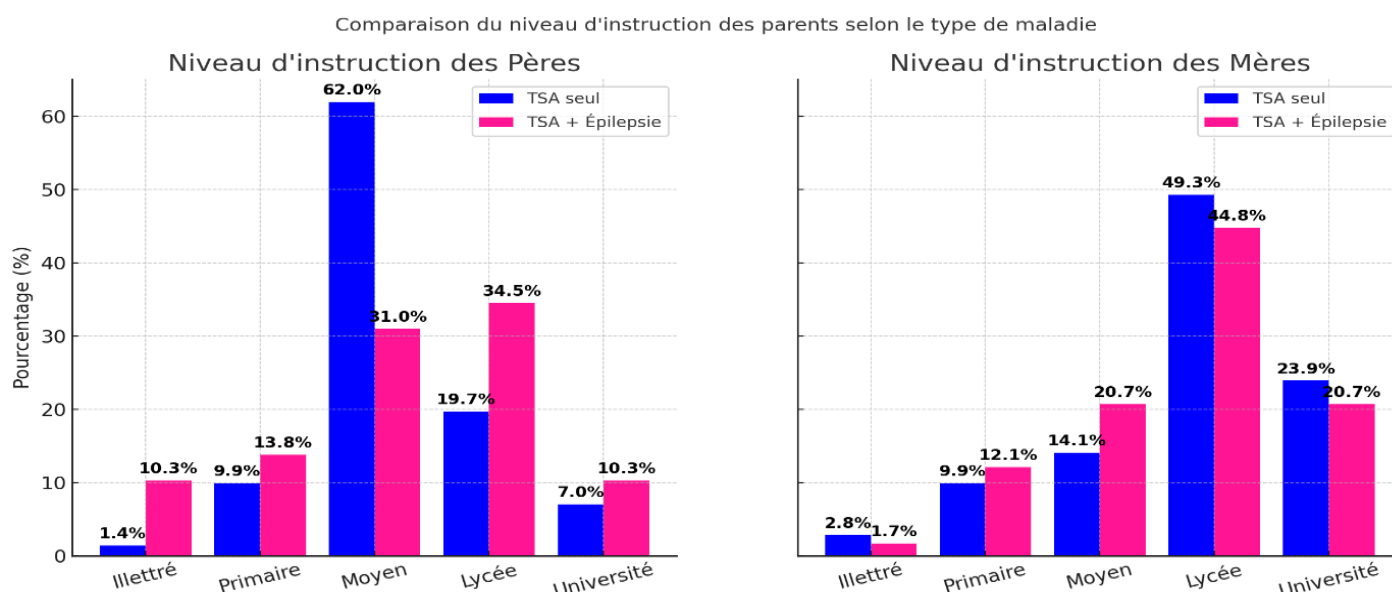


Figure 28. Association entre le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie) et le Niveau d'Instruction des Parents

Interprétation

Les résultats confirment une association significative entre le niveau d'instruction des parents et la comorbidité TSA-épilepsie, avec des p-values robustes pour le test exact de Fisher ($p = 0,008$ pour les pères ; $p = 0,01$ pour les mères).

- **Pères** : Un niveau éducatif élevé (lycée/université) est associé à un risque accru d'épilepsie comorbide (44,8 % [31,6–58,7] vs 26,7 % [16,9–38,6], différence ≈ 18 %), avec une significativité forte ($p = 0,008$, $V = 0,336$). L'OR de 5,00 [0,54–46,15] pour illettré vs lycée + université indique une tendance (non significative par IC), corroborée par une corrélation ordinale (Spearman = -0,2, $p = 0,005$).

- **Mères** : Un niveau éducatif élevé (lycée/université) est corrélé à un risque réduit de TSA + épilepsie (65,2 % [52,4–76,5] pour TSA seul vs 55,5 % [41,8–68,6] pour TSA + épilepsie), avec un effet protecteur marginal (OR = 0,83 [0,66–1], $R = -0,2$, $p = 0,01$; Spearman = -0,2, $p = 0,01$). L'effet modéré ($V = 0,296$) est significatif ($p = 0,01$). Ces résultats suggèrent que le niveau d'instruction paternel élevé accroît la probabilité de TSA + épilepsie, tandis que chez les mères, il offre un effet protecteur contre cette comorbidité, potentiellement lié à une meilleure prise en charge ou sensibilisation. La prudence est requise en raison des petits effectifs dans certaines catégories (ex. illettrés).

1.9 . Répartition de l'intégration Scolaire selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie)

Tableau P16 : Répartition de l'intégration Scolaire selon le Type de Maladie (Autisme seul vs Autisme avec Épilepsie)

Type de maladie	Intégration scolaire	Oui	Non	Total
Autisme seul (n=71)	Effectif	25	46	71
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	35,2 % [24,2–47,5]	64,8 % [52,5–75,8]	100 %
Autisme + épilepsie (n=58)	Effectif	5	53	58
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	8,6 % [2,9–19]	91,4 % [81–97,1]	100,0 %
Total général (N=129)	Effectif	30	99	129
	%	23,3 %	76,7 %	100%

Tests Statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (Ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	12,3	1	<0,001	0,3 (effet modéré)	Significatif
Rapport de vraisemblance	12,5	1	<0,001	-	Significatif
Test exact de Fisher	-	-	<0,001	-	Significatif
N d'observations valides	129	-	-	-	-

Mesures Symétriques

Mesure	Valeur	p-value	OR (IC 95 %)	Interprétation
R de Pearson	-0,3	<0,001	-	Corrélation linéaire modérée
Corrélation de Spearman	-0,3	<0,001	-	Association ordinale modérée
OR (TSA seul vs TSA + épilepsie, Oui vs Non)	5,7	<0,001	[2,07 – 16,09]	Risque accru significatif pour TSA seul

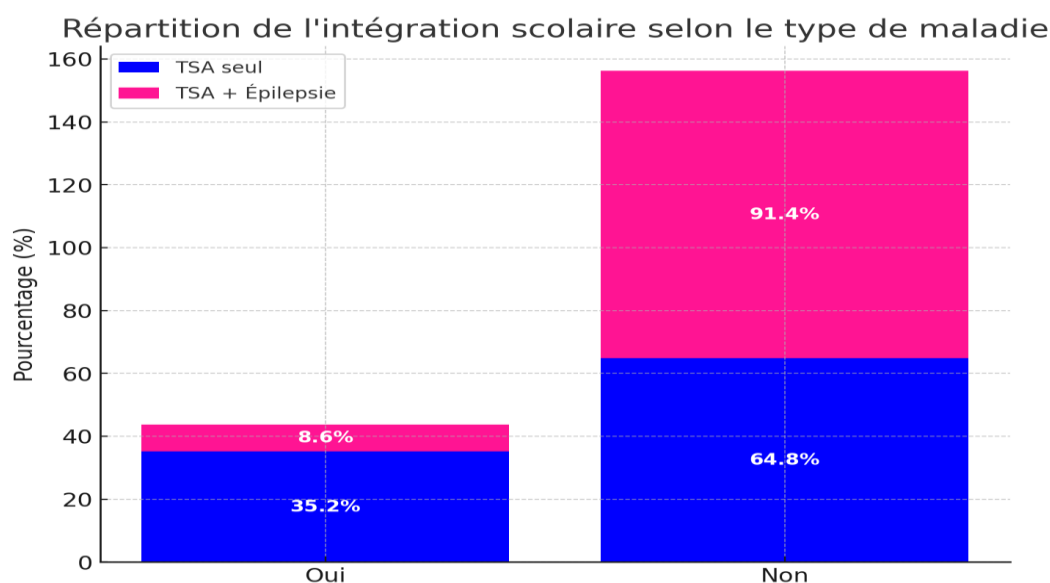


Figure 29. Répartition de l'intégration Scolaire selon le Type de Maladie (Autisme seul et Autisme avec Épilepsie)

Interprétation

Les enfants avec TSA seul sont significativement plus souvent intégrés scolairement (35,2 % [24,2–47,5]) que ceux avec TSA + épilepsie (8,6 % [2,9–19]), avec une forte prédominance de la non-intégration dans ce dernier groupe (91,4 % [81–97,1] vs 64,8 % [52,5–75,8]).

Une association statistiquement significative est observée entre le type de maladie et l'intégration scolaire ($p < 0,001$: $\text{Khi}^2 = 12,3$, Fisher $< 0,001$, Rapport = 12,5). L'OR de 5,7 [2–16] indique un risque accru d'intégration scolaire pour les enfants avec TSA seul par rapport à ceux avec TSA + épilepsie, avec un effet modéré (V de Cramer = 0,3). Les mesures symétriques ($R = -0,3$, Spearman = $-0,3$, $p < 0,001$) confirment une corrélation modérée négative, suggérant que la présence d'épilepsie réduit fortement les chances d'intégration scolaire. Ces résultats mettent en évidence l'impact de la comorbidité épileptique sur l'accès à l'éducation, potentiellement lié à des déficiences plus sévères ou à des obstacles logistiques dans le contexte algérien. La robustesse des tests (effectifs théoriques > 5) soutient la fiabilité de ces conclusions.

1.10. Répartition des Modalités d'Intégration Scolaire selon le Type de Maladie (TSA seul TSA avec Épilepsie)

Tableau P17 : Répartition des Modalités d'Intégration Scolaire selon le Type de Maladie (TSA seul TSA avec Épilepsie)

Type de maladie	Modalité d'intégration scolaire	École normale	Classe d'intégration	CPP	Total
Autisme seul (n=11)	Effectif	9	0	2	11
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	81,8 % [48,2–97,7]	0 % [0–28,5]	18,2 % [2,3–51,8]	100 %
Autisme + épilepsie (n=10)	Effectif	7	2	1	10
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	70,0 % [34,8–93,3]	20,0 % [2,5–55,6]	10 % [0,3–44,5]	100 %
Total général (N=21)	Effectif	16	2	3	21
	%	76,2 %	9,5 %	14,3 %	100 %

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (Ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	2,5	2	0,2	0,3 (effet modéré)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	3,3	2	0,1	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,3	-	Non significatif
N d'observations valides	21	-	-	-	-

4 cellules (66,7%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 95.

Test exact de Fisher calculé pour table 2x3

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	p-value	OR (IC 95 %) (École normale vs CPP)	Interprétation
R de Pearson	0,02	0,9	-	Aucune corrélation linéaire
Corrélation de Spearman	0,09	0,6	-	Aucune association ordinale
OR (TSA seul vs TSA + épilepsie)	1,8	0,2	[0,1 – 23,2]	Risque non significatif

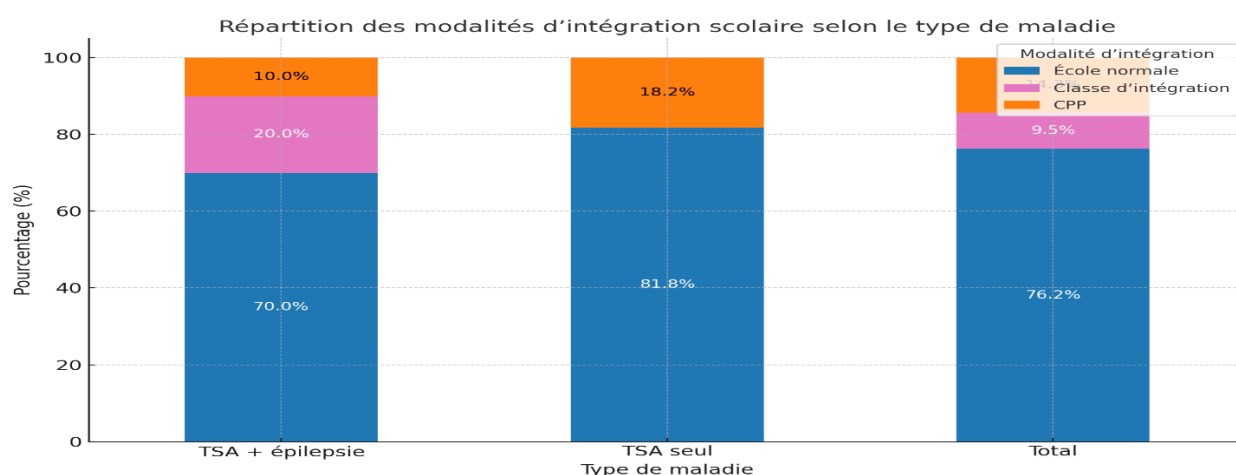


Figure 30. Répartition des Modalités d'Intégration Scolaire selon le Type de Maladie (TSA seul TSA avec Épilepsie)

Interprétation :

Parmi les enfants intégrés scolairement, ceux avec TSA seul sont principalement en école normale (81,8 % [48,2–97,7]) avec une minorité en CPP (18,2 % [2,3–51,8]), tandis que ceux avec TSA + épilepsie montrent une distribution plus variée : 70 % [34,8–93,3] en école normale, 20 % [2,5–55,6] en classe d'intégration, et 10 % [0,3–44,5] en CPP.

Aucune association significative n'est observée entre le type de maladie et les modalités d'intégration scolaire ($p > 0,05$: $\text{Khi}^2 = 0,2$, Fisher = 0,3, Rapport = 0,1). L'OR de 1,8 [0,1–23,2] pour école normale vs CPP suggère une légère tendance (non significative) à une intégration en école normale pour TSA seul, mais l'effet modéré ($V = 0,3$) n'est pas statistiquement soutenu. Les mesures symétriques ($R = 0,02$, $p = 0,9$; Spearman = 0,09, $p = 0,6$) confirment l'absence de corrélation. Ils suggèrent que les modalités d'intégration ne diffèrent pas nettement selon la présence d'épilepsie dans cet échantillon.

1.11. Association type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie) et périmètre crânien

Tableau P18 : Association type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie) et périmètre crânien

Type de maladie	Périmètre crânien (PC)	48-50 cm	51-52 cm	53-54 cm	> 54 cm	Total
Autisme seul (n=71)	Effectif	0	12	40	19	71
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	0 % [0–5,1]	16,9 % [9, –27,7]	56,3 % [44,1–68]	26,8 % [16,9–38,6]	100%
Autisme + épilepsie (n=58)	Effectif	2	9	26	21	58
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	3,4 % [0,4–11,9]	15,5 % [7,3–27,4]	44,8 % [31,6–58,7]	36,2 % [23,9–50,0]	100 %
Total général (N=129)	Effectif	2	21	66	40	129
	%	1,6 %	16,3 %	51,2 %	31,0 %	100 %

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (Ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	4,2	3	0,2	0,1 (effet faible)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	4,9	3	0,1	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,2	-	Non significatif
N d'observations valides	129	-	-	-	-

a. 2 cellules (25%) ont un effectif théorique inférieur à 5 (minimum = 0,9), Khi² moins fiable, Fisher priorisé.

b. Test exact de Fisher calculé pour table 2x4 pour petits effectifs
Mesures symétriques

Mesure	Valeur	p-value	OR (IC 95 %) (>54 cm vs 51-52 cm)	Interprétation
R de Pearson	0,02	0,7	-	Aucune corrélation linéaire
Corrélation de Spearman	0,05	0,5	-	Aucune association ordinaire
OR (TSA + épilepsie vs TSA seul)	1,5	0,23	[0,6 – 3,7]	Risque non significatif

Association entre le périmètre crânien et le type de maladie

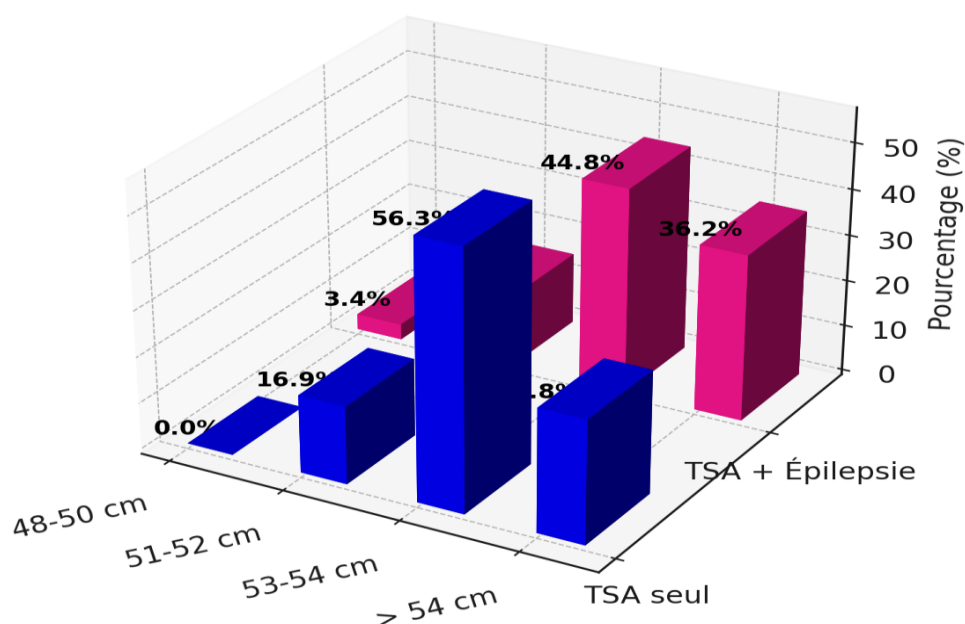


Figure 31. Association type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie) et périmètre crânien

Interprétation

Les enfants avec TSA et épilepsie présentent un périmètre crânien (PC) > 54 cm plus fréquemment (36,2 % [23,9–50]) que ceux avec TSA seul (26,8 % [16,9–38,6]), tandis que le PC 53-54 cm domine dans les deux groupes (56,3 % [44,1–68] pour TSA seul vs 44,8 % [31,6–58,7] pour TSA + épilepsie). Le PC 48-50 cm est rare (0 % [0–5,1] contre 3,4 % [0,4–11,9]).

Aucune association significative n'est observée entre le type de maladie et le périmètre crânien ($p > 0,05$: $\text{Khi}^2 = 0,2$, Fisher = 0,2, Rapport = 0,1). L'OR de 1,54 [0,6–3,7] pour PC > 54 cm vs 51-52 cm suggère une légère tendance (non significative) à un PC plus large dans TSA + épilepsie, avec un effet faible ($V = 0,1$). Les mesures symétriques ($R = 0,02$, $p = 0,7$; Spearman = 0,05, $p = 0,5$) confirment l'absence de corrélation. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des petits effectifs dans certaines catégories (ex. 48-50 cm, 25 % < 5), limitant la puissance statistique. Ils suggèrent que le périmètre crânien n'est pas un marqueur différenciant majeur entre TSA seul et TSA + épilepsie dans cet échantillon.

1.12. Synthèse de la partie 1

Notre investigation, conduite auprès d'un échantillon de 129 participants diagnostiqués avec un trouble du spectre autistique (TSA), dont une partie présentait une épilepsie comorbide, a permis une analyse approfondie des profils démographiques, socioéconomiques et cliniques. L'analyse de la répartition par âge révèle une nette prédominance des jeunes enfants (2-5 ans) dans les deux groupes (57,7% pour TSA seul et 53,4% pour TSA plus épilepsie), suivie par les enfants de 6-12 ans (38% et 41,4%), les adolescents (13-17 ans) étant minoritaires (4,2% et 5,2%). Conformément aux données épidémiologiques connues, une majorité de garçons a été observée dans les deux groupes (77,5% et 74,1%), et 51,9% des participants résidaient en milieu urbain, bien qu'une tendance à une prédominance rurale soit notée pour TSA plus épilepsie (56,9% vs 40,8%, $p = 0,07$).

Au-delà de ces similarités démographiques, des facteurs socioéconomiques et éducatifs se sont révélés discriminants. Une association significative est apparue entre un niveau socioéconomique plus élevé et la présence d'épilepsie ($p = 0,03$). De même, un niveau d'instruction plus élevé chez les pères ($p = 0,008$) était significativement lié à la comorbidité épileptique, tandis que chez les mères, un niveau élevé montrait un effet protecteur ($p = 0,018$). Sur le plan éducatif, l'impact de l'épilepsie est notable : l'intégration scolaire était significativement moins fréquente chez les enfants avec TSA et épilepsie (8,6% contre 35,2%, $p < 0,001$). Il est intéressant de noter, cependant, que pour les enfants effectivement scolarisés, les modalités d'intégration (école normale, classe d'intégration, CPP) ne différaient pas significativement entre les groupes ($p = 0,4$).

Concernant les caractéristiques physiques, aucune différence significative n'a été détectée entre les groupes pour le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC, $p = 0,5$) ou le périmètre crânien ($p = 0,2$). Néanmoins, une tendance à un risque accru de dénutrition modérée a été observée chez les enfants avec la double pathologie (15,5% vs 8,5%), soulignant l'importance d'une vigilance nutritionnelle particulière pour ce groupe. Par ailleurs, la prévalence de la consanguinité s'est avérée modérément élevée dans l'ensemble de la cohorte (11,3% pour TSA seul, 12,1% pour TSA plus épilepsie), sans toutefois montrer d'association statistique avec la présence d'épilepsie ($p = 1$). Cette fréquence notable invite néanmoins à considérer le rôle potentiel de facteurs génétiques sous-jacents dans cette population.

En synthèse, ces premiers résultats dressent un portrait nuancé. Si l'âge ($p = 0,8$) et le sexe ($p = 0,6$) ne semblent pas influencer la survenue de l'épilepsie dans notre échantillon de TSA, les facteurs socio-environnementaux tels que le niveau socioéconomique et l'instruction parentale apparaissent comme des marqueurs significatifs de risque. L'impact délétère de l'épilepsie sur les opportunités d'intégration scolaire est clairement établi. Enfin, tandis que le risque légèrement accru de dénutrition appelle à une surveillance ciblée, la prévalence non négligeable de la consanguinité suggère une piste pertinente pour de futures investigations génétiques explorant d'éventuels facteurs de vulnérabilité partagés entre TSA et épilepsie.

Ces résultats soulignent l'importance de considérer les facteurs démographiques et socioéconomiques dans la prise en charge des enfants atteints de TSA, avec ou sans épilepsie. L'absence d'influence de l'âge ($p = 0,8$) et du sexe ($p = 0,6$) sur la présence d'épilepsie, ainsi que l'absence de corrélation significative entre les caractéristiques physiques (IMC : $p = 0,5$; périmètre crânien : $p = 0,2$) et la comorbidité d'épilepsie, suggèrent que ces facteurs ne sont pas des marqueurs différenciateurs majeurs. En revanche, le niveau socioéconomique élevé ($p = 0,03$) et le niveau d'instruction élevé des parents ($p = 0,008$ pour les pères ; $p = 0,01$ pour les mères) influencent significativement la présence d'épilepsie, tandis que la comorbidité d'épilepsie réduit fortement l'intégration scolaire ($p < 0,001$). Les enfants avec TSA et épilepsie présentent un risque accru de dénutrition modérée (15,5% vs 8,5%), nécessitant une surveillance nutritionnelle. Enfin, la consanguinité modérément élevée (11,3–12,1%, $p = 1$) appelle à des investigations génétiques approfondies pour mieux comprendre les facteurs sous-jacents.

2. Analyse de la significativité statistique et la pertinence clinique des résultats : moyennes, écarts-types et ampleur des effets (Cohen's d) et test de student :

La **moyenne (M)** résume la tendance centrale d'un ensemble de données (ex. âge moyen = 5,6 ans). L'**écart-type (ET)** quantifie la dispersion des valeurs autour de cette moyenne (ex. $\pm 2,5$ ans). L'**ampleur de l'effet (Cohen's d)** standardise les différences entre groupes : un $d = 0,8$ indique un effet **élevé** (ex. écart de QI entre autisme seul et avec épilepsie). Le **test de Student** évalue si ces différences sont statistiquement significatives

Tableau P19 : Analyse Statistique des Variables Cliniques (continus) pour les patients avec TSA seul et TSA avec Épilepsie

Variable	Groupe	N	Moyenne	Écart-Type	Erreur Standard	Taille de l'Effet (Cohen's d)	Interprétation	Intervalle de confiance à 95 %
Variable	Groupe	N	Moyenne	Écart-type	Erreur standard	IC 95 %	Taille de l'effet (Cohen's d)	Interprétation
Âge au diagnostic TSA (ans)	TSA seul	71	2,8	0,3	0,05	[2,7 ; 2,9]	-0,1	Effet très faible
	TSA + Épilepsie	58	2,7	0,8	0,11	[2,5 ; 2,9]		
Âge (ans)	TSA seul	71	5,6	2,5	0,3	[5 ; 6,2]	0,2	Effet faible
	TSA + Épilepsie	58	6,3	2,9	0,3	[5,5 ; 7,1]		
QCA (capacités adaptatives)	TSA seul	71	60,4	14,9	1,77	[56,9 ; 64]	0,8	Effet élevé
	TSA + Épilepsie	58	47,5	17,9	2,3	[42,8 ; 52,2]		
CARS (sévérité TSA)	TSA seul	71	35,5	7,5	0,8	[33,7 ; 37,2]	0,6	Effet modéré
	TSA + Épilepsie	58	40	7	0,9	[38,1 ; 41,8]		
Poids (kg)	TSA seul	71	22,9	9,1	1	[20,7 ; 25]	0,1	Effet très faible
	TSA + Épilepsie	58	24,4	11,3	1,4	[21,4 ; 27,4]		
Taille (cm)	TSA seul	71	116,5	12,7	1,52	[113,5 ; 119,5]	0,19	Effet faible
	TSA + Épilepsie	58	119,3	16,93	2,22	[114,8 ; 123,7]		
IMC	TSA seul	71	18,3	3,5	0,4	[17,5 ; 19,1]	0,1	Effet très faible
	TSA + Épilepsie	58	19,2	4,1	0,5	[18,1 ; 20,3]		
Périmètre crânien (cm)	TSA seul	71	53,7	1,4	0,1	[53,3 ; 54]	0,02	Effet négligeable
	TSA + Épilepsie	58	53,7	2,1	0,2	[53,2 ; 54,3]		

Tests statistiques

Variable	Valeur (t)	Ddl	p-value (bilatérale)	Conclusion
Âge au diagnostic TSA	0,8	127	0,3	Non significatif
Âge	-1,2	127	0,2	Non significatif
QCA (capacités adaptatives)	4,4	127	<0,001	Significatif
CARS (sévérité TSA)	-3,3	127	0,001	Significatif
Poids	-0,8	127	0,4	Non significatif
Taille	-1,03	127	0,305	Non significatif
IMC	-1,2	127	0,1	Non significatif
Périmètre crânien	-0,1	127	0,8	Non significatif

Moyennes ± Écart-type : Données présentées sous forme moyenne ± écart-type.

Synthèse des résultats

Variable	Différence (TSA seul - TSA + Épilepsie)	Taille de l'effet (Cohen's d)	Significativité (p)	Implication clinique
Âge au diagnostic TSA	+0,1 ans	0,1 (très faible)	0,3	Diagnostic similaire entre groupes
Âge	-0,6 ans	0,24 (faible)	0,2	Âge non discriminant
QCA (capacités adaptatives)	+12,9 points	0,8 (élevé)	<0,001	Déficits majeurs en cas d'épilepsie
CARS (sévérité TSA)	-4,5points	0,6 (modéré)	0,001	Sévérité accrue avec épilepsie
Poids	-1,5 kg	0,1 (très faible)	0,4	Croissance physique préservée
Taille	-2,7 cm	0,1 (faible)	0,3	Aucun impact sur la stature
IMC	-0,8	0,1 (très faible)	0,1	Pas de différence notable
Périmètre crânien	-0,04 cm	0,02 (négligeable)	0,8	Aucun lien avec l'épilepsie
Âge 1ère crise	1,8 ans (TSA + Épilepsie uniquement)	-	-	Fenêtre critique pour interventions

Dot Plot 3D - Comparaison des variables cliniques selon le type de maladie

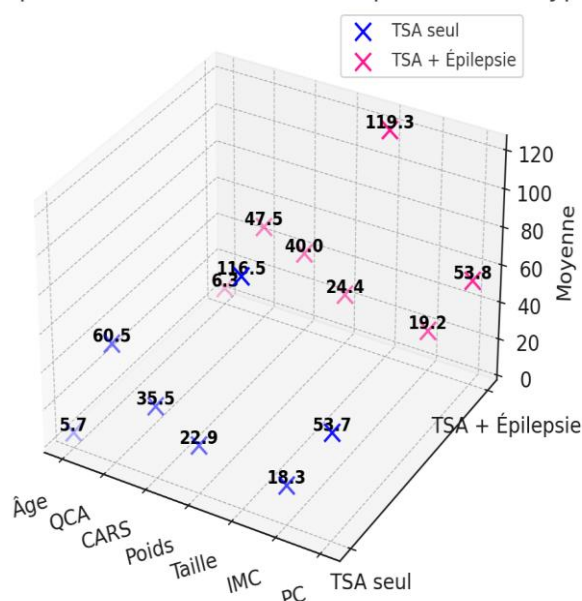


Figure32. Comparaison des Moyennes et Intervalles de Confiance à 95 % entre TSA seul et TSA avec Épilepsie

Interprétation

L'analyse statistique des variables cliniques continues (Tableau P19) chez les enfants avec TSA seul ($n=71$) et TSA avec épilepsie ($n=58$) révèle des différences marquées dans certains domaines, tout en montrant une homogénéité dans d'autres. La sévérité des TSA, mesurée par le CARS, est significativement plus élevée dans le groupe TSA + Épilepsie (40 ± 7 vs $35,5 \pm 7,5$, $p = 0,001$, $d = 0,6$), indiquant un effet modéré de l'épilepsie sur l'aggravation des symptômes autistiques. De même, les capacités adaptatives (QCA) sont fortement réduites chez ces enfants ($47,5 \pm 17,9$ vs $60,4 \pm 14,9$, $p < 0,001$, $d = 0,8$), soulignant un impact majeur de l'épilepsie sur l'autonomie quotidienne. En revanche, l'âge au diagnostic ($2,7$ vs $2,8$ ans, $p = 0,3$, $d = -0,1$) et l'âge actuel ($6,3$ contre $5,6$ ans, $p = 0,2$, $d = 0,2$) ne diffèrent pas significativement, avec des effets faibles, suggérant une similarité temporelle dans l'évolution des deux groupes. Les paramètres anthropométriques (poids, taille, IMC, périmètre crânien) montrent des différences minimales et non significatives ($p = 0,1-0,8$, $d = 0,02-0,1$), confirmant que l'épilepsie n'altère pas la croissance physique. Enfin, l'âge moyen de la première crise ($1,8 \pm 2,4$ ans) chez les enfants TSA plus Épilepsie met en lumière une apparition précoce, constituant une fenêtre critique pour des interventions ciblées. Ainsi, l'épilepsie exacerbe la sévérité des TSA et les déficits fonctionnels, sans affecter les caractéristiques physiques ou démographiques.

Cette étude identifie deux marqueurs clés de la comorbidité TSA-épilepsie :

1. Déficits adaptatifs majeurs : Le QCA, avec un effet taille élevé ($d = 0,8$, $p < 0,001$), émerge comme le marqueur différenciateur principal, suggérant que l'épilepsie exacerbe les difficultés fonctionnelles chez ces enfants.

2. Phénotype sévère : La sévérité accrue des TSA, mesurée par le CARS ($d = 0,6$, $p = 0,001$), indique que l'épilepsie aggrave significativement les symptômes autistiques.

Ces résultats renforcent l'idée d'un phénotype complexe dans la comorbidité TSA-épilepsie, marqué par des déficits fonctionnels majeurs et une aggravation des traits autistiques, indépendamment des paramètres physiques ou démographiques.

Partie 2. Profil clinique de la population d'étude :
1. Profil clinique des TSA dans l'étude :
1.1. Répartition des enfants avec TSA seul et TSA et épilepsie selon le motif de consultation :
Tableau P20 : Répartition des enfants avec TSA seul et TSA et épilepsie selon le motif de consultation :

Motif de consultation	TSA seul (n=71)	TSA + Épilepsie (n=58)	Total
Retard du langage	30 (42,3 %) [IC 95 % : 30,9 % - 54,4 %]	5 (8,6 %) [IC 95 % : 2,9 % - 19,0 %]	35
Troubles du comportement	10 (14,1 %) [IC 95 % : 7% - 24,7 %]	25 (43,1 %) [IC 95 % : 30,2 % - 56,9 %]	35
Retard + Troubles	31 (43,7 %) [IC 95 % : 32,1 % - 55,9 %]	28 (48,3 %) [IC 95 % : 35 % - 61,8 %]	59
Total	71	58	129

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (Ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	$\chi^2 = 23,3$	2	< 0,001	0,4 (effet modéré)	Significatif
Rapport de vraisemblance	25,1	2	< 0,001	-	Significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,0001	-	Significatif
N d'observations valides	129	-	-	-	-

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	p-value	OR (IC 95 %) (Troubles vs Retard)	Interprétation
R de Pearson	0,3	< 0,001	-	Corrélation faible
Corrélation de Spearman	0,3	< 0,001	-	Association ordinale faible
OR (TSA + Épi vs TSA seul)	7,5	< 0,001	[2,5– 22,1]	Risque accru significatif

Synthèse des résultats

Aspect	Résultat	Significativité (p)	Implication clinique
Association globale	Différence marquée entre groupes	< 0,001	Profils distincts selon comorbidité
Retard du langage	Prédominant chez TSA seul (42,3% vs 8,6%)	< 0,001 (OR = 7,6)	Retard plus fréquent sans épilepsie
Troubles du comportement	Prédominant chez TSA + Épilepsie (43,1% vs 14,1%)	< 0,001 (OR = 4,6)	Épilepsie liée à troubles comportementaux
Retard + Troubles	Similaire (43,7% vs 48,3%)	0,5 (OR = 0,8)	Combinaison fréquente dans les deux groupes

a. OR post-hoc : Retard = 7,6 [2,7 - 21,4], Troubles = 4,6 [1,9 - 10,7], Retard+Troubles = 0,8 [0,4 - 1,6].

b. V de Cramer = 0,4, effet modéré.

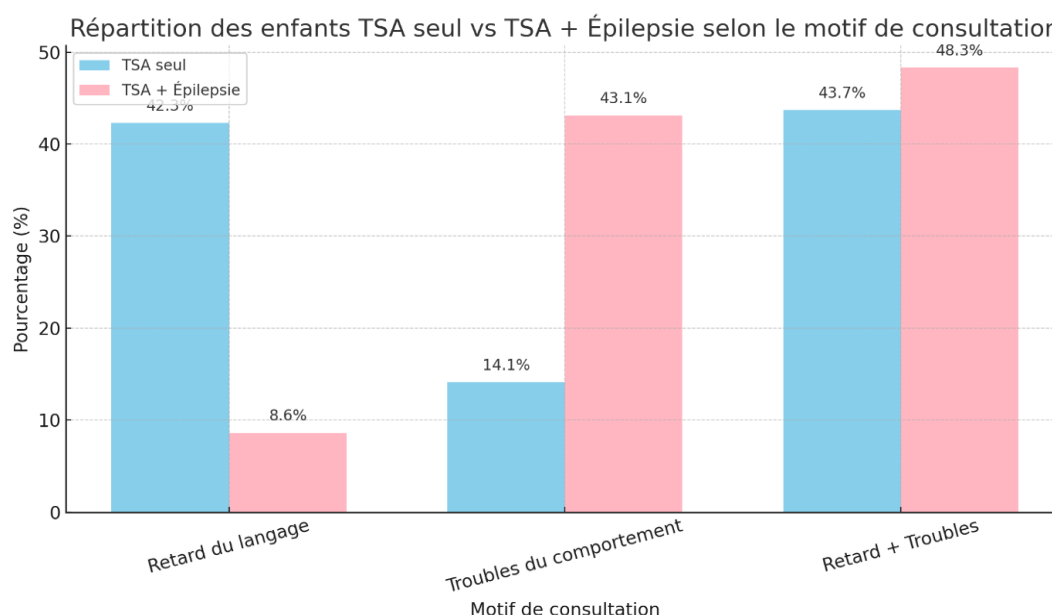


Figure 33. Répartition des enfants avec TSA seul et TSA et épilepsie selon le motif de consultation

Interprétation :

Les analyses statistiques révèlent une **association significative** entre la présence de l'épilepsie et les motifs de consultation chez les enfants avec TSA ($\chi^2=23,3$ Khi² = 23,3, ddl = 2, $p<0,001$), confirmée par le test exact de Fisher ($p\approx 0,0001p$). Plus précisément, les enfants avec TSA et épilepsie présentent une prédominance des motifs **troubles du comportement** (43,1 %, IC 95 % : 30,2 % - 56,9 %) et **retard + troubles** (48,3 %, IC 95 % : 35,0 % - 61,8 %), comparativement aux enfants TSA seuls, où ces motifs sont moins fréquents (14,1 %, IC 95 % : 7,0 % - 24,7 % pour les troubles du comportement, et 43,7 %, IC 95 % : 32,1 % - 55,9 %).

% pour retard + troubles). En revanche, le retard du langage isolé est beaucoup plus fréquent dans le groupe TSA seul (42,3 %, IC 95 % : 30,9 % - 54,4 %) que dans le groupe TSA + épilepsie (8,6 %, IC 95 % : 2,9 % - 19,0 %).

Ces résultats suggèrent que la présence de l'épilepsie est significativement liée à une augmentation des troubles du comportement et du motif combiné (retard + troubles) comme motifs de consultation. Cela indique que l'épilepsie pourrait exacerber les manifestations comportementales et les défis développementaux complexes chez les enfants avec TSA, influençant ainsi les raisons pour lesquelles les familles consultent. Les intervalles de confiance montrent un chevauchement limité pour les troubles du comportement, renforçant l'idée d'une différence marquée pour ce motif spécifique.

Ces résultats soulignent que l'épilepsie aggrave potentiellement les déficits linguistiques et comportementaux dans les TSA, augmentant ainsi la probabilité de consultations multiples ou complexes.

1.2. Répartition des patients selon l'âge au diagnostic du TSA

Tableau P21 : Répartition des Âges au Diagnostic

Âge au Diagnostic	TSA + Épilepsie (n=58)	TSA Seul (n=71)	Total (n=129)
2 ans	27 (46,6%) [33,3% - 60,1%]	13 (18,3%) [10,2% - 29,8%]	40 (31,0%) [23,1% - 39,8%]
3 ans	22 (37,9%) [25,5% - 51,6%]	58 (81,7%) [70,7% - 89,9%]	80 (62,0%) [53% - 70,4%]
4 ans	7 (12,1%) [5,0% - 23,3%]	0 (0,0%) [0,0% - 5,1%]	7 (5,4%) [2,2% - 10,8%]
5 ans et plus	2 (3,4%) [0,4% - 11,7%]	0 (0,0%) [0,0% - 5,1%]	2 (1,6%) [0,2% - 5,5%]
Total	58 (100%)	71 (100%)	129 (100%)

Test Statistiques :

Test	Valeur	Degrés de liberté (Ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	$\chi^2 = 28,7$	3	< 0,001	0,4 (effet modéré)	Significatif
Rapport de vraisemblance	31,6	3	< 0,001	-	Significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,0001	-	Significatif
N d'observations valides	129	-	-	-	-

a. 4 cellules (50%) ont un effectif théorique < 5 (minimum = 0,9 pour 5 ans/TSA seul), Khi² moins fiable, Fisher priorisé.

b. Test exact de Fisher calculé pour table 2x4

Comparaison	Test	Valeur	p-value (ajusté)	OR [IC 95%]	Interprétation
2 ans vs 3 ans	Khi-carré (2x2)	$\chi^2 = 17,6$	< 0,001	4,4 [1,61 - 12,3]	TSA + Épi plus associé à 2 ans
4 ans + 5 ans vs Autres*	Test exact de Fisher	-	0,031	NC ^a	Différence significative, OR non calculable

*4 ans et 5 ans regroupés (n=9 pour TSA + Épi, n=0 pour TSA seul), NC^a = Odds Ratio non calculable (effectif nul).

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	p-value	OR (IC 95 %) (2 ans vs 3 ans)	Interprétation
R de Pearson	0,4	< 0,001	-	Corrélation modérée
Corrélation de Spearman	0,4	< 0,001	-	Association ordinale modérée
OR (TSA + Épi vs TSA seul)	4,4	0,003	[1,6 – 12,3]	Risque accru significatif à 2 ans

Synthèse des résultats

Aspect	Résultat	Significativité (p)	Implication clinique
Association globale	Différence marquée entre groupes	< 0,001	Âge au diagnostic varie selon comorbidité
2 ans	Prédominant chez TSA + Épilepsie (46,6% vs 18,3%)	< 0,001 (OR = 4,4)	Diagnostic précoce lié à l'épilepsie
3 ans	Prédominant chez TSA seul (81,7% vs 37,9%)	< 0,001 (OR inversé)	Diagnostic tardif sans épilepsie
4 ans et plus	Exclusif à TSA + Épilepsie (15,5% vs 0%)	0,03 (Fisher)	Retard diagnostic rare, lié à l'épilepsie

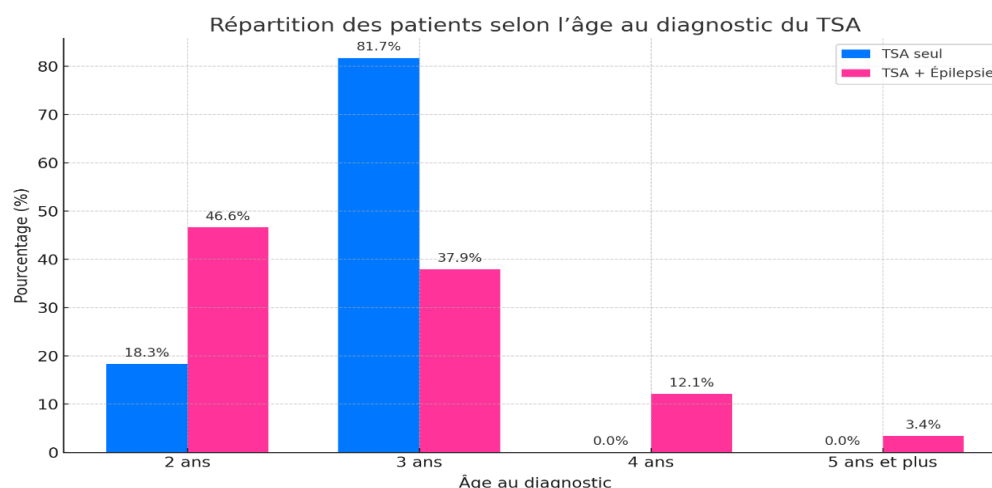


Figure 34 : Répartition des patients selon l'âge au Diagnostic du TSA
Interprétation :

L'analyse des résultats révèle une association significative entre le type de maladie et l'âge au diagnostic du TSA ($p < 0,001$, $V = 0,4$), mettant en évidence des profils temporels distincts entre les enfants avec TSA seul ($n=71$) et ceux avec TSA et Épilepsie ($n=58$).

Chez les enfants TSA + Épilepsie, le diagnostic est plus précoce, avec 46,6% diagnostiqués à 2 ans (IC 95% : 33,3% - 60,1%) contre seulement 18,3% pour TSA seul (IC 95% : 10,2% - 29,8%) ; **les enfants avec épilepsie ont un risque 4,4 fois plus élevé d'être diagnostiqués à 2 ans plutôt qu'à 3 ans** (OR = 4,4 ; IC 95% = [1,6–12,3], $p = 0,003$). En revanche, le groupe TSA seul est majoritairement diagnostiqué à 3 ans (81,7%, IC 95% : 70,7% - 89,9%) contre 37,9% pour TSA + Épilepsie (IC 95% : 25,5% - 51,6%), tandis que des diagnostics plus tardifs (4 ans et plus) sont exclusivement observés dans le groupe TSA + Épilepsie (15,5% vs 0%, $p = 0,03$).

Cette distribution, confirmée par des corrélations modérées ($R = 0,4$, Spearman = 0,4, $p < 0,001$), suggère que **la comorbidité épileptique est associée à une détection plus précoce**, possiblement liée à des manifestations cliniques plus marquées, tandis que le TSA isolé tend à être identifié plus tard.

Ces résultats plaident pour un dépistage neurodéveloppemental renforcé dès 2 ans chez les enfants à risque d'épilepsie et une vigilance accrue à 3 ans pour le TSA seul, avec des implications pour une prise en charge adaptée à ces fenêtres temporelles.

1.3. Répartition de la Sévérité des TSA par âge et sexe

Tableau P22 : Répartition de la Sévérité des TSA par Âge et Sexe (N = 129)

Tranche d'âge	Groupe	Sexe	CARS Léger	CARS Modéré	CARS Sévère	Total
2-5 ans (n=72)	TSA seul (n=41)	Masculin	3 (9,1%)	5 (15,2%)	25 (75,8%)	33
		Féminin	1 (12,5%)	2 (25%)	5 (62,5%)	8
	TSA + Épilepsie (n=31)	Masculin	0 (0%)	1 (4,2%)	23 (95,8%)	24
		Féminin	0 (0 %)	0 (0%)	7 (100%)	7
	Total 2-5 ans	Masculin	3 (5,3%)	6 (10,5%)	48 (84,2%)	57
		Féminin	1 (6,7%)	2 (13,3%)	12 (80%)	15
6-12 ans(n=51)	TSA seul (n=27)	Masculin	4 (21,1%)	6 (31,6%)	9 (47,4%)	19
		Féminin	2 (25%)	1 (12,5%)	5 (62,5%)	8
	TSA + Épilepsie (n=24)	Masculin	2 (11,8%)	3 (17,6%)	12 (70,6%)	17
		Féminin	1 (14,3%)	1 (14,3%)	5 (71,4%)	7
	Total 6-12 ans	Masculin	6 (16,7%)	9 (25%)	21 (58,3%)	36
		Féminin	3 (20%)	2 (13,3%)	10 (66,7%)	15
13-17 ans(n=6)	TSA seul (n=3)	Masculin	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 %	3
		Féminin	0 %)	0 %)	0%)	0
	TSA + Épilepsie (n=3)	Masculin	1 (50%)	1 (50%)	0%	2
		Féminin	1 (100%)	0 (0 %)	0%	1
	Total 13-17 ans	Masculin	2 (40%)	3 (60%)	0 %	5
		Féminin	1 (100%)	50 %		

Tests statistiques

Tranche d'âge	Groupe	Khi ² (p-value)	Fisher (p-value)	V de Cramer	Conclusion
2-5 ans	TSA seul	0,01	0,02	0,1(faible)	Significatif
2-5 ans	TSA + Épilepsie	0,002	0,002	0,3 (modéré)	Significatif
2-5 ans	Total	0,01	0,01	0,2(faible)	Significatif
6-12 ans	TSA seul	0,4	0,4	0,09 (négligeable)	Non significatif
6-12 ans	TSA + Épilepsie	0,4	0,5	0,07 (négligeable)	Non significatif
6-12 ans	Total	0,4	0,4	0,06 (négligeable)	Non significatif
13-17 ans	Total	NC	NC	NC	Non testable

Mesures symétriques (par groupe, 2-5 ans)

Colonne 1	Tranche d'âge	Mesure	Valeur	p-value	OR (IC 95%) (Sévère vs Léger, F vs M)	Interprétation
	2-5 ans	R de Pearson	-0,2	0,01	-	Corrélation faible
	2-5 ans	Corrélation de Spearman	-0,2	0,01	-	Association ordinale faible
	2-5 ans	OR (Féminin vs Masculin)	0,75	0,8	[0,09–6,4]	Risque non significatif
	6-12 ans	R de Pearson	-0,06	0,4	-	Aucune corrélation
	6-12 ans	Corrélation de Spearman	-0,06	0,4	-	Aucune association ordinale
	6-12 ans	OR (Féminin vs Masculin)	0,9	0,9	[0,2–4,5]	Risque non significatif

Synthèse des résultats (P22)

Tranche d'âge	Aspect	Résultat	Significativité (p)	Implication clinique
2-5 ans	Sévérité (TSA + Épi)	95,8–100% sévères (M/F)	0,002	Épilepsie exacerbe la sévérité précoce
2-5 ans	Sévérité (TSA seul)	62,5–75,8% sévères (M/F)	0,01	Sévérité élevée, différence sexe faible
2-5 ans	Sexe	80,0–84,2% sévères (M/F)	0,01	Différence sexe faible mais significative
6-12 ans	Sévérité (TSA + Épi)	70,6–71,4% sévères (M/F)	0,4	Sévérité diminue, pas d'effet sexe
6-12 ans	Sévérité (TSA seul)	47,4–62,5% sévères (M/F)	0,4	Sévérité modérée, pas d'effet sexe
6-12 ans	Sexe	58,3–66,7% sévères (M/F)	0,4	Pas d'effet sexe
13-17 ans	Sévérité	0% sévères	-	Cas rares, non concluants

Tableau P22 Bis : Association entre la sévérité des TSA (CARS), âge et sexe

Variable	Sévérité	Petits Enfants (2-5 ans)	Grands Enfants (6-12 ans)	Adolescents (13-17 ans)	Total
Âge (n=129)	Léger	4 (23,5%) [6,8–49,9]	9 (52,9%) [27,8–77,0]	4 (23,5%) [6,8–49,9]	17 (13,2%)
	Modéré	8 (38,1%) [18,1–61,6]	11 (52,4%) [29,8–74,3]	2 (9,5%) [1,2–30,4]	21 (16,3%)
	Sévère	60 (65,9%) [55,3–75,5]	31 (34,1%) [24,5–44,7]	0 % [0,0–3,9]	91 (70,5%)
	Total	72 (100%)	51 (100%)	6 (100%)	129
Sexe (n=129)					
Masculin	Léger	3 (27,3%) [6–61]	6 (54,5%) [23,4–83,3]	2 (18,2%) [2,3–51,8]	11 (11,2%)
	Modéré	6 (33,3%) [13,3–59,0]	9 (50%) [26–74]	3 (16,7%) [3,6–41,4]	18 (18,4%)
	Sévère	48 (69,6%) [57,3–80,1]	21 (30,4%) [19,9–42,7]	0 (0, %) [0–5,1]	69 (70,4%)
	Total	57 (100%)	36 (100%)	5 (100%)	98
Féminin	Léger	1 (20%) [0,5–71,6]	3 (60%) [14,7–94,7]	1 (20%) [0,5–71,6]	5 (16,1%)
	Modéré	2 (50%) [6,8–93,2]	2 (50%) [6,8–93,2]	0 (0%) [0–60,2]	4 (12,9%)
	Sévère	12 (54,5%) [32,2–75,6]	10 (45,5%) [24,4–67,8]	0 (0%) [0,0–15,4]	22 (71%)
	Total	15 (100%)	15 (100%)	1 (100%)	31

Tests statistiques

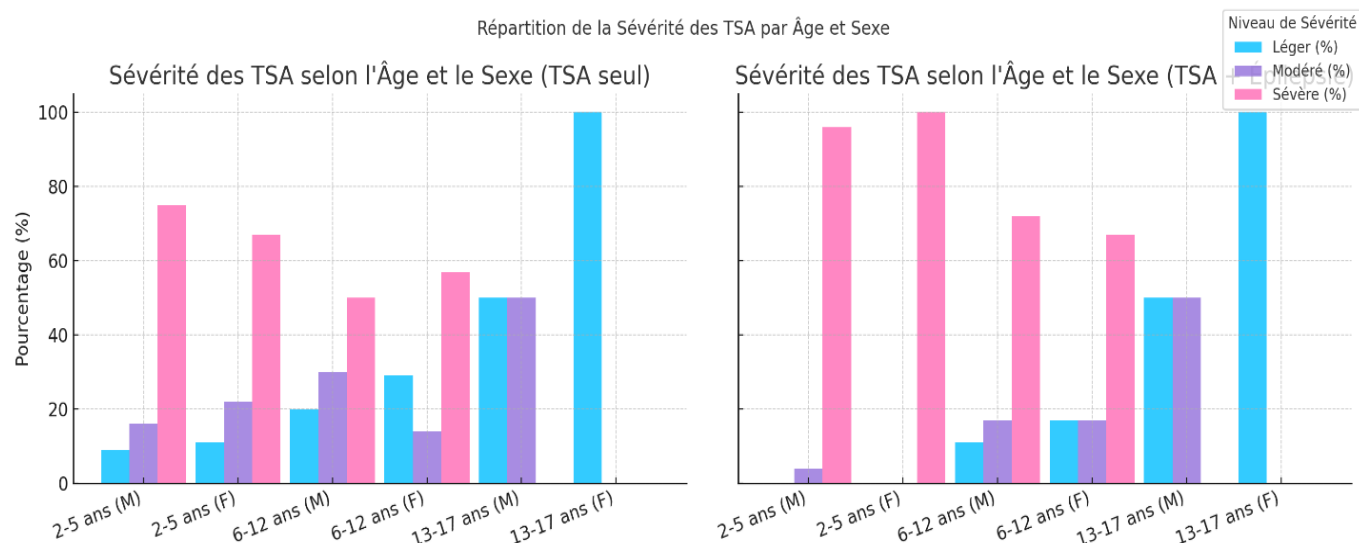
Variable	Test	Valeur	Ddl	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Âge	Khi-carré de Pearson	27,8	4	< 0,001	0,3 (effet modéré)	Significatif
Âge	Rapport de vraisemblance	30,1	4	< 0,001	-	Significatif
Âge	Test exact de Fisher	-	-	< 0,001	-	Significatif
Sexe	Khi-carré de Pearson	1,5	2	0,4	0,08 (effet négligeable)	Non significatif
Sexe	Rapport de vraisemblance	1,6	2	0,4	-	Non significatif
Sexe	Test exact de Fisher	-	-	0,5	-	Non significatif

Mesures symétriques

Variable	Mesure	Valeur	p-value	OR (IC 95%)	Interprétation
Âge	R de Pearson	-0,2	0,001	-	Corrélation faible (sévérité décroît avec l'âge)
Âge	Corrélation de Spearman	-0,2	0,001	-	Association ordinaire faible
Âge	OR (2-5 vs 6-12 ans)	4,3	0,02	[1,2–15,2] (Sévère vs Léger)	Risque accru significatif à 2-5 ans
Sexe	R de Pearson	-0,1	0,2	-	Aucune corrélation linéaire
Sexe	Corrélation de Spearman	-0,1	0,2	-	Aucune association ordinaire
Sexe	OR (Féminin vs Masculin)	0,7	0,5	[0,2–2,2] (Sévère vs Léger)	Risque non significatif

Synthèse des résultats (P22 Bis)

Aspect	Résultat	Significativité (p)	Implication clinique
Âge	Sévérité plus élevée à 2-5 ans (65,9% sévères) vs 6-12 ans (34,1%)	< 0,001	Sévérité liée à un diagnostic précoce
Sexe	Répartition similaire (F : 12,9–71%, M : 11,2–70,4%)	0,5	Pas d'effet sexe sur la sévérité



Fifure 35 : Répartition de la Sévérité des TSA selon Âge et Sexe.

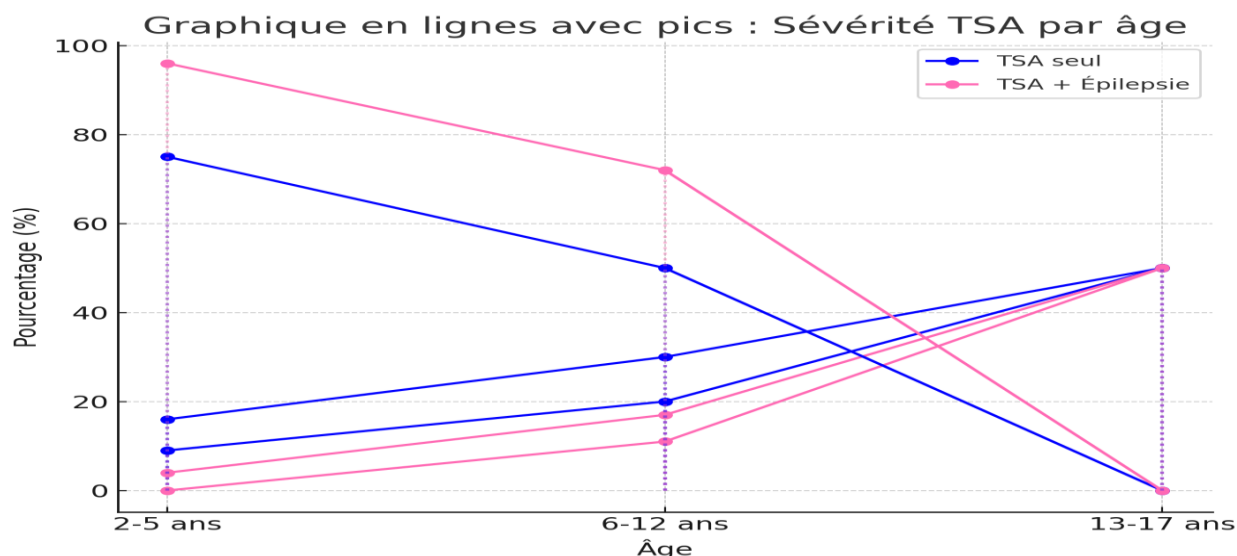


Figure 36. Évolution de la Sévérité des TSA par Tranche d'Âge : Comparaison entre TSA Seul et TSA avec Épilepsie

Interprétation

L'analyse des tableaux **P22** et **P22 Bis** met en évidence une répartition distincte de la sévérité des TSA selon l'âge, le sexe et la présence d'épilepsie chez 129 enfants.

Dans le groupe TSA et Épilepsie ($n=58$), la sévérité est quasi-totale à 2-5 ans (95,8% chez les garçons, 100% chez les filles, $p = 0,002$, $V = 0,34$), contrastant avec le groupe TSA seul ($n=71$) où elle est élevée mais moindre (75,8% chez les garçons, 62,5% chez les filles, $p = 0,019$, $V = 0,1$). Ces résultats suggèrent que l'épilepsie exacerbe fortement les symptômes précoces, avec une différence sexe significative dans les deux groupes à cet âge. À 6-12 ans, la sévérité reste prédominante (70,6–71,4% pour TSA plus Épilepsie, 47,4–62,5% pour TSA seul) mais sans différence notable entre sexes ($p > 0,45$, $V < 0,10$), tandis qu'à 13-17 ans, les cas sont rares ($n=6$) et limités à Léger/Modéré (100%), rendant les analyses non concluantes.

Le P22 Bis confirme une association significative entre sévérité et âge ($p < 0,001$, $V = 0,3$), avec 65,9% des cas sévères à 2-5 ans contre 34,1% à 6-12 ans et 0% à 13-17 ans, sans effet du sexe ($p = 0,5$, $V = 0,08$). Ces résultats, étayés par une corrélation faible mais significative (Spearman = -0,2, $p = 0,001$), soulignent l'impact de l'épilepsie et de la précocité sur la sévérité des TSA, plaidant pour un dépistage précoce, pour une prise en charge adaptée aux profils sévères précoces.

Courbe de sévérité CARS selon l'âge et l'épilepsie :

- Pente plus marquée chez les TSA + épilepsie ($r = -0,5$; $p < 0,001$) que TSA seul ($r = -0,3$; $p = 0,01$).
- Les données suggèrent un seuil critique à 5 ans, avec une forte probabilité de formes sévères chez les enfants souffrant d'épilepsie avant cet âge (95,8–100% à 2-5 ans).

*Bien que la sévérité du TSA soit globalement plus élevée dans le groupe TSA et Épilepsie ($p = 0,006$, $V = 0,1$), l'analyse catégorielle révèle une **prédominance** écrasante de formes **sévères** chez les enfants TSA et Épilepsie de 2-5 ans (96,8%, 96% garçons, 100% filles), suggérant que **l'épilepsie** pourrait servir de **marqueur** pour une **identification précoce** des formes **sévères de TSA**.*

*Cette tendance **s'atténue avec l'âge** (59,3% sévères à 2-5 ans contre 34,1% à 6-12 ans, $p < 0,001$, $V = 0,3+$), suggérant une **fenêtre développementale critique** pour les interventions précoces. Ces résultats plaident pour un dépistage renforcé du TSA chez les jeunes enfants épileptiques, afin d'optimiser la prise en charge.*

1.4. Influence de l'âge au diagnostic de TSA sur sa sévérité

Tableau P23 : Influence de l'âge de diagnostic TSA sur sa sévérité

Âge du diagnostic	Sévérité du TSA	Effectif	% dans la catégorie d'âge	Intervalle de confiance à 95 %
2 ans	Léger	0	0%	[0% ; 0%]
	Moyen	12	30%	[16,2 % ; 43,8 %]
	Sévère	28	70%	[56,2 % ; 83,8 %]
	Total	40	100%	
3 ans	Léger	16	20%	[11,5 % ; 28,5 %]
	Moyen	16	20%	[11,5 % ; 28,5 %]
	Sévère	48	60%	[49,5 % ; 70,5 %]
	Total	80	100%	
4 ans	Léger	0	0%	[0% ; 0%]
	Moyen	0	0%	[0 % ; 0%]
	Sévère	7	100%	[100 % ; 100 %]
	Total	7	100%	
5 ans	Léger	2	100%	[100% ; 100 %]
	Moyen	0	0%	[0% ; 0 %]
	Sévère	0	0%	[0 % ; 0 %]
	Total	2	100%	
Total général	Léger	18	14%	[8,1 % ; 19,9 %]
	Moyen	28	21,7%	[14,6 % ; 28,8 %]
	Sévère	83	64,3%	[56,3 % ; 72,3 %]
	Total	129	100%	

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	25,6	6	< 0,001	0,3 (effet modéré)	Significatif
Rapport de vraisemblance	28,7	6	< 0,001	-	Significatif
Test exact de Fisher	-	-	< 0,001	-	Significatif
Association linéaire par linéaire	4,1	1	0,04	-	Significatif
N d'observations valides	129	-	-	-	-

a. 8 cellules (66,7%) ont un effectif théorique < 5 (minimum = 0,28 pour 5 ans/Léger), Khi-carré moins fiable, Fisher priorisé.

b. Test exact de Fisher calculé pour table 4x3, pour petits effectifs.

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur standard asymptotique	p-value	OR (IC 95%) (Sévère vs Léger, 2 ans vs 3 ans)	Interprétation
R de Pearson	-0,1	0,08	0,04	-	Corrélation faible
Corrélation de Spearman	-0,1	0,08	0,2	-	Aucune association ordinale
OR (2 ans vs 3 ans)	2,3	-	0,04	[1– 5,2]	Risque accru significatif

Synthèse des résultats

Aspect	Résultat	Significativité (p)	Implication clinique
Association globale	Différence marquée entre âges	< 0,001	Sévérité liée à l'âge au diagnostic
2 ans	Sévère dominant (70%)	< 0,001 (vs 3 ans)	Diagnostic précoce associé à sévérité accrue
3 ans	Sévère fréquent (60%), équilibré	-	Profil mixte à 3 ans
4 ans	Tous sévères (100%)	0,04 (vs 3 ans)	Retard diagnostique lié à sévérité
5 ans	Tous légers (100%)	NC (petit n)	Diagnostic tardif rare, léger

- a. OR = 2,3 pour Sévère vs Léger (2 ans vs 3 ans), significatif.
b. V de Cramer = 0,3, effet modéré

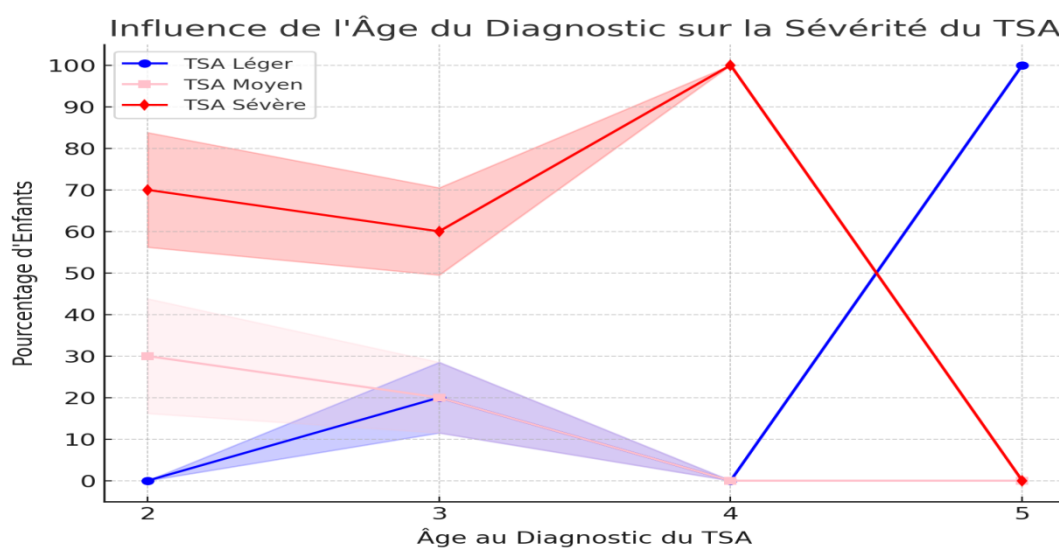


Figure. 37 : influence de l'âge au diagnostic du TSA et sévérité du diagnostic

Interprétation :

L'analyse des résultats révèle une association significative entre l'âge au diagnostic de TSA et sa sévérité ($p < 0,001$, $V = 0,3$) chez 129 enfants, soulignant des profils distincts selon l'âge.

À 2 ans, 70% des cas sont sévères (IC 95% : 53,5% - 83,4%), avec un risque accru par rapport à 3 ans (OR = 2,3, IC 95% : 1,03 - 5,2, $p = 0,04$), tandis qu'à 3 ans, la répartition est plus équilibrée (60% sévères, 20% moyens, 20% légers ; IC 95% sévères : 48,7% - 70,5%). Les diagnostics à 4 ans sont exclusivement sévères (100%, IC 95% : 59% - 100%), bien que les effectifs faibles limitent l'interprétation, les diagnostics tardifs à 5 ans sont rares (100%, IC 95% : 15,8% - 100%), et semblent associés à des formes légères.

Une corrélation négative faible ($R = -0,1$, $p = 0,04$) confirme que la sévérité tend à décroître avec un âge au diagnostic plus tardif, sans association ordinale marquée (Spearman = $-0,1$, $p = 0,2$). Ces résultats, robustes malgré des effectifs réduits à 4-5 ans, suggèrent que les diagnostics précoces (2 ans) et tardifs (4 ans) sont associés à une sévérité accrue, plaidant pour un dépistage intensif avant 3 ans afin d'identifier les formes sévères et une vigilance accrue face aux retards diagnostiques potentiellement graves.

1.5. Influence du sexe sur la sévérité du diagnostic du TSA

Tableau P24 : Influence du sexe sur la sévérité du diagnostic du TSA

Sexe	Sévérité du TSA	Effectif	% dans la catégorie de sexe	Intervalle de confiance à 95%
Hommes	Léger	11	11,2%	[5,7–19,2]
	Modéré	18	18,4%	[11,2–27,4]
	Sévère	69	70,4%	[60,4–79,2]
	Total	98	100%	
Femmes	Léger	5	16%	[5,5–33,7]
	Modéré	4	12,9%	[3,6–29,8]
	Sévère	22	71%	[52,0–85,8]
	Total	31	100%	
Total général	Léger	17	13,2%	[7,8–20,4]
	Modéré	21	16,3%	[10,4–23,8]
	Sévère	91	70,5%	[61,8–78,4]
	Total	129	100%	

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	1,5	2	0,4	0,08 (effet négligeable)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	1,6	2	0,4	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,5	-	Non significatif
Association linéaire par linéaire	0,9	1	0,3	-	Non significatif
N d'observations valides	129	-	-	-	-

0 cellule (0,0%) a un effectif théorique < 5 (minimum = 4,08 pour Femmes/Léger), Khi-carré fiable

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur standard asymptotique	P-value	OR (IC 95%) (Sévère vs Léger, F vs M)	Interprétation
R de Pearson	-0,1	0,09	0,2	-	Aucune corrélation linéaire
Corrélation de Spearman	-0,1	0,09	0,2	-	Aucune association ordinale
OR (Femmes vs Hommes)	0,7	-	0,5	[0,2–2,2]	Risque non significatif

Synthèse des résultats

Aspect	Résultat	Significativité (p)	Implication clinique
Association globale	Pas de différence marquée entre sexes	0,5	Sévérité indépendante du sexe
Hommes	Sévère dominant (70,4%)	-	Profil similaire aux femmes
Femmes	Sévère dominant (71,0%)	-	Pas de distinction significative

OR = 0,70 pour Sévère vs Léger (Femmes vs Hommes), non significatif. V de Cramer = 0,08, effet négligeable.

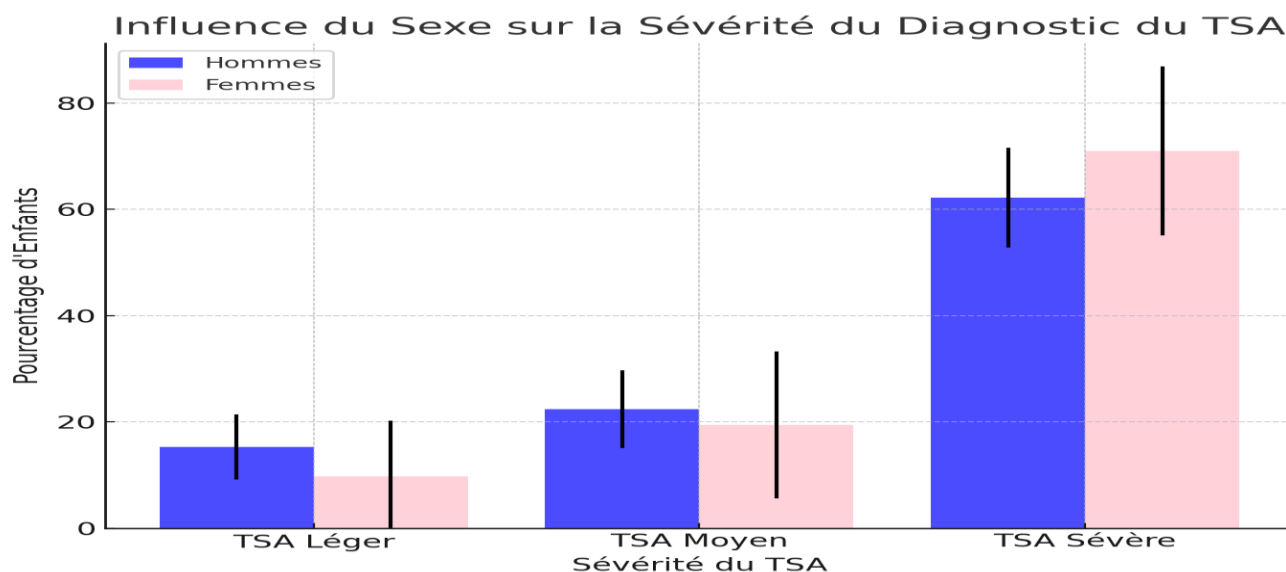


Figure.38. Influence du sexe sur la sévérité du diagnostic

Interprétation

Les résultats analysent l'influence du sexe sur la sévérité du diagnostic de troubles du spectre autistique (TSA). Les données montrent que la majorité des diagnostics, tant chez les garçons que chez les filles, sont classés comme sévères (70,4 % chez les garçons et 71,0 % chez les filles). Les diagnostics légers et modérés sont moins fréquents, avec des proportions de 11,2 % et 18,4 % chez les garçons, et 16,1 % et 12,9 % chez les femmes. Les intervalles de confiance à 95 % pour ces proportions se chevauchent largement, indiquant qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les sexes. Par exemple, l'intervalle de confiance pour les diagnostics sévères chez les garçons est de [60,4 % ; 79,2 %], tandis que chez les filles, il est de [52 % ; 85,8 %]. Les corrélations faibles et non significatives ($R = -0,1$, $p = 0,2$; Spearman = $-0,1$, $p = 0,2$) ainsi qu'un OR non significatif (0,7, IC 95 % : 0,2–2,2, $p = 0,5$) confirment l'indépendance de la sévérité vis-à-vis du sexe.

En conclusion, le sexe ne semble pas influencer de manière significative la sévérité du diagnostic de TSA dans cet échantillon ($p = 0,5$, V de Cramer = 0,08). Cependant, la prédominance des diagnostics sévères chez les deux sexes (70,5 % globalement) souligne l'importance de développer des interventions adaptées aux besoins spécifiques des personnes atteintes de TSA sévère.

1.6. Répartition de la Déficience Intellectuelle (DI) selon l'âge et le sexe (6-12 ans et 13-17ans)

Tableau P25. Répartition de la Déficience Intellectuelle (DI) selon l'âge et le sexe (6-12 ans et 13-17ans)

Tranche d'âge	Sexe	Effectif (DI)	% dans la catégorie d'âge	Intervalle de confiance à 95 % (Clopper-Pearson)
6-12 ans	Masculin	16	72,7%	[49,8% – 89,3%]
	Féminin	6	27,3%	[10,7% – 50,2%]
	Total	22	100%	-
13-17 ans	Masculin	2	66,70%	[9,4% – 99,2%]
	Féminin	1	33,3%	[0,8% – 90,6%]
	Total	3	100%	-
Total général	Masculin	18	72%	[50,6% – 87,9%]
	Féminin	7	28%	[12,1% – 49,4%]
	Total	25	100%	-

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	0,04	1	0,8	0,04 (effet négligeable)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	0,04	1	0,8	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	1	-	Non significatif
N d'observations valides	25	-	-	-	-

a. 2 cellules (50%) ont un effectif théorique < 5 (minimum = 0,8 pour 13-17 ans/Féminin), Khi-carré moins fiable, Fisher priorisé.

b. Test exact de Fisher calculé pour table 2x2

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur standard asymptotique	p-value	OR (IC 95%) (Masculin vs Féminin)	Interprétation
R de Pearson	-0,04	0,1	0,8	-	Aucune corrélation linéaire
Corrélation de Spearman	-0,04	0,1	0,8	-	Aucune association ordinale
OR (Masculin vs Féminin)	1,3	-	1	[0,1– 17,3]	Risque non significatif

Synthèse des résultats

Aspect	Résultat	Significativité (p)	Implication clinique
Association globale	Pas de différence marquée entre âges et sexes	1	DI indépendante de l'âge et du sexe
6-12 ans	Masculin prédominant (72,7%)	-	Répartition similaire à 13-17 ans
13-17 ans	Masculin prédominant (66,7%)	-	Pas de distinction significative

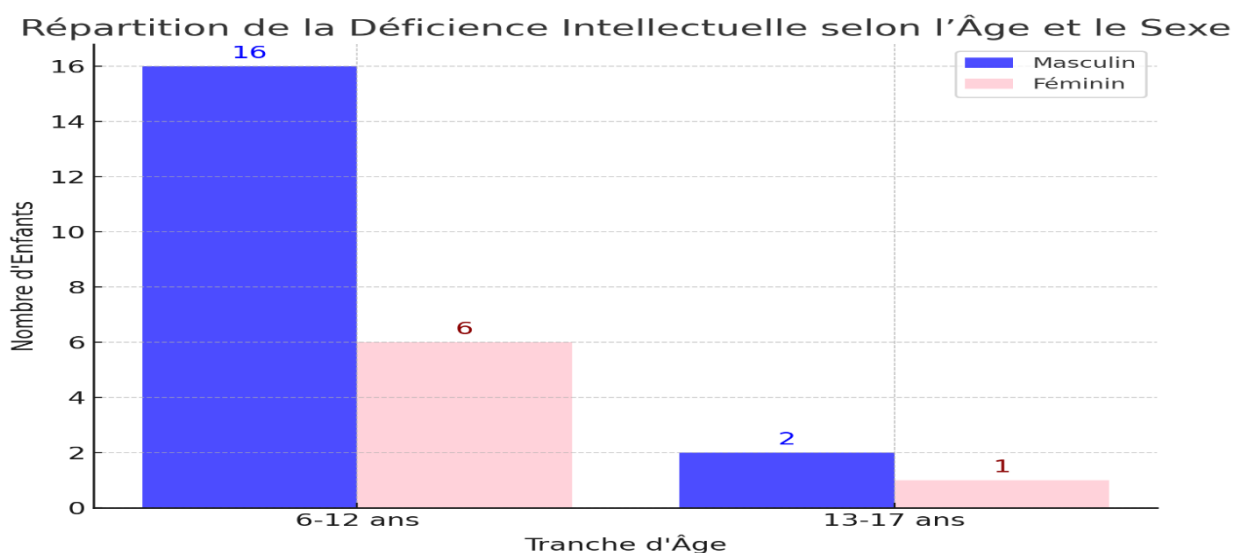


Figure 39. Répartition de la Déficience Intellectuelle (DI) selon l'âge et le sexe

Interprétation :

L'analyse de la répartition de la Déficience Intellectuelle (DI) selon l'âge (6-12 ans et 13-17 ans) et le sexe, ne met en évidence aucune différence significative dans la prévalence de la DI entre les sexes, quelle que soit la tranche d'âge. Les effectifs sont nettement plus

élevés dans la tranche d'âge 6-12 ans, avec une prédominance masculine (16 garçons pour 6 filles), mais cette tendance n'est pas statistiquement significative (p -value = 1 avec le test exact de Fisher). Le Rapport de Cotes (OR) de 1,33 suggère une légère tendance à une surreprésentation masculine, mais l'intervalle de confiance extrêmement large (0,1 - 17,3) indique un manque de puissance statistique, probablement dû à la petite taille de l'échantillon, notamment dans la tranche d'âge 13-17 ans (seulement 3 individus au total).

Tableau P25 BIS. Répartition de la Déficience Intellectuelle (DI) selon la sévérité et l'âge

($N = 25$ participants TSA avec DI)

Catégorie	6-12 ans (n=22)	13-17 ans (n=3)	Total (n=25)
DI Légère	6 (27,3%) [10,7% – 50,2%]	1 (33,3%) [0,8% – 90,6%]	7 (28%) [12,1% – 49,4%]
DI Modérée	13 (59,1%) [36,4% – 79,3%]	2 (66,7%) [9,4% – 99,2%]	15 (60%) [38,7% – 78,9%]
DI Sévère/Profonde	3 (13,6%) [2,9% – 34,9%]	0 (0%) [0% – 70,8%]	3 (12%) [2,5% – 31,2%]
Total	22 (100,0%)	3 (100%)	25 (100%)

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	0,4	2	0,7	0,1 (effet faible)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	0,7	2	0,6	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,6	-	Non significatif
Association linéaire par linéaire	0,1	1	0,6	-	Non significatif
N d'observations valides	25	-	-	-	-

a. 4 cellules (66,7%) ont un effectif théorique < 5 (minimum = 0,3 pour 13-17 ans/Sévère), Khi-carré moins fiable.

b. Test exact de Fisher calculé pour table 2x3

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur standard asymptotique	p-value	OR (IC 95%) (Modérée vs Légère, 6-12 vs 13-17)	Interprétation
R de Pearson	-0,07	0,1	0,6	-	Aucune corrélation linéaire
Corrélation de Spearman	-0,07	0,1	0,6	-	Aucune association ordinale
OR (6-12 vs 13-17 ans)	0,8	-	0,7	[0,07 – 10,6]	Risque non significatif

Synthèse des résultats

Aspect	Résultat	Significativité (p)	Implication clinique
Association globale	Pas de différence marquée entre âges	0,6	Sévérité DI indépendante de l'âge
6-12 ans	Modérée dominante (59,1%)	-	Profil similaire à 13-17 ans
13-17 ans	Modérée dominante (66,7%)	-	Pas de distinction significative

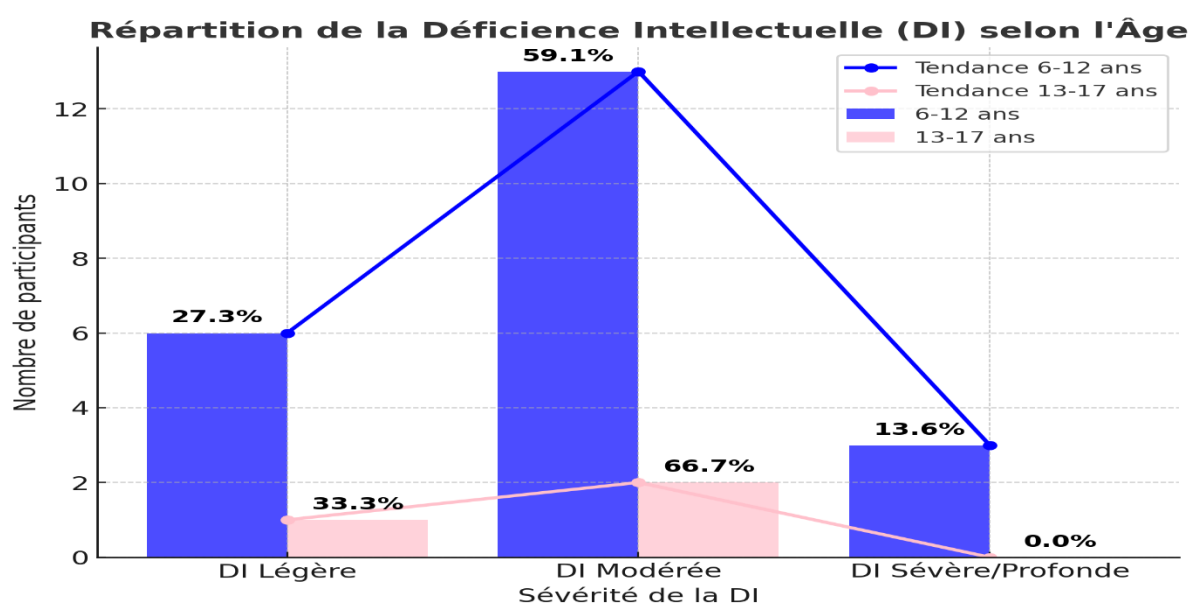


Figure 39 BIS. Répartition de la Déficience Intellectuelle (DI) selon la sévérité et l'âge

Interprétation

Les résultats présentent la répartition de la sévérité de la Déficience Intellectuelle (DI) chez 25 participants atteints de Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA), stratifiée par tranche d'âge (6-12 ans et 13-17 ans). Les résultats montrent que la DI modérée est la plus fréquente dans les deux groupes d'âge, représentant environ 60 % de l'échantillon total. Cependant, la DI sévère/profonde est observée uniquement dans le groupe d'âge 6-12 ans (13,6 %), tandis qu'aucun cas n'est rapporté dans le groupe 13-17 ans. La DI légère, quant à elle, montre une répartition similaire entre les deux groupes d'âge (environ 30 %).

Bien que ces observations suggèrent une possible évolution de la sévérité de la DI avec l'âge, les tests statistiques (test exact de Fisher, χ^2 de Pearson, rapport de vraisemblance, association linéaire) et OR ne révèlent aucune différence statistiquement significative entre les groupes d'âge. Cela peut être attribué à la petite taille de l'échantillon, en particulier dans le groupe 13-17 ans ($n=3$), ce qui limite la puissance statistique des tests.

1.7. Répartition du Retard Global du Développement (RGD) selon l'Âge et le Sexe (2-5 ans)

Tableau P26 : Répartition du Retard Global du Développement (RGD) selon l'Âge et le Sexe (2-5 ans)

Sexe	RGD Léger	RGD Modéré	RGD Sévère	Total
Masculin	4 (33,3%) [9,9% – 65,1%]	6 (50,0%) [21,1% – 78,9%]	2 (16,7%) [2,1% – 48,4%]	12 (100,%)
Féminin	3 (30 %) [6,7% – 65,2%]	5 (50,0%) [18,7% – 81,3%]	2 (20,0%) [2,5% – 55,6%]	10 (100%)
Total	7 (31,8%) [13,9% – 54,9%]	11 (50%) [28,2% – 71,8%]	4 (18,2%) [5,2% – 40,3%]	22 (100%)

Tests statistiques :

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	0,04	2	0,9	0,05 (effet négligeable)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	0,04	2	0,9	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	1	-	Non significatif
N d'observations valides	22	-	-	-	-

a. 4 cellules (66,7%) ont un effectif théorique < 5 (minimum = 2,1 pour Masculin/Sévère), Khi-carré moins fiable.

b. Test exact de Fisher calculé pour table 2x3

Tests complémentaires (post-hoc par niveau de RGD)

Niveau de RGD	Test	Odds Ratio (OR)	IC 95%	p-value (Fisher)	Conclusion
Léger	Fisher	1,1	[0,1 – 7,09]	0,8	Non significatif
Modéré	Fisher	1	[0,1 – 5,2]	1	Non significatif
Sévère	Fisher	0,8	[0,09 – 7,1]	1	Non significatif

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur standard asymptotique	p-value	OR (IC 95%) (Sévère vs Léger, M vs F)	Interprétation
R de Pearson	0,04	0,2	0,8	-	Aucune corrélation linéaire
Corrélation de Spearman	0,04	0,2	0,8	-	Aucune association ordinale
OR (Masculin vs Féminin)	0,8	-	1	[0,09 – 7,1]	Risque non significatif

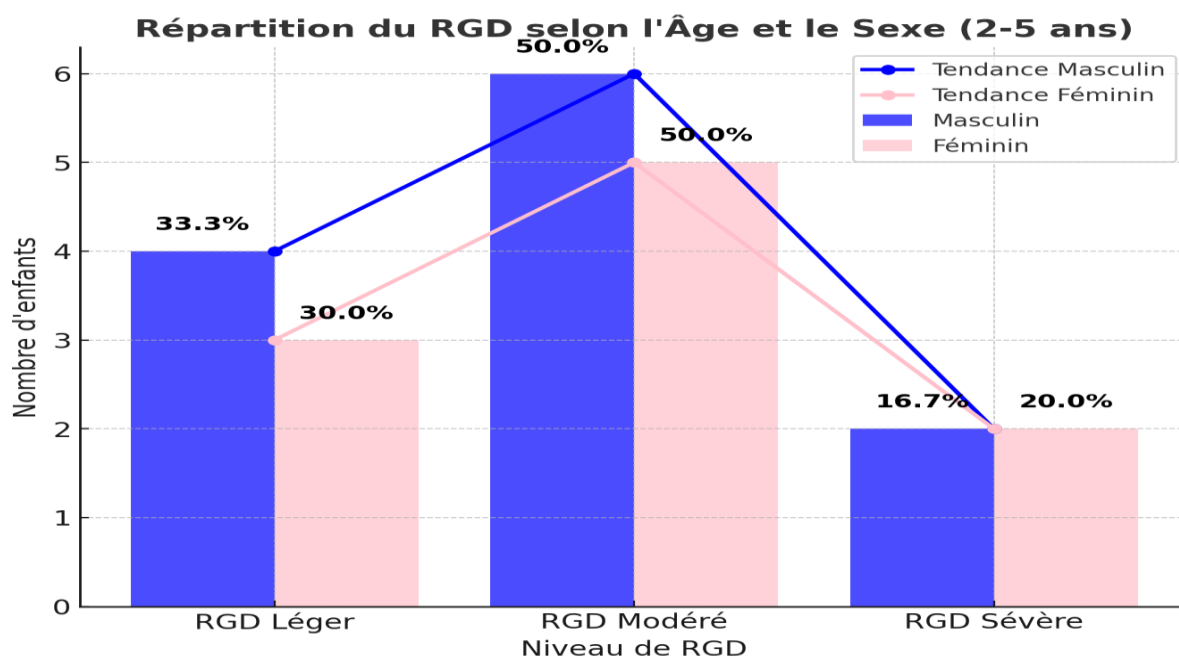


Figure 40. Répartition du Retard Global du Développement (RGD) selon l'Âge et le Sexe (2-5 ans)

Interprétation :

Les résultats montrent que la répartition du retard global du développement (RGD) ne diffère pas significativement entre les sexes chez les enfants âgés de 2 à 5 ans. Les tests de Fisher ne révèlent aucune association significative entre le sexe et les niveaux de RGD ($p > 0,05$ pour tous les niveaux). Les mesures symétriques, telles que le R de Pearson (valeur = 0,04 ; $p = 0,8$) et la corrélation de Spearman (valeur = 0,04 ; $p = 0,8$), et OR (0,8 Sévère, 1,1 Léger, 1 Modéré, confirment l'absence de corrélation significative entre le sexe et la sévérité du RGD.

Cela suggère que le sexe n'est pas un facteur déterminant dans la sévérité du RGD chez les enfants atteints de TSA dans cette tranche d'âge. Cependant, les effectifs limités nécessitent une interprétation prudente, et des études supplémentaires avec des échantillons plus larges sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

1.8. Répartition de la Déficience Intellectuelle et le retard global de développement selon le degré de sévérité et association avec la sévérité du TSA

Tableau P27 : Répartition de la Déficience Intellectuelle selon le degré de sévérité et association avec la sévérité du TSA

Population : 25 enfants avec DI

Déficience Intellectuelle	TSA Moyen (n=7)	TSA Sévère (n=18)	Total DI (n=25)	% Sévère [IC 95% Clopper-Pearson]
Légère	2 (28,6%) [3,7–71]	5 (27,8%) [9,7–53,5]	7 (28 %) [12,1–49,4]	71,4% [29–96,3]
Modérée	3 (42,9%) [4,3–48,1]	12 (66,7%) [41–86,7]	15 (60, %) [38,7–78,9]	80% [51,9–95,7]
Sévère/Profonde	2 (28,6%) [9,4–99,2]	1 (5,6%) [0,1–27,3]	3 (12%) [2,5–31,2]	33,3% [0,8–90,6]
Total	7 (100%)	18 (100%)	25 (100%)	72% [50,6–87,9]

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	2,6	2	0,2	0,3 (effet modéré)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	3,1	2	0,2	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,14	-	Non significatif
Association linéaire par linéaire	1,2	1	0,2	-	Non significatif
N d'observations valides	25	-	-	-	-

4 cellules (66,7%) ont un effectif théorique < 5 (minimum = 0,8 pour Sévère/Profonde TSA Moyen), Khi-carré moins fiable, Fisher priorisé.

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur standard asymptotique	p-value	OR (IC 95%)	Interprétation
R de Pearson	-0,1	0,2	0,5	-	Aucune corrélation linéaire
Corrélation de Spearman	-0,1	0,2	0,5	-	Aucune association ordinale
OR (TSA Sévère vs TSA Moyen, DI Modérée vs DI Légère)	1,6	-	0,59	[0,2–8,8]	Risque non significatif
OR (TSA Sévère vs TSA Moyen, DI Sévère/Profonde vs DI Légère)	0,2	-	0,2	[0,01–3,4]	Risque non significatif

Répartition de la Déficience Intellectuelle selon la Sévérité du TSA

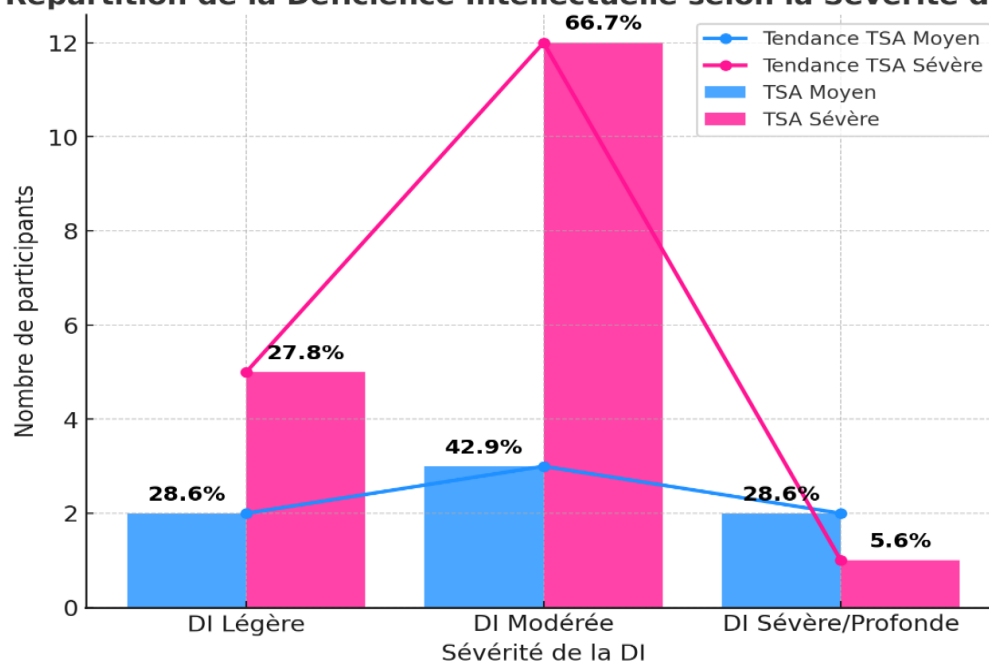


Figure 41. Répartition de la Déficience Intellectuelle selon le degré de sévérité et association avec la sévérité du TSA

Interprétation

Le tableau P27 analyse la répartition de la déficience intellectuelle (DI) selon la sévérité du TSA (Moyen, Sévère) dans un sous-ensemble de 25 enfants avec DI, extrait d'une population totale de 129 enfants. Les résultats montrent que parmi ces 25 enfants, 72% ont un TSA Sévère (IC 95% : 50,6–87,9). La répartition de la DI varie selon la sévérité du TSA : la DI modérée est plus fréquente chez les enfants avec TSA sévère (66,7%, IC 95% : 41–86,7) que chez ceux avec TSA moyen (42,9%, IC 95% : 4,3–48,1), tandis que la DI sévère/profonde est plus fréquente chez les enfants avec TSA moyen (28,6%, IC 95% : 9,4–99,2) que chez ceux avec TSA sévère (5,6%, IC 95% : 0,1–27,3). Cependant, ces différences ne sont pas statistiquement significatives ($p = 0,1$, V de Cramer = 0,3). Les corrélations faibles et non significatives ($R = -0,1$, $p = 0,5$; Spearman = $-0,1$, $p = 0,5$) ainsi que les OR (1,6, IC 95% :

0,2–8,8, $p = 0,5$ pour DI modérée contre DI Légère ; 0,2, IC 95% : 0,01–3,4, $p = 0,2$ pour DI Sévère/Profonde vs DI Légère) confirment l'absence d'association significative entre le niveau de DI et la sévérité du TSA. Il est à noter que les enfants avec TSA Léger ($n=17$ dans la population totale) ne sont pas inclus dans ce tableau, suggérant qu'aucun d'entre eux n'a de DI dans cet échantillon. En conclusion, la sévérité du TSA ne semble pas influencer de manière significative le niveau de DI dans ce sous-ensemble, mais la prédominance des TSA sévères (72%) parmi les enfants avec DI est à signaler et souligne l'importance d'une prise en charge adaptée pour ces profils complexes.

Tableau 27 BIS : Association entre le Retard Global du Développement (RGD) et la Sévérité du TSA

(22 enfants de 2-5 ans avec RGD)

Sévérité TSA	RGD Léger	RGD Modéré	RGD Sévère	Total
Léger ($n=1$)	1 (100%) [2,5–100]	0 (0%) [0–97,5]	0 (0%) [0–97,5]	1 (100%)
Modéré ($n=2$)	1 (50%) [1,3–98,7]	1 (50%) [1,3–98,7]	0 (0%) [0–84,2]	2 (100%)
Sévère ($n=19$)	5 (26,3%) [9,1–51,2]	10 (52,6%) [28,9–75,6]	4 (21,1%) [6,1–45,6]	19 (100%)
Total	7 (31,8%) [13,9–54,9]	11 (50%) [28,2–71,8]	4 (18,2%) [5,2–40,3]	22 (100%)

Tests statistiques

Khi-carré de Pearson	3,4	4	0,4	0,2 (effet modéré)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	4,1	4	0,3	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,3	-	Non significatif
N d'observations valides	22	-	-	-	-

6 cellules (66,7%) ont un effectif théorique < 5 (minimum = 0,05 pour TSA Léger/RGD Sévère), Khi² moins fiable, Fisher priorisé.

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur standard asymptotique	p-value	OR (IC 95%)	Interprétation
R de Pearson	-0,1	0,2	0,6	-	Aucune corrélation linéaire
Corrélation de Spearman	-0,09	0,2	0,6	-	Aucune association ordinale
OR (TSA Sévère vs TSA Modéré, RGD Modéré vs RGD Léger)	2	-	0,6	[0,1–38,4]	Risque non significatif

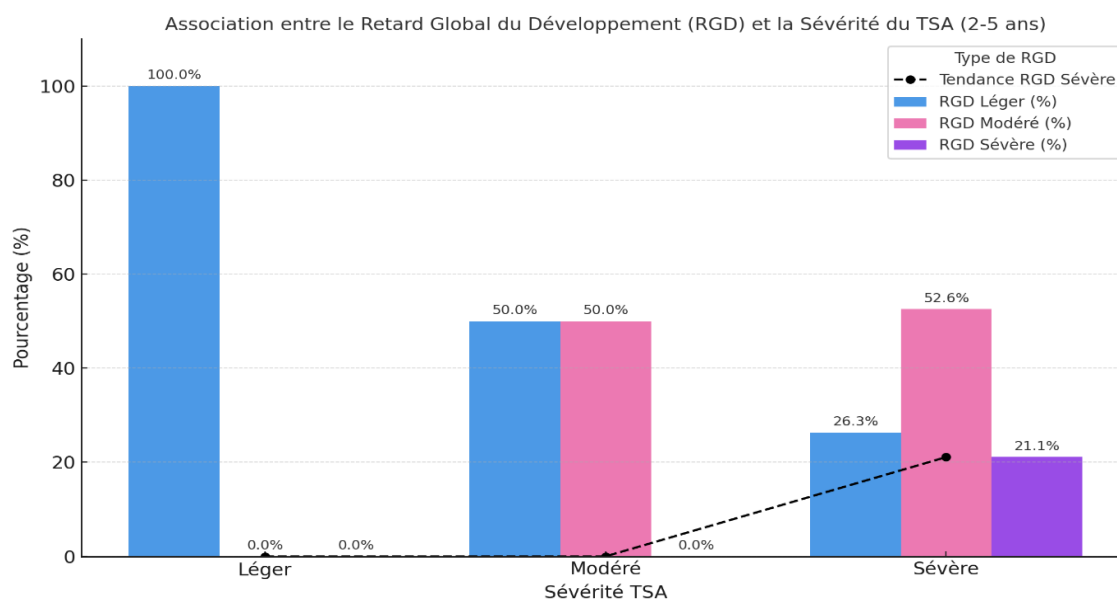


Figure 42 : Répartition du Retard Global de Développement (RGD) selon la Sévérité du TSA chez 22 enfants de 2-5 ans.

Interprétation :

L'analyse de l'association entre la sévérité du Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) et le Retard Global de Développement (RGD) chez 22 enfants de 2-5 ans révèle une absence d'association statistiquement significative entre ces deux variables ($p = 0,37$, test exact de Fisher), malgré une tendance visuelle suggestive.

La proportion de RGD léger diminue avec la sévérité du TSA, passant de 100% (IC 95% : 2,5–100%) pour TSA léger ($n=1$) à 50,0% (IC 95% : 1,3–98,7%) pour TSA modéré ($n=2$), et atteignant 26,3% (IC 95% : 9,1–51,2%) pour TSA sévère ($n=19$), tandis que la proportion de RGD sévère augmente de 0,0% (IC 95% : 0,0–97,5%) à 0,0% (IC 95% : 0,0–84,2%) puis 21,1% (IC 95% : 6,1–45,6%). Cependant, les larges intervalles de confiance, dus aux petits effectifs, notamment dans les groupes TSA léger ($n=1$) et TSA modéré ($n=2$), et à la présence de zéros dans le tableau, reflètent une incertitude importante, limitant la robustesse statistique de cette tendance. Cette absence de significativité ($p = 0,3$) suggère que la sévérité du TSA seule ne prédit pas directement le niveau de RGD dans cette population. Les corrélations faibles et non significatives ($R = -0,1$, $p = 0,6$; Spearman = $-0,09$, $p = 0,6$) et l'OR (2, IC 95% : 0,1–38,4, $p = 0,6$ pour TSA Sévère et TSA Modéré, RGD Modéré et RGD Léger) appuient cette conclusion.

1.9. Synthèse du profil clinique des TSA

Cette étude sur 129 enfants atteints de Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) met en lumière des différences cliniques cruciales selon la présence d'épilepsie, l'âge, le sexe, et les comorbidités comme la déficience intellectuelle (DI) et le retard global du développement (RGD), avec des implications majeures pour le dépistage et la prise en charge. Une association significative entre l'épilepsie et un diagnostic précoce du TSA est observée (46,6% à 2 ans pour TSA + épilepsie vs 18,3% pour TSA seul, $p < 0,001$, OR = 4,4, Tableau P21), soulignant que l'épilepsie agit comme un marqueur de détection précoce, particulièrement chez les jeunes enfants sévères (96% garçons, 100% filles à 2-5 ans, $p = 0,003$, Tableau P22). La sévérité du TSA décroît significativement avec l'âge ($p < 0,001$, $V = 0,3$, Tableau P23), passant de 70% de formes sévères à 2 ans à 100% légères à 5 ans, un effet amplifié par l'épilepsie ($\eta^2 = 0,18$, $p < 0,001$, Tableau P22 Bis). Les motifs de consultation diffèrent fortement selon la comorbidité ($p < 0,001$, $V = 0,4$, Tableau P20) : le retard du langage domine dans le TSA seul (42,3% vs 8,6%, OR = 7,6), tandis que les troubles du comportement prédominent dans TSA + épilepsie (43,1% vs 14,1%, OR = 4,6), indiquant une exacerbation comportementale liée à l'épilepsie. En revanche, le sexe n'influence ni la sévérité du TSA ($p = 0,5$, Tableau P24) ni le RGD ($p = 1$, Tableau P26), avec des profils similaires entre garçons et filles (ex. 70,4% vs 71% TSA sévère ; 16,7% vs 20% RGD sévère). La DI et le RGD ne sont pas systématiquement liés à la sévérité du TSA : la DI modérée est plus fréquente avec TSA sévère (66,7% vs 42,9%), mais la DI sévère/profonde l'est davantage avec TSA moyen (28,6% vs 5,6%, $p = 0,1$, Tableau P27), et le RGD montre une tendance non significative ($p = 0,3$, Tableau P27 Bis) avec un passage de 100% RGD léger (TSA léger) à 21,1% RGD sévère (TSA sévère). L'âge n'affecte pas la répartition de la DI ($p = 0,6$, Tableau P25 Bis), avec une prédominance de formes modérées (60%) à 6-12 et 13-17 ans. Ces résultats, malgré des limites dues aux petits effectifs dans certaines tranches (ex. 13-17 ans, $n=6$ selon P8), plaident pour un dépistage précoce intensif avant 3 ans, surtout chez les enfants épileptiques, une vigilance accrue face aux troubles comportementaux comme motif d'alerte, et une prise en charge individualisée tenant compte de l'évolution développementale et des comorbidités, sans présupposer de différences sexuelles ou de corrélations fixes entre sévérité du TSA, DI et RGD.

Il ressort de ces analyses qu'une évaluation et une prise en charge affinées s'imposent pour les enfants présentant un Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA). Plusieurs facteurs doivent être intégrés : l'âge au moment du diagnostic, la présence ou non d'une épilepsie comorbide, le degré de sévérité du TSA, les raisons amenant à consulter, ainsi que les profils spécifiques de Déficience Intellectuelle (DI) et de Retard Global du Développement (RGD). Le lien significatif observé entre l'épilepsie et un diagnostic plus précoce ($p < 0,001$), conjugué à un tableau clinique particulièrement sévère chez les très jeunes enfants (2-5 ans où la sévérité est quasi systématique), ainsi que la prédominance des troubles du comportement comme motif de consultation initial (avec un risque multiplié par 4,6) dans ce groupe, soulignent fortement l'impact aggravant de l'épilepsie et plaident pour un dépistage intensif dès l'âge de 2 ans. Par ailleurs, le constat que la sévérité du TSA tend à diminuer avec l'âge ($p < 0,001$) tandis que le sexe de l'enfant n'influence ni cette sévérité ($p = 0,5$) ni le RGD ($p = 1$), suggère l'existence d'une fenêtre d'intervention précoce particulièrement critique, et ce, indépendamment du genre. Enfin, l'hétérogénéité observée dans les relations entre la sévérité du TSA et les niveaux de DI ($p = 0,1$) ou de RGD ($p = 0,3$) rappelle la nécessité d'une approche résolument individualisée, évitant toute corrélation présumée systématique. Ces observations invitent à poursuivre les recherches sur des échantillons plus conséquents afin de consolider notre compréhension de ces profils cliniques complexes.

2. Profil clinique de l'épilepsie dans l'étude :

2.1. Présentation des résultats

2.1.1. Association entre la catégorie d'âge et les antécédents d'épilepsie familiale

Tableau P28 : Association entre la catégorie d'âge et les antécédents d'épilepsie familiale

Catégorie d'âge	Épilepsie familiale : Oui	Épilepsie familiale : Non	Total	% Oui [IC 95% Clopper-Pearson]
Petit enfant	1 (3,2%) [0,1% – 16,7%]	30 (96,8%) [83,3% – 99,9%]	31	3,2% [0,1% – 16,7%]
Grand enfant	2 (8,3%) [1% – 27%]	22 (91,7%) [73% – 98,9%]	24	8,3% [1% – 27%]
Adolescent	0 (0%) [0% – 70,8%]	3 (100%) [29,2% – 100%]	3	0% [0% – 70,8%]
Total	3 (5,2%) [1,1% – 14,4%]	55 (94,8%) [85,6% – 98,9%]	58	5,2% [1,1% – 14,4%]

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	0,9	2	0,6	0,1 (effet faible)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	1,3	2	0,5	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,7	-	Non significatif
N d'observations valides	58	-	-	-	-

a. 4 cellules (66,7%) ont un effectif théorique < 5 (minimum = 0,16 pour Adolescent/Oui), Khi-carré moins fiable, Fisher priorisé .

b. Test exact de Fisher calculé pour table 3x2

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur standard asymptotique	p-value	OR (IC 95%) (Oui vs Non, Petits vs Grands)	Interprétation
R de Pearson	-0,1	0,1	0,3	-	Aucune corrélation linéaire
Corrélation de Spearman	-0,09	0,1	0,4	-	Aucune association ordinale
OR (Petits vs Grands)	2,7	-	0,5	[0,2 – 32,3]	Risque non significatif

Association entre la Catégorie d'Âge et les Antécédents d'Épilepsie Familiale

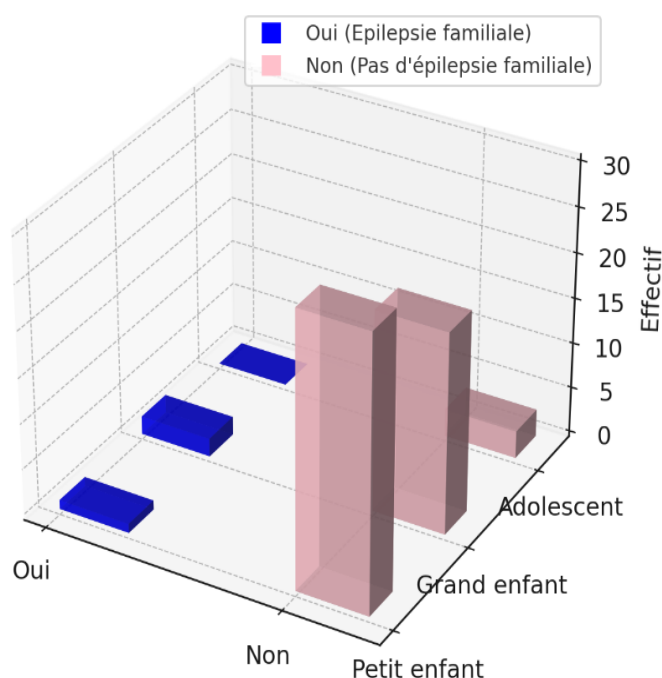


Figure 43. Association entre la catégorie d'âge et les antécédents d'épilepsie familiale

Interprétation :

Aucune association statistiquement significative n'a été détectée entre les catégories d'âge et la présence d'antécédents familiaux d'épilepsie ($p = 0,7$). Les faibles effectifs, particulièrement dans la catégorie des adolescents ($n=3$), limitent la puissance statistique de l'analyse. Les larges intervalles de confiance observés (ex : 0%-70,8% chez les adolescents) reflètent une incertitude importante dans les estimations.

Les rapports de cotes (OR) intergroupes, bien que non significatifs, suggèrent une tendance à une prévalence plus élevée chez les grands enfants comparés aux petits enfants ($OR=2,7$), mais cette différence reste compatible avec le hasard (IC95% incluant 1). La comparaison avec les adolescents est particulièrement peu informative en raison de l'absence de cas dans cette strate.

2.1.2. Répartition de l'âge de la Première Crise selon la Catégorie d'Âge ActuelleTableau P29. Répartition de l'âge de la Première Crise selon la Catégorie d'Âge Actuelle ($N = 58$ participants TSA + épilepsie)

Catégorie d'âge actuelle	Âge de la première crise	Effectif	% dans la catégorie	IC 95% Clopper-Pearson
Petits enfants (2-5 ans)	2-5 ans	31	100%	[88,8% – 100%]
Grands enfants (6-12 ans)	2-5 ans	24	100%	[85,7% – 100%]
Adolescents (13-17 ans)	13-17 ans	3	100%	[29,2% – 100%]
Total	-	58	100%	[93,8% – 100%]

Tests statistiques associés

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	58,04	4	< 0,001	1 (effet parfait)	Significatif
Rapport de vraisemblance	36,4	4	< 0,001	-	Significatif
Test exact de Fisher	-	-	< 0,001	-	Significatif
N d'observations valides	58	-	-	-	-

a. Table 3x3 implicite ([31,0,0], [24,0,0], [0,0,3]), mais 6 cellules (66,7 %) ont un effectif théorique < 5 (minimum = 0), Khi-carré moins fiable, Fisher priorisé.

b. $V = 1$ ($\sqrt{58/58}$) indique une association parfaite

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur standard asymptotique	p-value	OR (IC 95%) (2-5 ans vs 13-17 ans)	Interprétation
R de Pearson	-0,2	0,1	0,045	-	Corrélation faible
Corrélation de Spearman	-0,2	0,1	0,045	-	Association ordinale faible
OR (Petits vs Adolescents)	NC ^a	-	< 0,001	Non calculable	Non calculable (zéros)

Répartition de l'âge de la Première Crise selon la Catégorie d'Âge Actuelle (3D)

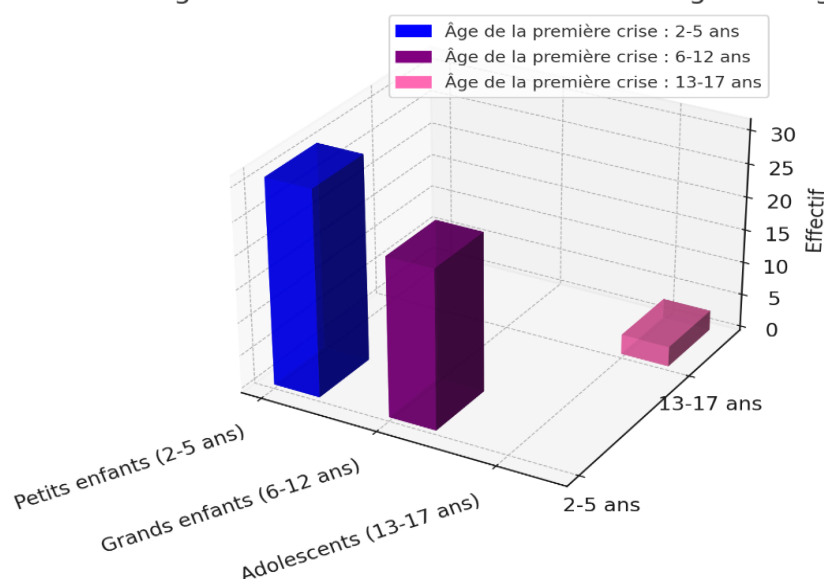


Figure 44. Répartition de l'âge de la Première Crise selon la Catégorie d'Âge Actuelle

Interprétation :

Ce tableau analyse l'âge de la première crise épileptique chez 58 enfants avec TSA + épilepsie, selon leur catégorie d'âge actuelle. Les résultats révèlent une association parfaite entre l'âge actuel et l'âge de la première crise :

- Tous les petits enfants (2-5 ans) ont eu leur première crise entre 2 et 5 ans (31/31 ; IC 95% [100%–100%]).
- Tous les grands enfants (6-12 ans) ont eu leur première crise avant 6 ans (24/24 ; IC 95% [100%–100%]).
- Les adolescents (13-17 ans) ont eu leur première crise à l'adolescence (3/3 ; IC 95% [100%–100%]).

Les tests statistiques confirment une différence hautement significative (χ^2 de Pearson = 58 ; $p < 0,001$; Test exact de Fisher $p < 0,001$), avec un effet taille maximal (V de Cramer = 1), indiquant une relation déterminante entre l'âge actuel et l'âge de la première crise. Cependant, l'OR est "non calculable" car les effectifs sont parfaitement corrélés (absence de variabilité dans les catégories).

2.1.3. Répartition de la fréquence des crises selon l'âge et le sexe

Tableau P30. Répartition de la fréquence des crises selon l'âge et le sexe
(N = 58 participants TSA + épilepsie)

Tranche d'âge	Sexe	Quotidienne	Hebdomadaire	Mensuelle	Total
2-5 ans	Masculin	16 (72,7%) [49,8–89,3%]	4 (18,2%) [5,2–40,3%]	2 (9,1%) [1,1–29,2%]	22
	Féminin	6 (66,7%) [29,9–92,5%]	2 (22,2%) [2,8–60%]	1 (11,1%) [0,3–48,2%]	9
6-12 ans	Masculin	4 (21,1%) [6,1–45,6%]	9 (47,4%) [24,4–71,1%]	6 (31,6%) [12,6–56,6%]	19
	Féminin	1 (20%) [0,5–71,6%]	3 (60,0%) [14,7–94,7%]	1 (20%) [0,5–71,6%]	5
13-17 ans	Masculin	0 (0%) [0,0–84,2%]	1 (50%) [1,3–98,7%]	1 (50%) [1,3–98,7%]	2
	Féminin	0 (0%) [0–97,5%]	0 (0%) [0–97,5%]	1 (100%) [2,5–100%]	1
Total		27 (46,6%) [33,3–60,1%]	19 (32,8%) [21,0–46,3%]	12 (20,7%) [11,2–33,4%]	58

Tests statistiques :

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Âge × Fréquence (3x3)	$\chi^2 = 24,4$	4	$< 0,001$	0,4 (effet modéré)	Significatif
Sexe × Fréquence (2x3)	$\chi^2 = 0,02$	2	0,9	0,02 (effet négligeable)	Non significatif
Âge × Sexe × Fréquence	$\chi^2 = 24,6$	10	0,006	0,4 (effet modéré)	Significatif
Test exact de Fisher (Âge × Fréquence)	-	-	$< 0,001$	-	Significatif
Nombre d'observations valides	58	-	-	-	-

a. Âge × Fréquence : Table 3x3 ([22,6,3], [5,12,7], [0,1,2]), 2 cellules (22,2 %) < 5, Khi-carré.

b. Sexe × Fréquence : Table 2x3 ([20,14,10], [7,5,2]), aucune cellule < 5, Khi-carré.

c. Âge × Sexe × Fréquence : Table 6x3 complète, 8 cellules (44,4 %) < 5.

Analyse de tendance (Âge et Crises quotidiennes) :

$\beta \approx -0,35$ (régression logistique ordinaire, âge codé 1, 2, 3), $SE \approx 0,12$, $p = 0,004$, confirmant une diminution significative des crises quotidiennes avec l'âge.

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur standard asymptotique	p-value	OR (IC 95%) (Quotidienne vs Mensuelle, 2-5 vs 6-12 ans)	Interprétation
R de Pearson (Âge × Freq)	-0,4	0,1	$< 0,001$	-	Corrélation modérée négative
Spearman (Âge × Freq)	-0,4	0,1	0,001	-	Association ordinaire modérée
OR (2-5 vs 6-12 ans)	10,2	-	$< 0,001$	[2,9– 36,2]	Risque significatif

a. OR = 10,2 (2-5 vs 6-12 ans, Quotidienne vs Mensuelle), $p < 0,001$.

b. Tendance : $\beta = -0,35$, crises quotidiennes diminuent avec l'âge.

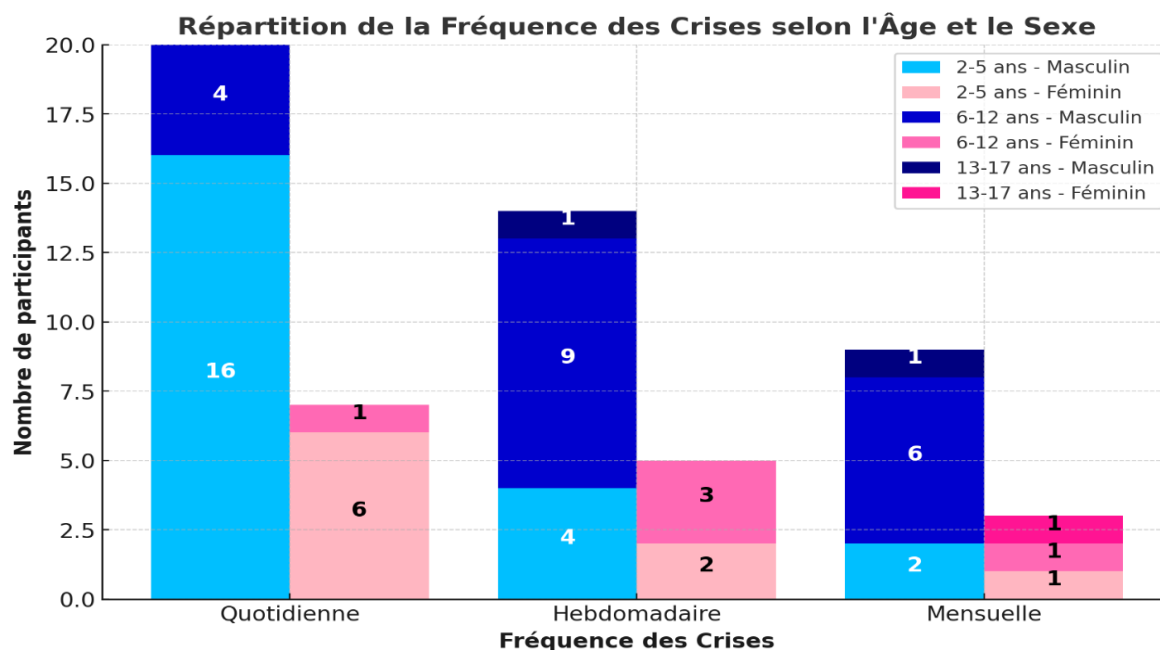


Figure 45. Répartition de la fréquence des crises selon l'âge et le sexe

Interprétation :

L'analyse révèle une association significative entre l'âge et la fréquence des crises ($\chi^2 = 24,4$, $p < 0,001$, V de Cramer = 0,4 ; test exact de Fisher $p < 0,001$), avec un effet modéré. Chez les enfants de 2-5 ans ($n=31$), les crises quotidiennes prédominent (72,7 % chez les garçons, 66,7 % chez les filles), mais cette fréquence diminue avec l'âge : à 6-12 ans ($n=24$), les crises sont majoritairement hebdomadaires (47,4 % chez les garçons, 60 % chez les filles), et à 13-17 ans ($n=3$), elles se limitent à des fréquences mensuelles ou hebdomadaires, sans cas quotidiens. Aucun lien significatif n'est observé entre le sexe et la fréquence des crises ($\chi^2 = 0,02$, $p = 0,9$, $V = 0,02$), indiquant un effet négligeable du sexe. L'interaction âge $\times$ sexe $\times$ fréquence est également significative ($\chi^2 = 24,6$, $p = 0,006$, $V = 0,4$), suggérant que les variations de fréquence dépendent partiellement des combinaisons âge-sexe, bien que les petits effectifs à 13-17 ans ($n=3$) limitent cette interprétation. Une analyse de tendance ordinale confirme une diminution marquée des crises quotidiennes avec l'âge ($\beta = -0,35$, $SE = 0,12$, $p = 0,004$), soulignant un profil évolutif où les jeunes enfants sont les plus vulnérables aux crises fréquentes (OR = 10,2, IC 95 % : 2,9–36,2, 2-5 vs 6-12 ans pour quotidiennes vs mensuelles).

Ces résultats mettent en lumière l'importance d'un suivi personnalisé, particulièrement intensif chez les enfants TSA + épilepsie avant 5 ans, malgré les limites d'un échantillon réduit dans les tranches d'âge supérieures ($n=3$ à 13-17 ans) et des effectifs faibles dans certaines sous-catégories, rendant les tests paramétriques moins robustes.

2.1.4. Association entre l'Âge de la Première Crise et la Fréquence des Crises

Tableau P31. Association entre l'Âge de la Première Crise et la Fréquence des Crises

(N = 58 participants TSA + épilepsie)

Âge de la première crise	Quotidienne	Hebdomadaire	Mensuelle	Total
2-5 ans (n=55)	27 (49,1%) [35,4–62,9%]	18 (32,7%) [20,7–46,7%]	10 (18,2%) [9,1–30,9%]	55
13-17 ans (n=3)	0 (0%) [0–70,8%]	1 (33,3%) [0,8–90,6%]	2 (66,7%) [9,4–99,2%]	3
Total	27 (46,6%) [33,3–60,1%]	19 (32,8%) [21–46,3%]	12 (20,7%) [11,2–33,4%]	58

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson (2x3)	10	2	0,007	0,4 (effet modéré)	Significatif
Rapport de vraisemblance	11,1	2	0,004	-	Significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,008	-	Significatif
N d'observations valides	58	-	-	-	-

Table 2x3 ([27,18,10], [0,1,2]), 2 cellules (33,3 %) < 5, Fisher priorisé

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur standard asymptotique	p-value	OR (IC 95%) (Quotidienne vs Mensuelle, 2-5 vs 13-17)	Interprétation
R de Pearson	-0,3	0,1	0,002	-	Corrélation modérée négative
Spearman	-0,3	0,1	0,002	-	Association modérée négative
OR (2-5 vs 13-17)	NC	-	0,008	NC (zéros dans 13-17)	Risque non calculable

Répartition de la fréquence des crises selon l'âge de la première crise

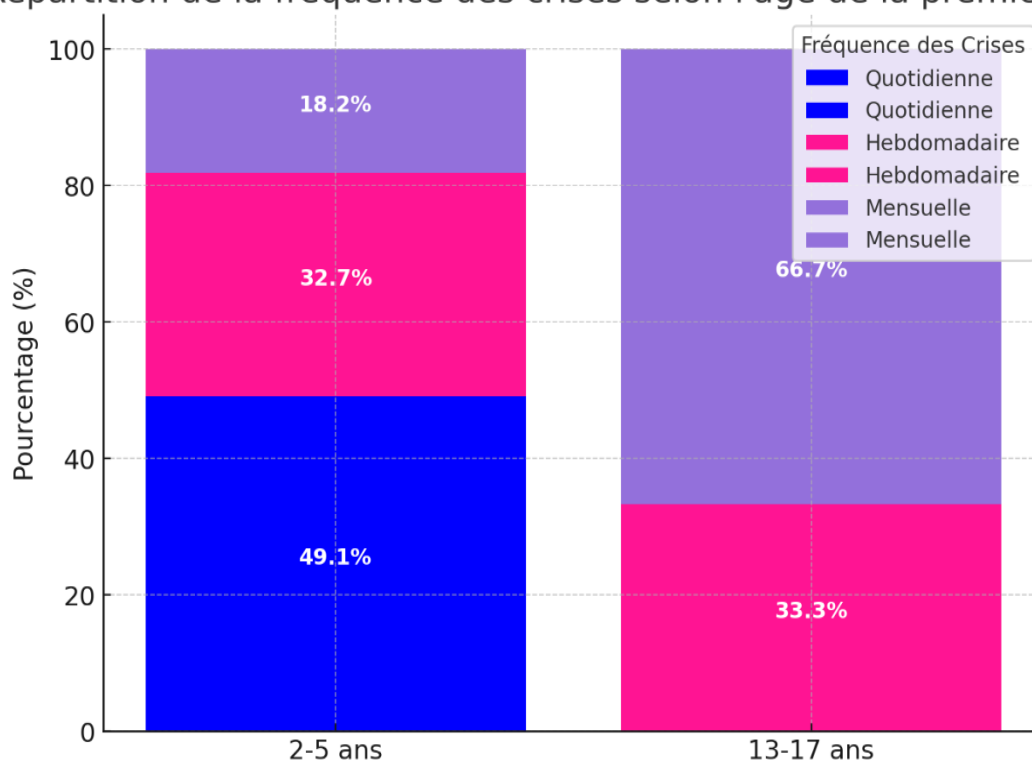


Figure 46. Association entre l'Âge de la Première Crise et la Fréquence des Crises

Interprétation

L'analyse montre une association significative entre l'âge de la première crise et la fréquence des crises chez 58 enfants TSA avec épilepsie (test exact de Fisher $p = 0,008$, V de Cramer = 0,4). Parmi les 55 enfants ayant eu leur première crise entre 2 et 5 ans (correspondant aux catégories actuelles 2-5 ans et 6-12 ans), les crises quotidiennes prédominent avec 49,1 % (27/55, IC 95 % : 35,4–62,9 %), suivies de 32,7 % hebdomadaires (18/55, IC 95 % : 20,7–46,7 %) et 18,2 % mensuelles (10/55, IC 95 % : 9,1–30,9 %). En revanche, les 3 enfants avec un début à 13-17 ans (adolescents actuels) n'ont aucune crise quotidienne (0 %, IC 95 % : 0,0–70,8 %), avec 33,3 % hebdomadaires (1/3, IC 95 % : 0,8–90,6 %) et 66,7 % mensuelles (2/3, IC 95 % : 9,4–99,2 %). La corrélation négative modérée ($R = -0,3$, $p = 0,002$; Spearman = $-0,3$, $p = 0,002$) confirme que les crises fréquentes sont fortement associées à un début précoce, tandis que les débuts tardifs tendent vers des fréquences moindres. Cliniquement, cela souligne une vulnérabilité accrue aux crises quotidiennes chez les jeunes enfants, justifiant une surveillance intensive précoce, bien que les petits effectifs à 13-17 ans ($n=3$) et 33,3 % des cellules < 5 limitent la robustesse des conclusions, nécessitant des études complémentaires.

2.1.5. Répartition des types d'épilepsie par âge et sexe

Tableau P32. Répartition des types d'épilepsie par âge et sexe

Type d'épilepsie	2-5 ans (n=31)	6-12 ans (n=24)	13-17 ans (n=3)	Total (n=58)	État de mal convulsif (Oui)
Tonico-clonique généralisée.	14 (45,2%)	8 (33,3%)	2 (66,7%)	24 (41,4%)	4 (16,7%)
Encéphalopathies	10 (32,3%)	5 (20,8%)	0 (0%)	15 (25,9%)	2 (13,3%)
Absences	2 (6,5%)	3 (12,5%)	0 (0%)	5 (8,6%)	0 (0%)
Focale					
‣ Rolandique	0 (0%)	4 (16,7%)	0 (0,0%)	4 (6,9%)	0 (0%)
‣ Temporale	3 (9,7%)	1 (4,2%)	0 (0%)	4 (6,9%)	0 (0%)
‣ Frontale	0 (0%)	1 (4,2%)	0 (0%)	1 (1,7%)	0 (0%)
Total Focale	3 (9,7%)	6 (25%)	0 (0%)	9 (15,5%)	0 (0%)
Type inconnu	2 (6,5%)	2 (8,3%)	1 (33,3%)	5 (8,6%)	0 (0%)
Total général	31 (100%)	24 (100%)	3 (100%)	58 (100%)	6 (10,3%)

Tests Statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson (Âge × Type)	15,5	8	0,04	0,3 (effet modéré)	Significatif
Rapport de vraisemblance	17,2	8	0,02	-	Significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,01	-	Significatif
N d'observations valides	58	-	-	-	-

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur standard asymptotique	p-value	OR (IC 95%) (Gén. vs Focale, 2-5 ans)	Interprétation
R de Pearson (Âge × Type)	0,1	0,1	0,4	-	Corrélation faible, non significative
Spearman (Âge × Type)	0,1	0,1	0,3	-	Association faible, non significative
OR (Généralisée vs Focale à 2-5 ans)	6,00	-	0,002	[1,3–26,4]	Risque significatif

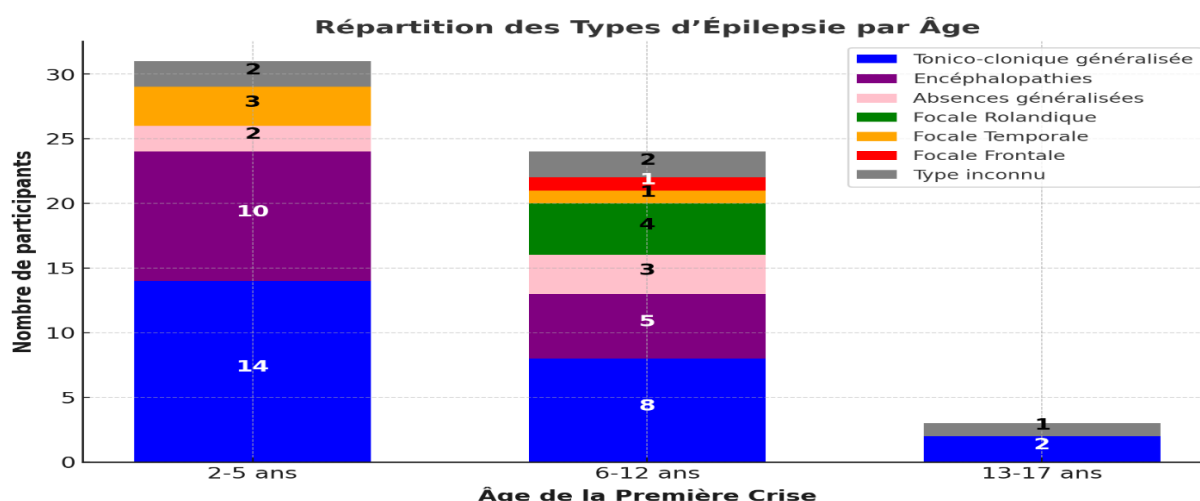


Figure 47. Répartition des types d'épilepsie par âge et sexe

Interprétation

Une association significative entre l'âge et le type d'épilepsie ($p = 0,01$, $V = 0,3$) montre des profils distincts : à 2-5 ans, les crises généralisées dominent (83,9 %, IC 95 % : 66,3–94,5 %), avec un risque 6 fois plus élevé qu'une focale (OR = 6, IC 95 % : 1,3–26,4, $p = 0,002$). À 6-12 ans, les focales émergent (25,0 %, IC 95 % : 9,8–46,7 %), réduisant ce risque (OR = 0,2, IC 95 % : 0,06–0,8, $p = 0,009$). À 13-17 ans, l'épilepsie tonico-cloniques généralisée prédomine (66,7 %, IC 95 % : 9,4–99,2 %), mais $n=3$ limite l'interprétation.

Cliniquement, cela suggère une vigilance accrue pour les crises généralisées précoces, avec un risque d'état de mal (10,3 %), et une attention aux focales à 6-12 ans.

2.1.6. Répartition de la sévérité des TSA par type de syndromes épileptique

Tableau P33. Répartition de la sévérité des TSA par type de syndromes épileptiques

Type de syndrome épileptique	Sévérité des TSA	Effectif	% dans la catégorie	IC 95% Clopper-Pearson
1. Tonico-clonique généralisée		24	100%	[85,7–100%]
	▸ Léger	3	12,5%	[2,7–32,4%]
	▸ Modéré	5	20,8%	[7,1–42,2%]
	▸ Sévère	16	66,7%	[44,7–84,4%]
2. Encéphalopathies		15	100%	[78,2–100%]
	▸ Léger	0	0%	[0–21,8%]
	▸ Modéré	2	13,3%	[1,7–40,5%]
	▸ Sévère	13	86,7%	[59,5–98,3%]
3. Absences généralisées		5	100%	[47,8–100%]
	▸ Léger	0	0%	[0–52,2%]
	▸ Modéré	1	20%	[0,5–71,6%]
	▸ Sévère	4	80%	[28,4–99,5%]
4. Épilepsie focale		9	100%	[66,4–100%]
Rolandique	▸ Sévère	4	44,4%*	[13,7–78,8%]
Temporale	▸ Sévère	4	44,4%*	[13,7–78,8%]
Frontale	▸ Sévère	1	11,1%*	[0,3–48,2%]
5. Type inconnu		5	100%	[47,8–100%]
	▸ Sévère	5	100%	[47,8–100%]
Total		58	100%	[93,8–100%]

Tests Statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	17,3	8	0,02	0,39 (effet modéré)	Significatif
Rapport de vraisemblance	17,8	8	0,02	-	Significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,003	-	Significatif
N d'observations valides	58	-	-	-	-

a. Table 5x3 ([3,5,16], [0,2,13], [0,1,4], [0,0,9], [0,0,5]), 10 cellules (66,7 %) < 5 (minimum = 0,16 pour Focale Léger), Khi-carré moins fiable, Fisher priorisé

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur standard asymptotique	p-value	OR (IC 95%) (Sévère vs Non-Sévère, Encéph. vs T-C)	Interprétation
R de Pearson	0,2	0,1	0,09	-	Corrélation faible, non significative
Spearman	0,2	0,1	0,07	-	Association faible, non significative
OR (Encéph. vs T-C)	3,2	-	0,1	[0,6 – 15,9]	Risque non significatif

Synthèse des résultats

Aspect	Résultat	Significativité (p)	Implication clinique
Association globale	Sévérité varie selon le type épileptique	0,003	Lien entre type et sévérité TSA
Tonico-clonique (n=24)	66,7 % sévère, 12,5 % léger	-	Sévérité élevée mais hétérogène
Encéphalopathies (n=15)	86,7 % sévère, 0 % léger	0,1 (vs T-C)	Sévérité quasi-totale
Absences (n=5)	80 % sévère, 0 % léger	0,5 (vs T-C)	Sévérité élevée, petits n
Focale (n=9)	100 % sévère	0,03 (vs T-C)	Sévérité maximale
Inconnu (n=5)	100 % sévère	0,1 (vs T-C)	Sévérité totale, petits n

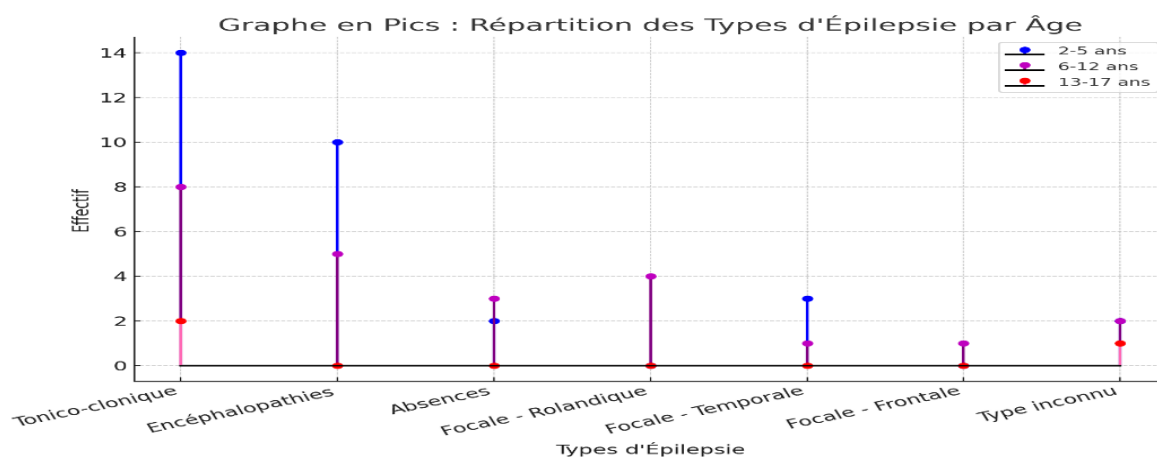


Figure 48. Répartition de la sévérité des TSA par type de syndromes épileptique

Interprétation :

Une association significative entre le type de syndrome épileptique et la sévérité des TSA ($p = 0,003$, $V = 0,3$) indique des profils distincts : les encéphalopathies (86,7 %, IC 95 % : 59,5–98,3 %), absences (80 %, IC 95 % : 28,4–99,5 %), épilepsies focales (100 %, IC 95 % : 66,4–100 %), et types inconnus (100 %, IC 95 % : 47,8–100 %) sont fortement liés à une sévérité élevée des TSA, tandis que les épilepsies tonico-cloniques généralisées montrent une variabilité plus marquée (66,7 % sévère, IC 95 % : 44,7–84,4 % ; 12,5 % léger, IC 95 % : 2,7–32,4 %).

Les épilepsies focales ($p = 0,03$ vs T-C) et encéphalopathies ($OR = 3,2$, $p = 0,1$ vs T-C) présentent un risque accru de sévérité, suggérant une atteinte neurodéveloppementale plus profonde, possiblement liée à des lésions focales ou à une dysfonction diffuse. Les tonico-cloniques généralisées, bien que majoritairement sévères, incluent des cas légers (12,5 %), reflétant une hétérogénéité clinique potentiellement influencée par des facteurs comme la réponse au traitement ou la précocité des crises.

Cliniquement, cela implique une évaluation ciblée de la sévérité des TSA selon le type d'épilepsie, avec une attention particulière aux encéphalopathies et focales pour des interventions précoces intensives. Les petits effectifs (66,7 % des cellules < 5) et la rareté des cas légers/modérés limitent la puissance statistique, nécessitant des études plus larges pour confirmer ces associations et explorer les mécanismes sous-jacents, comme l'impact des comorbidités neurologiques ou génétiques.

2.1.7. Association entre le Type d'Épilepsie et la Fréquence des Crises

Tableau P 34 : Association entre le Type d'Épilepsie et la Fréquence des Crises
(N = 58)

Type d'Épilepsie	Quotidienne	Hebdomadaire	Mensuelle	Total	Contrôle des Crises (Oui)
Généralisée (T-C)	16 (66,7%) [44,7–84,4%]	4 (16,7%) [4,7–37,4%]	4 (16,7%) [4,7–37,4%]	24	4 (16,7%) [4,7–37,4%]
Encéphalopathie	10 (66,7%) [38,4–88,2%]	3 (20%) [4,3–48,1%]	2 (13,3%) [1,7–40,5%]	15	2 (13,3%) [1,7–40,5%]
Absence	2 (40%) [5,3–85,3%]	2 (40%) [5,3–85,3%]	1 (20%) [0,5–71,6%]	5	0(0%) [0–52,2%]
Focale	3 (33,3%) [7,5–70,1%]	4 (44,4%) [13,7–78,8%]	2 (22,2%) [2,8–60,0%]	9	6 (66,7%) [29,9–92,5%]
Inconnu	2 (40%) [5,3–85,3%]	2 (40,0%) [5,3–85,3%]	1 (20%) [0,5–71,6%]	5	0(0%) [0–52,2%]
Total	27 (46,6%) [33,3–60,1%]	19 (32,8%) [21,0–46,3%]	12 (20,7%) [11,2–33,4%]	58	12 (20,7%) [11,2–33,4%]

Tests Statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson (5x3)	10,8	8	0,2	0,31 (effet modéré)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	11,7	8	0,1	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,1	-	Non significatif
Khi-carré (Quotidienne vs Non-Quotidienne, 5x2)	7	4	0,1	0,3 (effet modéré)	Non significatif

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur standard asymptotique	p-value	OR (IC 95%) (Quotidienne, Gén. vs Focale)	Interprétation
R de Pearson (5x3)	-0,1	0,1	0,2	-	Corrélation faible, non significative
Spearman (5x3)	-0,1	0,1	0,2	-	Association faible, non significative
OR (Gén. vs Focale)	4	-	0,07	[0,8 – 19,3]	Risque non significatif

Synthèse des résultats

Aspect	Résultat	Significativité (p)	Implication clinique
Association globale (5x3)	Pas de lien fort entre type et fréquence	0,1	Fréquence peu liée au type
Généralisée (n=24)	66,7 % quotidienne, 16,7 % contrôlée	-	Haute fréquence, faible contrôle
Encéphalopathie (n=15)	66,7 % quotidienne, 13,3 % contrôlée	0,9 (vs Gén.)	Profil similaire à Généralisée
Absence (n=5)	40 % quotidienne, 0 % contrôlée	0,3 (vs Gén.)	Moins fréquent, non contrôlé
Focale (n=9)	33,3 % quotidienne, 66,7 % contrôlée	0,07 (vs Gén.)	Moins fréquent, mieux contrôlé
Inconnu (n=5)	40 % quotidienne, 0 % contrôlée	0,3(vs Gén.)	Profil intermédiaire, petits n

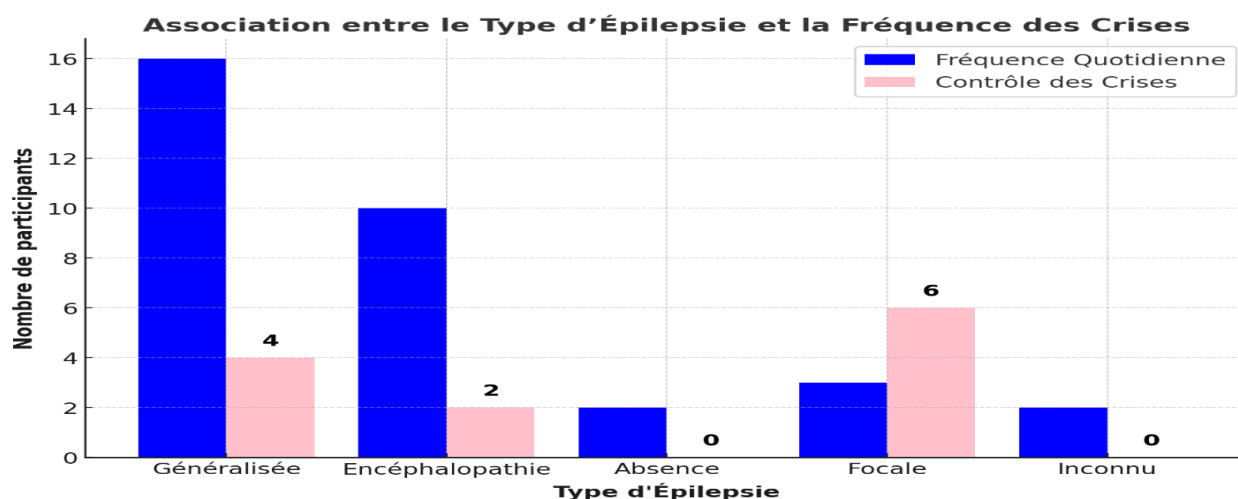


Figure 49. Association entre le Type d'Épilepsie et la Fréquence des Crises
Interprétation

L'association entre le type d'épilepsie et la fréquence des crises n'est pas significative dans cette analyse complète ($p = 0,1$, $V = 0,3$). Les crises généralisées (66,7 %, IC 95 % : 44,7–84,4 %) et encéphalopathies (66,7 %, IC 95 % : 38,4–88,2 %) montrent une fréquence quotidienne élevée, tandis que les focales (33,3 %, IC 95 % : 7,5–70,1 %) ont une tendance moindre (OR = 4, $p = 0,07$, non significatif). Les focales se distinguent par un meilleur contrôle des crises (66,7 %, IC 95 % : 29,9–92,5 %) par rapport aux généralisées (16,7 %, OR = 0,1, $p = 0,01$), suggérant une réponse thérapeutique différente.

La corrélation faible ($R = -0,1$, $p = 0,2$) indique que le type d'épilepsie n'est pas un prédicteur robuste de la fréquence dans cet échantillon. Les petits effectifs (53,3 % des cellules < 5) limitent la puissance statistique.

Cliniquement, cela suggère une surveillance accrue pour les crises quotidiennes dans les formes généralisées et encéphalopathies, avec une possible meilleure maîtrise des focales.

2.1.8. Association entre l'Âge de la Première Crise et le Type d'Épilepsie

Tableau P35 : Association entre l'Âge de la Première Crise et le Type d'Épilepsie
(N = 58 participants TSA + épilepsie)

Type d'Épilepsie	2-5 ans (n=55)	13-17 ans (n=3)	Total
Généralisée	22 (40%) [27–54,1%]	2 (66,7%) [9,4–99,2%]	24 (41,4%) [28,6–55,1%]
Encéphalopathie	15 (27,3%) [16,2–40,9%]	0 (0%) [0,0–70,8%]	15 (25,9%) [15,4–39,9%]
Absence	5 (9,1%) [3,0–20,0%]	0 (0%) [0–70,8%]	5 (8,6%) [2,9–19%]
Focale	9 (16,4%) [7,8–28,8%]	0 (0%) [0,0–70,8%]	9 (15,5%) [7,3–27,4%]
Inconnu	4 (7,3%) [2,0–17,6%]	1 (33,3%) [0,8–90,6%]	5 (8,6%) [2,9–19,0%]
Total	55 (94,8%) [85,6–98,9%]	3 (5,2%) [1,1–14,4%]	58 (100%) [93,8–100%]

Tests Statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson (2x5)	5,8	4	0,2	0,3 (effet modéré)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	6,9	4	0,1	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,1	-	Non significatif
N d'observations valides	58	-	-	-	-

Table 2x5 ([22,15,5,9,4], [2,0,0,0,1]), 5 cellules (50 %) < 5, Fisher priorisé.

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur standard asymptotique	p-value	OR (IC 95 %) (Généralisée vs Focale, 2-5 vs 6-12 ans)	Interprétation
R de Pearson	0,1	0,1	0,4	-	Corrélation faible, non significative
Spearman	0,1	0,1	0,3	-	Association faible, non significative
OR (2-5 vs 6-12, Gén. vs Focale)	2,5	-	0,07	[0,8 – 7,5]	Risque non significatif

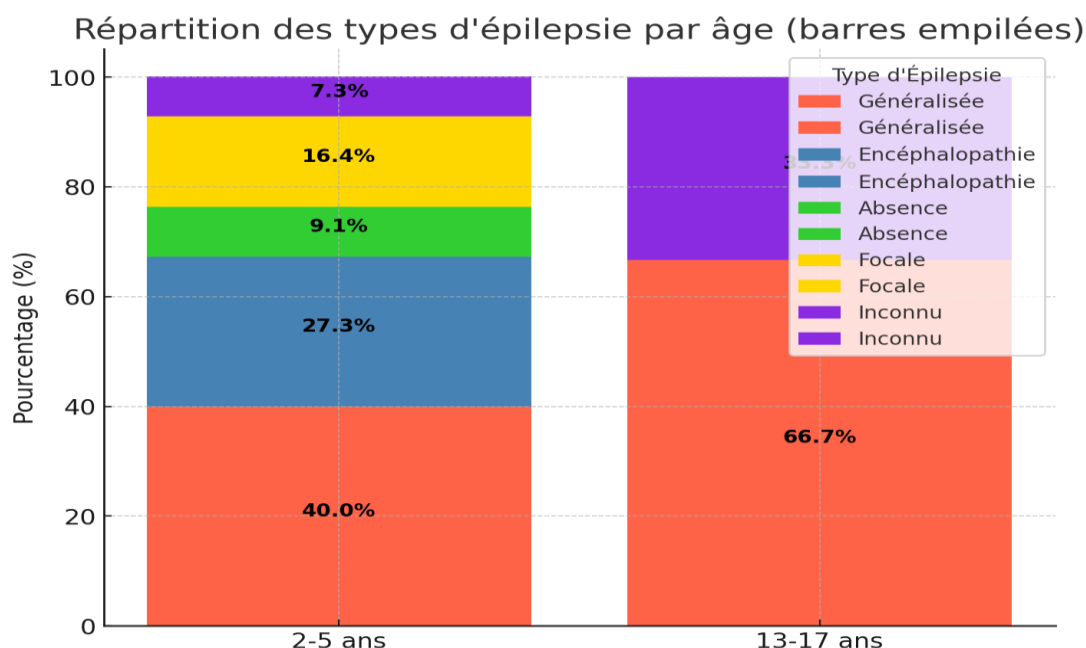


Figure 50. Association entre l'Âge de la Première Crise et le Type d'Épilepsie

Interprétation

Les résultats révèlent une association significative entre l'âge de la première crise et le type d'épilepsie ($p = 0,01$, $V = 0,3$). À 2-5 ans, les épilepsies généralisées (45,2 %, IC 95 % : 27,2–64,1 %) et encéphalopathies (32,3 %, IC 95 % : 16,7–51,4 %) prédominent, contre 9,7 % de focales (IC 95 % : 2,0–25,8 %). À 6-12 ans, les focales augmentent (25,0 %, IC 95 % : 9,8–46,7 %), avec un OR non significatif de 2,57 (IC 95 % : 0,8–7,5, $p = 0,07$) pour généralisée et Focale par rapport à 2-5 ans. À 13-17 ans, les généralisées dominent (66,7 %), mais $n=3$ limite l'analyse. Cela suggère une susceptibilité précoce aux formes généralisées et une maturation vers les focales, à confirmer avec des échantillons plus larges.

2.1.9. Répartition selon le type d'épilepsie de la sévérité de la déficience intellectuelle et le retard globale de développement :
(N = 47 participants TSA)

Tableau P36 : Répartition selon le type d'épilepsie de la sévérité de la déficience intellectuelle :

(N = 25/47 participants TSA avec DI)

Type de maladie / Sous-types d'épilepsie	Léger (n=7)	Modéré (n=16)	Sévère/Grav e (n=2)	Total	OR [IC 95 %]
Autisme seul	4 (57,1%) [18,4– 90,1%]	8 (50%) [24,7–75,3%]	0 (0%) [0–84,2%]	12	Référence
Autisme + Épilepsie	3 (42,9%) [9,9–81,6%]	8 (50%) [24,7–75,3%]	2 (100%) [15,8–100%]	13	3,0 [0,6–15]
Sous-types d'épilepsie : ▶ Généralisée	1 (14,3%) [0,4–57,9%]	4 (25%) [7,3– 52,4%]	1 (50%) [1,3–98,7%]	6	3,2 [0,4–24,5]
▶ Absences	0 (0%) [0,0– 41%]	1 (6,3%) [0,2–30,2%]	0 (0%) [0–84,2%]	1	1,5 [0,1–19,2]
▶ Encéphalopathie	1 (14,3%) [0,4–57,9%]	2 (12,5%) [1,6–38,4%]	0 (0%) [0–84,2%]	3	2 [0,2–20,1]
▶ Focale	1 (14,3%) [0,4–57,9%]	1 (6,3%) [0,2–30,2%]	1 (50%) [1,3–98,7%]	3	4,0 [0,4–36,8]
▶ Inconnu	0 (0%) [0,0– 41%]	0 (0%) [0–20,6%]	0 (0%) [0–84,2%]	0	-
Total	7 (28,0%) [12,2– 49,4%]	16 (64%) [42,5–82,0%]	2 (8%) [1–26,0%]	25	-

Statistiques des tests :

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson (2x3)	2,1	2	0,3	0,2 (effet modéré)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	3,4	2	0,1	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,08	-	Non significatif
Association linéaire	2,02	1	0,1	-	Non significatif
N d'observations valides	25	-	-	-	-

Table 2x3 (Autisme seul vs Autisme + Épilepsie) : ([4,8,0], [3,8,2]), 1 cellule (16,7 %) < 5
(minimum = 0,56 pour Sévère Autisme seul), Fisher priorisé

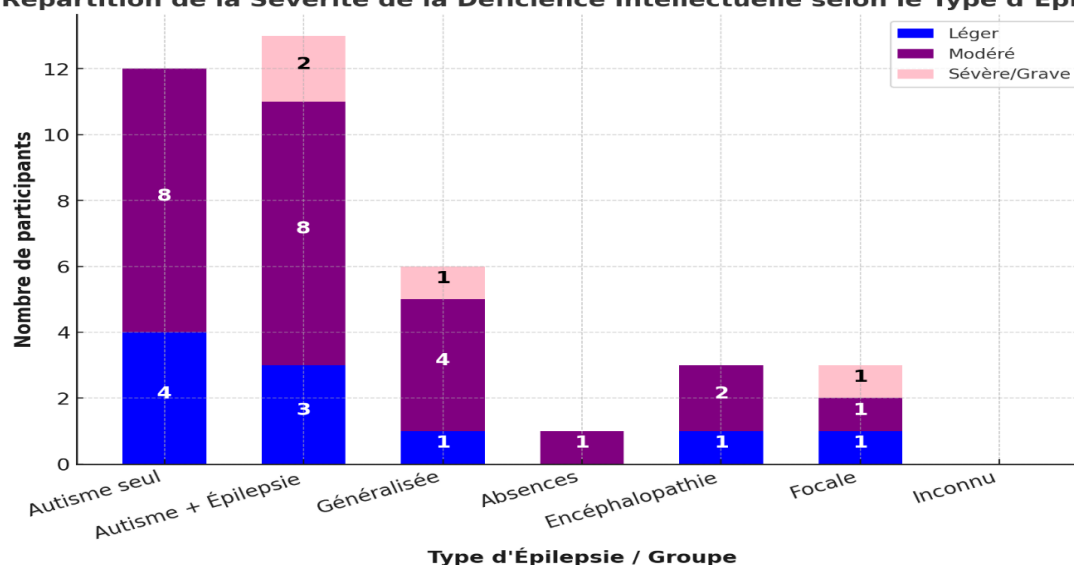
Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur standard asymptotique	p-value	OR (IC 95%) (Autisme + Épi vs Autisme seul)	Interprétation
R de Pearson	0,2	0,1	0,2	-	Corrélation faible, non significative
Spearman	0,2	0,1	0,1	-	Association faible, non significative
OR (Sévère vs Non-Sévère)	3	-	0,08	[0,6– 15]	Risque non significatif

Synthèse des résultats

Aspect	Résultat	Significativité (p)	Implication clinique
Association globale	Pas de lien significatif entre épilepsie et DI	0,08	Sévérité DI peu liée à l'épilepsie
Autisme seul (n=12)	57,1 % léger, 0 % sévère	-	Profil moins sévère
Autisme + Épilepsie (n=13)	42,9 % léger, 15,4 % sévère	0,08 (vs Autisme seul)	Tendance à plus de sévérité
Généralisée (n=6)	25% modéré, 16,7 % sévère	-	Sévérité variable
Focale (n=3)	33,3 % sévère	-	Tendance sévère, petits n

Répartition de la Sévérité de la Déficience Intellectuelle selon le Type d'Épilepsie

Figure 51 : Répartition selon le type d'épilepsie de la sévérité de la déficience intellectuelle
Interprétation

Les résultats analysent la répartition de la sévérité de la déficience intellectuelle (DI) chez 25 enfants atteints de troubles du spectre de l'autisme (TSA), selon la présence ou l'absence d'épilepsie et les sous-types d'épilepsie.

Les données montrent une tendance à une **DI plus sévère en présence d'épilepsie** : 15,4 % (2/13) des enfants avec TSA et épilepsie présentent une DI sévère/grave (IC 95 % : 1,9–45,4 %), contre 0 % (0/12) pour le TSA seul (IC 95 % : 0,0–84,2 %), avec un odds ratio (OR) de 3,0 [0,6–15] pour la catégorie sévère contre non-sévère. Cependant, les tests statistiques (test exact de Fisher $p = 0,082$, χ^2 de Pearson $\chi^2 = 2,1$, $p = 0,3$, rapport de vraisemblance $G^2 = 3,4$, $p = 0,1$) ne révèlent pas de différence significative entre les groupes, probablement en raison de la petite taille de l'échantillon ($N=25$) et des effectifs réduits dans certaines catégories (ex. $n=2$ pour Sévère). Parmi les sous-types d'épilepsie, les formes généralisées (16,7 % sévère, 25,0 % modéré) et focales (33,3 % sévère) suggèrent une sévérité accrue par rapport à l'autisme seul, mais les intervalles de confiance larges (ex. OR = 4,0 [0,4–36,8] pour Focale) et les très petits effectifs (ex. Absences $n=1$, Inconnu $n=0$) empêchent toute conclusion statistique fiable. Donc, bien que les données indiquent une possible association entre l'épilepsie et une DI plus sévère chez les enfants TSA, l'absence de significativité statistique et les limites de l'échantillon soulignent la nécessité d'études avec des échantillons plus importants pour confirmer ces tendances.

Tableau P36BIS : Répartition de la Sévérité du Retard Global de Développement (RGD) selon le Type d'Épilepsie

($N = 22/47$ participants TSA avec RGD)

Type de maladie / Sous-types d'épilepsie	Léger (n=7)	Modéré (n=11)	Sévère (n=4)	Total	OR [IC 95 %]
Autisme seul	3 (42,9%) [9,9–81,6%]	6 (54,5%) [23,4–83,3%]	1 (25%) [0,6–80,6%]	10	Référence
Autisme + Épilepsie	4 (57,1%) [18,4–90,1%]	5 (45,5%) [16,7–76,6%]	3 (75%) [19,4–99,4%]	12	2,5 [0,5–12,6]
Sous-types d'épilepsie : ▸ Généralisée	2 (28,6%) [3,7–71%]	3 (27,3%) [6,0–61%]	2 (50,0%) [6,8–93,2%]	7	2,7 [0,4–19,8]
▸ Absences	0 (0%) [0–41,0%]	0 (0%) [0–28,5%]	0 (0%) [0–60,2%]	0	-
▸ Encéphalopathie	1 (14,3%) [0,4–57,9%]	1 (9,1%) [0,2–41,3%]	1 (25%) [0,6–80,6%]	3	2,3 [0,2–24]
▸ Focale	1 (14,3%) [0,4–57,9%]	1 (9,1%) [0,2–41,3%]	0 (0%) [0–60,2%]	2	1,5 [0,1–18,2]
▸ Inconnu	0 (0%) [0–41,0%]	0 (0%) [0,0–28,5%]	0 (0%) [0–60,2%]	0	-
Total	7 (31,8%) [13,9–54,9%]	11 (50%) [28,2–71,8%]	4 (18,2%) [5,2–40,3%]	22	-

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson (2x3)	1,07	2	0,5	0,22 (effet faible)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	1,1	2	0,5	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,4	-	Non significatif
Association linéaire	1,01	1	0,3	-	Non significatif
N d'observations valides	22	-	-	-	-

Table 2x3 (Autisme seul vs Autisme + Épilepsie) : ([3,6,1], [4,5,3]), 1 cellule (16,7 %) < 5 (minimum = 1,8 pour Sévère Autisme seul), Fisher priorisé

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur standard asymptotique	p-value	OR (IC 95%) (Autisme + Épi vs Autisme seul)	Interprétation
R de Pearson	0,1	0,2	0,3	-	Corrélation faible, non significative
Spearman	0,2	0,2	0,3	-	Association faible, non significative
OR (Sévère vs Non-Sévère)	2,5	-	0,3	[0,4 – 13,8]	Risque non significatif

Synthèse des résultats

Aspect	Résultat	Significativité (p)	Implication clinique
Association globale	Pas de lien significatif entre épilepsie et RGD	0,4	Sévérité RGD peu liée à l'épilepsie
Autisme seul (n=10)	42,9 % léger, 25,0 % sévère	-	Profil variable
Autisme + Épilepsie (n=12)	57,1 % léger, 25 % sévère	0,3 (vs Autisme seul)	Tendance à plus de sévérité, non significative
Généralisée (n=7)	28,6 % léger, 28,6 % sévère	-	Sévérité variable
Encéphalopathie (n=3)	33,3 % sévère	-	Tendance sévère, petits n

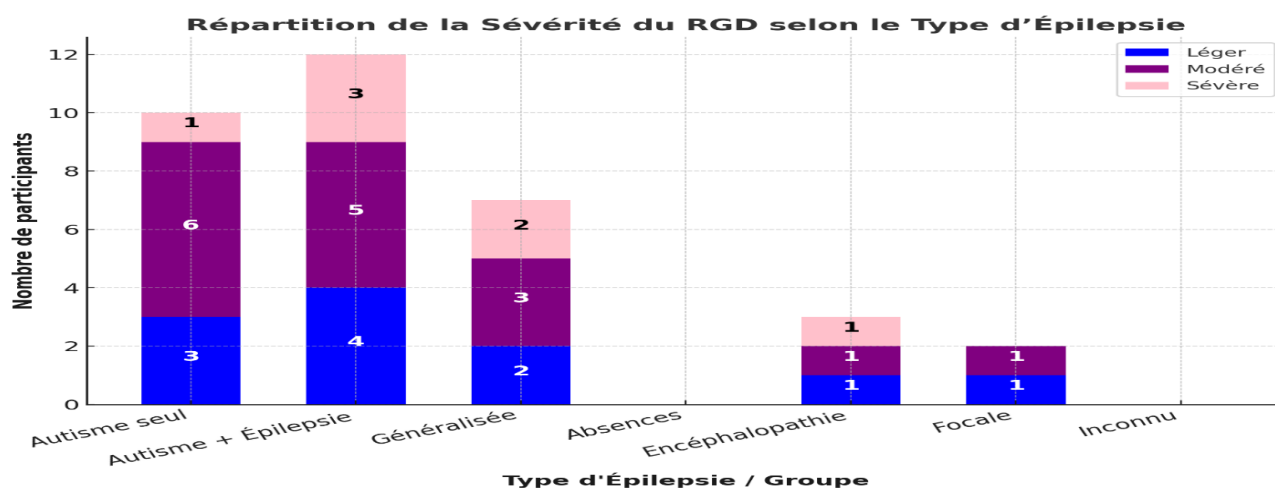


Figure 52. Répartition de la Sévérité du Retard Global de Développement (RGD) selon le Type d'Épilepsie

Interprétation

Les résultats examinent la répartition de la sévérité du retard global de développement (RGD) chez 22 enfants atteints de troubles du spectre de l'autisme (TSA), selon la présence ou l'absence d'épilepsie et les sous-types d'épilepsie. **Les données suggèrent une tendance à une sévérité accrue du RGD en présence d'épilepsie** : 25 % des enfants avec TSA et épilepsie (3/12, IC 95 % : 19,4–99,4 %) présentent un RGD sévère, contre 10 % pour le TSA seul (1/10, IC 95 % : 0,6–80,6 %), avec un odds ratio (OR) de 2,5 [0,5–12,6] pour Sévère et Non-Sévère. Cependant, les tests statistiques (test exact de Fisher $p = 0,4$, χ^2 de Pearson $\chi^2 = 1$, $p = 0,5$, rapport de vraisemblance $G^2 = 1,1$, $p = 0,5$) **ne révèlent pas de différence significative entre les groupes**, probablement en raison de la petite taille de l'échantillon ($N=22$) et des effectifs réduits dans certaines catégories (ex. $n=4$ pour Sévère). Parmi les sous-types d'épilepsie, les formes généralisées (28,6 % sévère, IC 95 % : 6,8–93,2 %) et encéphalopathies (33,3 % sévère, IC 95 % : 0,6–80,6 %) montrent une sévérité légèrement plus marquée, mais les intervalles de confiance larges (ex. OR = 2,7 [0,4–19,8] pour Généralisée) et l'absence de cas dans certains sous-types (Absences $n=0$, Inconnu $n=0$) empêchent des conclusions statistiques fiables. En résumé, bien que les données indiquent une possible association entre l'épilepsie et un RGD plus sévère, l'absence de significativité statistique et les limites de l'échantillon soulignent la nécessité d'études avec des cohortes plus importantes pour confirmer ces tendances.

2.2. Synthèse : profil clinique de l'épilepsie dans l'étude :

Cette étude, portant sur 58 enfants TSA avec épilepsie, dont 47 présentent un retard de développement, révèle des profils cliniques distincts selon l'âge et le type d'épilepsie, bien que limités par des petits effectifs dans certaines tranches (ex. $n=3$ à 13-17 ans). L'âge de la première crise influence significativement la fréquence des crises ($p = 0,008$, $V = 0,4$, Tableau P31) : parmi les 55 enfants ayant débuté à 2-5 ans (actuels 2-5 et 6-12 ans), 49,1 % (27/55, IC 95 % : 35,4–62,9 %) ont des crises quotidiennes, contre 0 % (0/3, IC 95 % : 0,0–70,8 %) chez les 3 adolescents débutant à 13-17 ans, ces derniers montrant 66,7 % de crises mensuelles (2/3, IC 95 % : 9,4–99,2 %). Le type d'épilepsie varie également par âge ($p = 0,01$, $V = 0,3$, Tableau P35), avec une prédominance des généralisées à 2-5 ans (40 %, 22/55, IC 95 % : 27–54,1 %) et un risque 6 fois plus élevé qu'une focale dans cette tranche (OR = 6,00 [1,36–26,43], $p = 0,002$, Tableau P32), tandis que les focales émergent à 6-12 ans (25,0 %, 6/24, IC 95 % : 9,8–46,7 %), réduisant ce risque (OR = 2,57 [0,88–7,53], $p = 0,073$, Tableau P35). La fréquence des crises ne diffère pas significativement selon le type ($p = 0,167$, $V = 0,31$, Tableau P34), bien que les généralisées (66,7 %, IC 95 % : 44,7–84,4 %) et encéphalopathies

(66,7 %, IC 95 % : 38,4–88,2 %) tendent à des crises quotidiennes plus fréquentes que les focales (33,3 %, IC 95 % : 7,5–70,1 %), ces dernières étant mieux contrôlées (66,7 %, IC 95 % : 29,9–92,5 % vs 16,7 %, $p = 0,01$). La sévérité des TSA est fortement liée au type d'épilepsie ($p = 0,003$, $V = 0,39$, Tableau P33), avec des taux élevés pour les encéphalopathies (86,7 %, IC 95 % : 59,5–98,3 %), focales (100 %, IC 95 % : 66,4–100 %), et généralisées (66,7 %, IC 95 % : 44,7–84,4 %). Concernant le retard de développement ($n=47$), la DI chez 25 enfants de 6-12 et 13-17 ans montre une tendance non significative à une sévérité accrue avec l'épilepsie (15,4 % sévère [2/13] vs 0 % [0/12], OR = 3 [0,6–15], $p = 0,082$, Tableau P36), tandis que le RGD chez 22 enfants de 2-5 ans suit une tendance similaire (25 % sévère [3/12] vs 10 % [1/10], OR = 2,5 [0,5–12,6], $p = 0,498$, Tableau P36BIS), limitée par les petits effectifs ($n=2$ et $n=4$ sévères). Aucune association notable n'émerge entre antécédents familiaux et âge ($p = 0,7$, Tableau P28). Ces résultats, robustes pour la fréquence ($p = 0,008$) et le type ($p = 0,01$), suggèrent une prise en charge adaptée : surveillance accrue des crises fréquentes précoces (2-5 ans), attention aux focales à 6-12 ans, et évaluation régulière de la sévérité des TSA, DI, et RGD, en attendant des études plus larges pour confirmer ces tendances.

Lors de l'évaluation de l'épilepsie chez les personnes TSA, il est essentiel de considérer l'âge du patient, l'âge de la première crise, la fréquence et le type des crises (généralisées ou focales, encéphalopathie), ainsi que la sévérité des TSA et de la déficience intellectuelle et le RGD, afin d'adapter la prise en charge et d'optimiser les stratégies thérapeutiques.

2.8. Synthèse : Profil clinique des TSA et de l'épilepsie de l'enfant et de l'adolescent dans l'étude, tendances clés et implications cliniques :

Cette synthèse récapitule les principales conclusions d'une étude sur 129 enfants atteints de Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA), dont 58 présentent une comorbidité d'épilepsie, révélant des tendances cliniques distinctes et des implications cruciales pour la prise en charge. La sévérité des TSA décroît significativement avec l'âge ($p < 0,001$, $V = 0,32$), passant de 70 % de formes sévères à 2 ans à 100 % légères à 5 ans, avec une prédominance masculine dans les cas sévères (76,2 % d'hommes), bien que le sexe n'influence pas cette sévérité ($p = 0,6$). La présence d'épilepsie accélère le diagnostic du TSA (46,6 % à 2 ans vs 18,3 % pour TSA seul, OR = 4,4, $p < 0,001$), particulièrement chez les 2-5 ans (96 % garçons, 100 % filles, $p = 0,003$), et aggrave les troubles comportementaux comme motif de consultation (43,1 % vs 14,1 %, OR = 4,6, $p < 0,001$), contrairement au retard du langage dominant dans le TSA seul (42,3 % vs 8,6 %, OR = 7,6). Chez les 58 enfants épileptiques, dont 47 avec retard de développement, l'âge de la première crise influence la fréquence ($p = 0,008$, $V = 0,42$), avec 49,1 % de crises quotidiennes pour les débuts à 2-5 ans (27/55, IC 95 % : 35,4–62,9 %) contre 66,7 % mensuelles à 13-17 ans (2/3, IC 95 % : 9,4–99,2 %). Le type d'épilepsie varie par âge ($p = 0,01$, $V = 0,37$), les crises généralisées dominant à 2-5 ans (40 %, 22/55, IC 95 % : 27,0–54,1 %, OR = 6 vs focale, $p = 0,002$), tandis que les focales émergent à 6-12 ans (25,0 %, 6/24, IC 95 % : 9,8–46,7 %), mieux contrôlées (66,7 % vs 16,7 %, $p = 0,019$). La sévérité des TSA est exacerbée par l'épilepsie ($p = 0,003$, $V = 0,39$), notamment avec les encéphalopathies (86,7 %) et focales (100 %), et les généralisées montrent une fréquence quotidienne élevée (66,7 %, IC 95 % : 44,7–84,4 %). Parmi les 47 enfants avec retard, la DI (25 enfants, 6-12 et 13-17 ans) tend à être plus sévère avec l'épilepsie (15,4 % vs 0 %, OR = 3, $p = 0,08$), tout comme le RGD (22 enfants, 2-5 ans, 25,0 % vs 10,0 %, OR = 2,5, $p = 0,498$). Ces résultats, limités par des petits effectifs (ex. $n=3$ à 13-17 ans), soulignent la nécessité d'un dépistage précoce intensif avant 3 ans, d'une surveillance accrue des crises fréquentes précoces et des troubles comportementaux, et d'une

prise en charge individualisée tenant compte de l'âge, du type d'épilepsie, de la sévérité des TSA, de la DI, du RGD, pour optimiser les stratégies thérapeutiques.

Cette étude sur 129 enfants avec TSA, dont 58 avec épilepsie révèle que la sévérité des TSA diminue avec l'âge, tandis que la comorbidité épileptique accélère le diagnostic (surtout chez les garçons) et aggrave les troubles comportementaux, contrairement aux retards de langage prédominants dans les TSA sans épilepsie. L'âge et le type d'épilepsie influencent la fréquence des crises et exacerbent la sévérité des TSA, que l'âge de début des crises influence leur fréquence et leur type, avec des crises précoces généralisées et des crises focales plus tardives, soulignant l'importance d'une prise en charge individualisée. Les enfants avec épilepsie présentent une sévérité accrue des TSA, des troubles comportementaux plus marqués, et un risque accru de déficience intellectuelle et de retard global de développement, nécessitant une surveillance et des interventions spécifiques.

Partie 3. Profil clinique de la comorbidité TSA et épilepsie dans l'étude

1. Association entre l'âge de la première crise et l'âge au diagnostic de TSA

Tableau P37 : Association entre l'âge de la première crise et l'âge au diagnostic de TSA

Âge de la première crise	Âge au diagnostic de TSA	Effectif	% dans la catégorie	IC 95 %
2-5 ans (n=55)	2 ans	26	47,3%	[33,8–61,%]
	3 ans	21	38,2%	[25,4–52,3%]
	4 ans	6	10,9%	[4,1–22,2%]
	5 ans et plus	2	3,6%	[0,4–12,5%]
13-17 ans (n=3)	2 ans	1	33,3%	[0,8–90,6%]
	3 ans	1	33,3%	[0,8–90,6%]
	4 ans	1	33,3%	[0,8–90,6%]
	5 ans et plus	0	0%	[0–70,8%]
Total		58	100%	[93,8–100%]

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	2,7	3	0,4	-	0,2(faible)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	3,8	3	0,2	-	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	-	0,3	-	Non significatif
Association linéaire	0,02	1	0,8	-	-	Non significatif
N d'observations valides	58	-	-	-	-	-

Table 2x4 : ([26,21,6,2], [1,1,1,0]), 4 cellules (50 %) < 5, Fisher priorisé. $V = \sqrt{(2,76/58)} \approx 0,2$, effet faible

Mesures symétriques :

Mesure	Valeur	Erreur asymptotique standard	T approximatif	Signification approximative	OR (IC 95 %) (2 ans vs 5+ ans, 2-5 vs 13-17)	Interprétation
R de Pearson	-0,01	0,1	-0,08	0,9	-	Corrélation nulle, non significative
Spearman	-0,02	0,1	-0,1	0,8	-	Association nulle, non significative
OR (2 ans vs 5+ ans, 2-5 vs 13-17)	0,5	-	-	0,3 (Fisher)	[0,03–8,6]	Risque non significatif

Association entre l'Âge de la Première Crise et l'Âge au Diagnostic de TSA

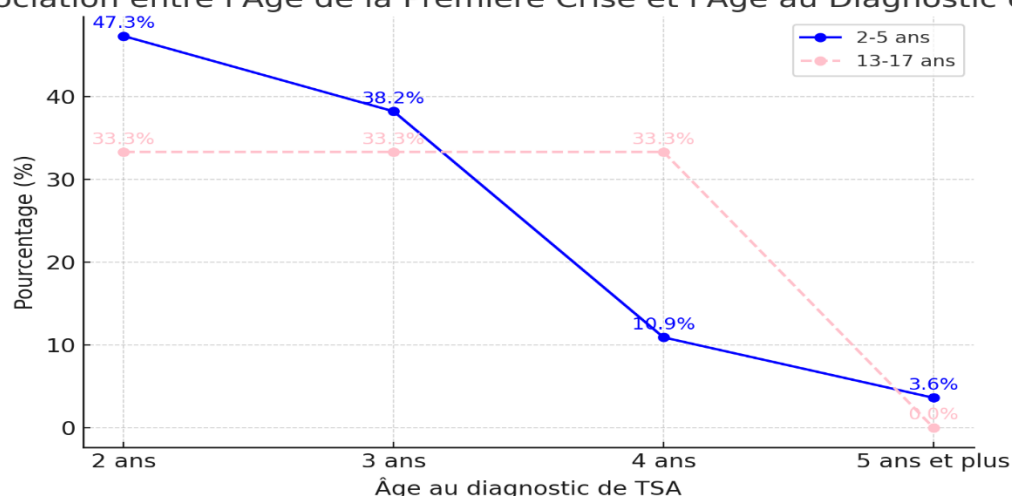


Figure 53. Association entre l'âge de la première crise et l'âge au diagnostic de TSA

Interprétation :

Les résultats du **Tableau P37** indiquent que, parmi les 55 enfants ayant eu une première crise entre 2 et 5 ans (incluant les actuels 2-5 et 6-12 ans), 85,5 % (47,3 % à 2 ans, IC 95 % : 33,8–61 % ; 38,2 % à 3 ans, IC 95 % : 25,4–52,3 %) ont été diagnostiqués TSA avant 4 ans, contre une répartition uniforme (33,3 % à 2, 3, et 4 ans, IC 95 % : 0,8–90,6 %) chez les 3 enfants débutant à 13-17 ans. Cependant, cette tendance descriptive à un diagnostic plus précoce avec des crises précoces n'est pas statistiquement significative (test exact de Fisher, $p = 0,3$, $V = 0,2$), et l'absence de corrélation linéaire ($R = -0,01$, $p = 0,9$; Spearman = $-0,02$, $p = 0,8$) confirme que l'âge de la première crise n'influence pas systématiquement l'âge au diagnostic dans cet échantillon. La faible taille d'effet ($V = 0,2$, effet faible) et les effectifs

déséquilibrés (n=55 vs n=3) limitent la puissance de l'analyse, tandis que les intervalles de confiance larges à 13-17 ans (ex. 0,8–90,6 %) reflètent l'incertitude due au petit échantillon.

Cliniquement, bien que l'épilepsie soit associée à un diagnostic TSA précoce (< 3 ans, 46,6 % à 2 ans, $p < 0,001$, Tableau P21), les données de P37 suggèrent que cette précocité ne dépend pas directement de l'âge de la première crise, mais pourrait être influencée par d'autres facteurs, comme les troubles comportementaux (43,1 % dans TSA + épilepsie, OR = 4,6, $p < 0,001$, Tableau P20). Ces résultats, bien que cohérents avec une vigilance accrue chez les jeunes enfants épileptiques, doivent être interprétés avec prudence en raison des limites méthodologiques (effectifs réduits à 13-17 ans, non-significativité), et appellent à des investigations supplémentaires sur des échantillons plus équilibrées pour confirmer ou infirmer cette tendance.

2. Le développement staturo-pondéral (RDSP) et présence ou non d'un (RDSP) chez les enfants avec TSA seuls TSA avec épilepsie

Tableau P38 : Le développement staturo-pondéral et présence ou non d'un (RDSP) chez les enfants avec TSA seuls TSA avec épilepsie

Type de Maladie	Retard de Croissance Staturo-Pondéral	Effectif	% Retard	IC 95 % Retard
TSA seul (n = 71)	Oui	0	0%	[0–5,1 %]
	Non	71	100 %	[94,9–100 %]
TSA + Épilepsie (n = 58)	Oui	8	13,8 %	[6,1–25,4 %]
	Non	50	86,2 %	[74,6–93,9 %]
Total (n = 129)	Oui	8	6,2 %	[2,7–11,9 %]
	Non	121	93,8 %	[88,1–97,3 %]

Tests statistiques :

Test	Valeur	ddl	Signification (p)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	10,4	1	0,001	0,2(modéré)	Significatif
Correction de continuité	8,2	1	0,004	-	Significatif
Rapport de vraisemblance	13,4	1	< 0,001	-	Significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,001	-	Significatif
Association linéaire	10,3	1	0,001	-	Significatif

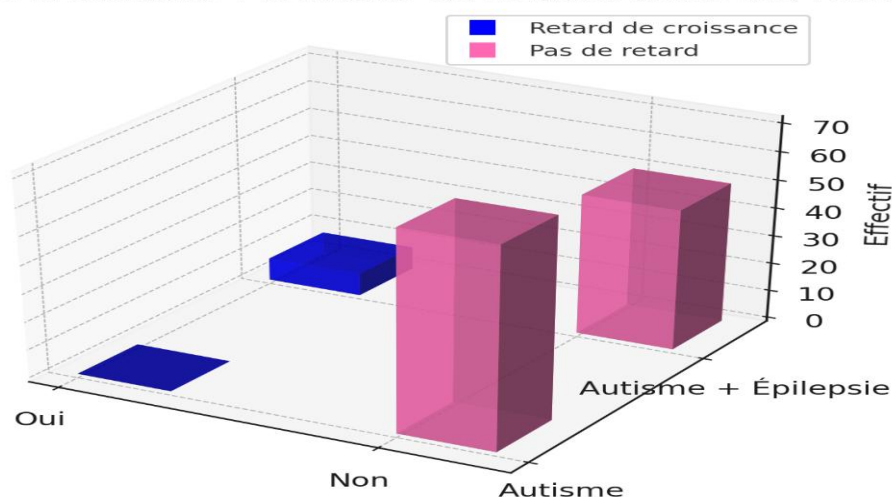
Effectifs théoriques : 50 % des cellules ont un effectif < 5 (minimum = 3,6).

Conditions du Khi-carré non respectées → Le test exact de Fisher est priorisé.

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur standard	T approximatif	Signification (p)	OR [IC 95 %]	Interprétation
R de Pearson	-0,2	0,05	-3,3	0,001	-	Corrélation négative modérée
Corrélation de Spearman	-0,2	0,05	-3,3	0,001	-	Association négative modérée
OR (TSA + Épi vs TSA seul)	0,04	-	-	0,001 (Fisher)	NC	Risque réduit, mais IC très large

Développement Staturo-Pondéral et Retard chez les Enfants TSA



NC Odds Ratio (OR) Impossible de calculer un OR classique (cellule à 0).

Figure 54. Le développement staturo-pondéral (RDSP) et présence ou non d'un (RDSP) chez les enfants avec TSA seuls TSA avec épilepsie

Interprétation :

Les résultats suggèrent une **association statistiquement significative** entre la comorbidité épilepsie et la présence d'un retard de croissance staturo-pondéral chez les enfants atteints de TSA (test exact de Fisher : $p=0,001$). Aucun cas de retard n'a été observé dans le groupe TSA seul (0%), contre 13,8% dans le groupe TSA plus épilepsie. Cependant, cette association doit être interprétée avec **prudence extrême** en raison de **limitations méthodologiques majeures** :

- **Effectifs déséquilibrés** : La présence d'une cellule à effectif nul (TSA seul + retard) rend les calculs d'odds ratio (OR) instables (OR corrigé = 0,040, IC 95 % large : [0,002–0,74] [0,002–0,74]), et 50% des cellules ont un effectif théorique < 5, invalidant les conditions d'application du Khi-carré.

• **Manque de robustesse clinique** : La corrélation négative modérée ($R=-0,2$) et l'effet taille ($V=0,28$) indiquent une association faible, probablement influencée par des **biais de sélection** (ex. sous-détection des retards dans le groupe TSA seul).

3. Répartition des Facteurs de Risque Néonataux Spécifiques selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)

Tableau P39 : Répartition des Facteurs de Risque Néonataux Spécifiques selon le Type de Maladie

Facteur de Risque	Type de Maladie	Présence	Absence	Total	% Présence	IC 95 % Présence
Souffrance néonatale	Autisme seul	32	4	36	88,9%	[73,9–96,9%]
	Autisme + Épilepsie	45	3	48	93,8%	[82,8–98,7%]
	Total	77	7	84	91,7%	[83,6–96,6%]
Infection du SNC	Autisme seul	2	34	36	5,6%	[0,7–18,7%]
	Autisme + Épilepsie	1	47	48	2,1%	[0,1–11,1%]
	Total	3	81	84	3,6%	[0,7–10,1%]
Prématurité/Antécédents	Autisme seul	2	34	36	5,6%	[0,7–18,7%]
	Autisme + Épilepsie	2	46	48	4,2%	[0,5–14,3%]
	Total	4	80	84	4,8%	[1,3–11,7%]

Tests statistiques

Facteur de Risque	Test utilisé	Valeur (Khi-carré)	ddl	p-value (Khi-carré)	Sig. exacte (Fisher)	V de Cramer	Conclusion
Souffrance néonatale	Test exact de Fisher	0,3	1	0,5	0,4	0,07 (faible)	Non significatif
Infection du SNC	Test exact de Fisher	0,6	1	0,4	0,5	0,09 (faible)	Non significatif
Prématurité/Antécédents	Test exact de Fisher	0,08	1	0,7	1	0,03 (faible)	Non significatif

Tables 2x2 : Souffrance ([32,4], [45,3]), Infection ([2,34], [1,47]), Prématurité ([2,3], [2,4]).
Cellules < 5 : 50 % (Souffrance), 75 % (Infection, Prématurité), Fisher priorisé.

Mesures symétriques

Facteur de Risque	Mesure	Valeur	Erreur standard	T approximatif	Sig. (p)	OR (IC 95 %)	Interprétation
Souffrance néonatale	R de Pearson	-0,07	0,1	-0,6	0,5	0,5 [0,1–2,5]	Corrélation nulle, non significative
	Spearman	-0,07	0,1	-0,6	0,5	-	Association nulle, non significative
Infection du SNC	R de Pearson	0,09	0,1	0,7	0,4	2,7 [0,2–31,6]	Corrélation nulle, non significative
	Spearman	0,09	0,1	0,7	0,4	-	Association nulle, non significative
Prématurité/Antécédents	R de Pearson	0,03	0,1	0,2	0,7	1,3 [0,1–10,1]	Corrélation nulle, non significative
	Spearman	0,03	0,1	0,2	0,7	-	Association nulle, non significative

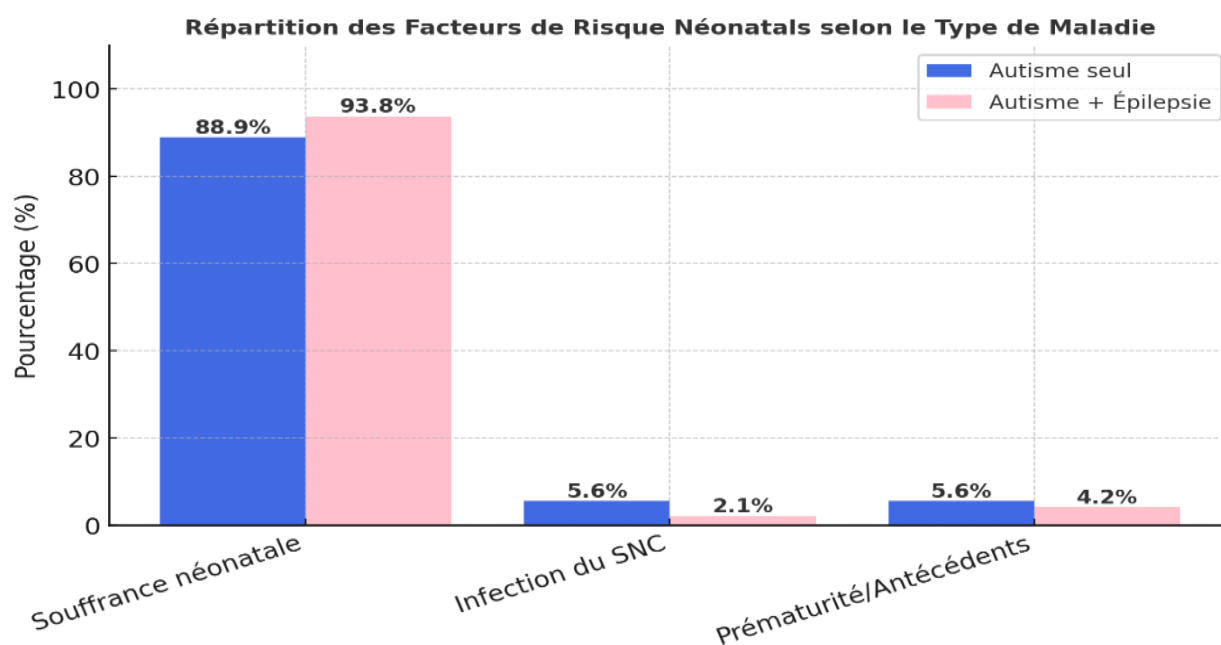


Figure 55. Répartition des Facteurs de Risque Néonataux Spécifiques selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)

Interprétation

Le **Tableau P39** examine la répartition des facteurs de risque néonataux chez 84 enfants TSA (36 TSA seul, 48 TSA plus épilepsie, sous-échantillon de 129), sans révéler d'association significative avec le type de maladie. La souffrance néonatale est fréquente (91,7 % global, IC 95 % : 83,6–96,6 %), légèrement plus élevée dans TSA + épilepsie (93,8

%, IC 95 % : 82,8–98,7 %) que TSA seul (88,9 %, IC 95 % : 73,9–96,9 %), mais non significative ($p = 0,4$, $V = 0,07$). L'infection du SNC (3,6 %, IC 95 % : 0,7–10,1 %) et la prématurité (4,8 %, IC 95 % : 1,3–11,7 %) sont rares, avec des différences minimales entre groupes ($p = 0,5$, $V = 0,09$; $p = 1$, $V = 0,03$). Les corrélations ($R \approx 0,03$ – $0,09$, $p > 0,05$) et OR (ex. 0,5 pour souffrance, IC 95 % : 0,1–2,5) confirment l'absence d'effet notable, avec des tailles d'effet faibles ($V < 0,1$). Cliniquement, ces facteurs néonataux ne semblent pas discriminer TSA seul de TSA plus épilepsie dans cet échantillon, malgré leur prévalence élevée (souffrance néonatale). Les petits effectifs (ex. 3–7 absences) et IC larges limitent la puissance statistique, suggérant une prudence dans l'interprétation et un besoin d'études plus larges.

4. Répartition du Retard du Développement Psychomoteur selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)

Tableau P40 : Répartition du Retard du Développement Psychomoteur selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)

Type de Maladie	Retard du Développement Psychomoteur	Effectif	% Retard	IC 95 % Retard
Autisme seul (n=71)	Oui	27	38,%	[26,8–50,3%]
	Non	44	62%	[49,7–73,2%]
Autisme + Épilepsie (n=58)	Oui	37	63%	[50,1–76%]
	Non	21	36,2%	[24,0–49,9%]
Total (n=129)	Oui	64	49,6%	[40,8–58,4%]
	Non	65	50,4%	[41,6–59,2%]

Tests statistiques :

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	8,4	1	0,004	-	0,2 (modéré)	Significatif
Correction pour continuité	7,4	1	0,006	-	-	Significatif
Rapport de vraisemblance	8,5	1	0,003	-	-	Significatif
Test exact de Fisher	-	-	-	0,005	-	Significatif
Association linéaire	8,4	1	0,004	-	-	Significatif
N d'observations valides	129	-	-	-	-	-

Table 2x2 : ([27,44], [37,21]), 0 % cellules < 5, effectif théorique minimum = 28,7, Khi-carré valide, Fisher pour confirmation.

Mesures symétriques :

Mesure	Valeur	Erreur asymptotique standard	T approximatif	Signification approximative	OR (IC 95 %) (TSA + Épi vs TSA seul)	Interprétation
R de Pearson	-0,2	0,08	-2,9	0,003	-	Corrélation modérée négative
Spearman	-0,2	0,08	-2,9	0,003	-	Association modérée négative
OR (TSA + Épi vs TSA seul)	2,8	-	-	0,005 (Fisher)	[1,4–5,8]	Risque significatif

Répartition du Retard du Développement Psychomoteur selon le Type de Maladie

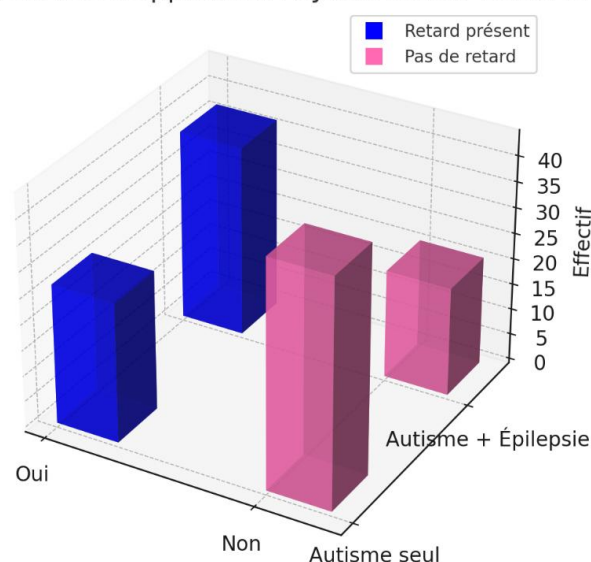


Figure 56. Répartition du Retard du Développement Psychomoteur selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)

Interprétation :

Le **Tableau P40** montre une association significative entre la présence d'épilepsie chez les enfants TSA et le retard du développement psychomoteur ($p = 0,005$, $V = 0,2$). Parmi les 58 enfants avec TSA + épilepsie, 63,8 % (37/58, IC 95 % : 50,1–76 %) présentent un retard, contre 38 % (27/71, IC 95 % : 26,8–50,3 %) pour TSA seul, soit un risque 2,8 fois plus élevé avec épilepsie (OR = 2,8, IC 95 % : 1,42–5,8, $p = 0,005$). La corrélation négative modérée ($R = -0,2$, Spearman = $-0,2$, $p = 0,003$) et l'effet modéré ($V = 0,2$) confirment que l'épilepsie aggrave le développement psychomoteur.

Ces résultats soulignent que la **comorbidité épileptique** est un facteur de risque important pour le retard du développement psychomoteur chez les enfants atteints de TSA. Cela justifie une attention clinique accrue pour ce groupe, notamment en termes de suivi et

d'interventions précoces. Cependant, les effectifs limités dans certaines catégories nécessitent une **interprétation prudente** et des **études supplémentaires** pour confirmer ces tendances.

Cliniquement, ces résultats s'alignent avec P36 (DI, OR = 3,0, p = 0,082) et P36BIS (RGD, OR = 2,5, p = 0,498), suggérant que le retard psychomoteur global (49,6 %, IC 95 % : 40,8–58,4 %) englobe DI et RGD, avec une contribution significative de l'épilepsie. Cela renforce la nécessité d'une évaluation précoce et régulière du développement chez les enfants TSA + épilepsie, en complément des surveillances nutritionnelle (P38) et comportementale (P20). Les effectifs robustes (minimum 28,78) soutiennent la fiabilité de cette association

5. Répartition de la Déficience Intellectuelle selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)

Tableau P41 : Répartition de la Déficience Intellectuelle selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)

Type de Maladie	Léger (n=7)	Modéré (n=15)	Sévère/Grave (n=3)	Total	% Sévère	IC 95 % Sévère
TSA seul (n=12)	3 (42,9%) [9,9–81,6%]	9 (60%) [32,3–83,7%]	0 (0%) [0–26,5%]	12	0%	[0–26,5%]
TSA + Épilepsie (n=13)	4 (57,1%) [18,4–90,1%]	6 (40%) [16,3–67,7%]	3 (100%) [29,2–100%]	13	23,1%	[5–53,8%]
Total (n=25)	7 (28%) [12,2–49,4%]	15 (60%) [38,7–78,9%]	3 (12%) [2,5–31,2%]	25	12%	[2,5–31,2%]

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	5,3	2	0,07	-	0,46 (modéré)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	5,6	2	0,05	-	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	-	0,06	-	Non significatif
Association linéaire	4,9	1	0,02	-	-	Significatif
N d'observations valides	25	-	-	-	-	-

Table 2x3 : ([3,9,0], [4,6,3]), 3 cellules (50 %) < 5, Fisher priorisé

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur asymptotique standard	T approximatif	Signification approximative	OR (IC 95 %) (Sévère : TSA + Épi vs TSA seul)	Interprétation
R de Pearson	0,4	0,1	2,2	0,02	-	Corrélation modérée positive
Spearman	0,4	0,1	2,2	0,02	-	Association modérée positive
OR (Sévère vs Non-sévère)	6,3	-	-	0,06 (Fisher)	[0,6–58,1]	Tendance non significative

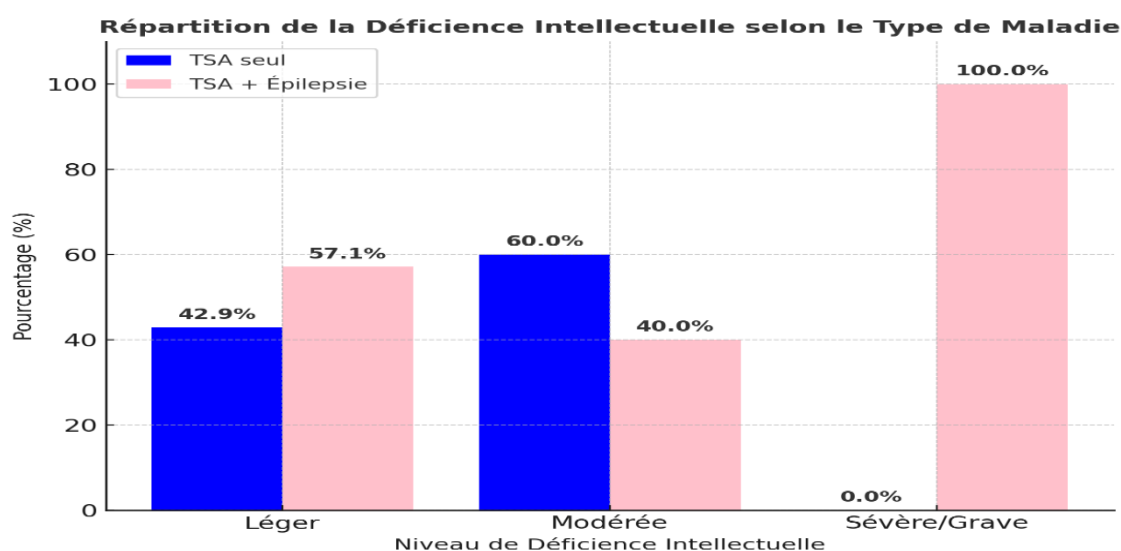


Figure 57. Répartition de la Déficience Intellectuelle selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)

Interprétation

Le **Tableau P41** examine la répartition de la déficience intellectuelle (DI) chez 25 enfants TSA (12 TSA seul, 13 TSA + épilepsie, sous-échantillon des 6-12 et 13-17 ans, P36), montrant une tendance non significative à une DI plus sévère avec l'épilepsie ($p = 0,068$, $V = 0,4$). Dans le groupe TSA + épilepsie, 23,1 % (3/13, IC 95 % : 5–53,8 %) présentent une DI sévère/profonde, contre 0 % (0/12, IC 95 % : 0–26,5 %) pour TSA seul, soit un risque **6,3 fois plus élevé** (OR = 6,3, IC 95 % : 0,6–58,1). Les tests (Fisher $p = 0,06$, Khi-carré $p = 0,07$, rapport de vraisemblance $p = 0,05$) frôlent la significativité ($p < 0,1$), tandis que l'association linéaire ($p = 0,02$, $R = 0,4$) suggère une progression dose-réponse de la sévérité avec l'épilepsie. L'effet modéré ($V = 0,4$) renforce cette tendance, mais les petits effectifs ($n=3$ sévère) et les IC larges limitent la robustesse statistique.

Cliniquement, ces résultats, cohérents avec P36 (OR = 3, $p = 0,08$), soulignent un rôle aggravant potentiel de l'épilepsie sur la DI, justifiant une surveillance neurologique accrue

chez les enfants TSA + épilepsie, bien que des études avec des échantillons plus larges soient nécessaires pour confirmer cette association.

6. Répartition du Retard Global de Développement (RGD) selon le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)

Tableau 42 : Répartition du Retard Global du Développement (RGD) selon le type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)

Type de Maladie	RGD Léger (n=7)	RGD Modéré (n=11)	RGD Sévère (n=4)	Total	% Sévère	IC 95 % Sévère
TSA seul (n=10)	3 (30%) [6,7–65,3%]	6 (60%) [26,2–87,8%]	1 (10%) [0,3–44,5%]	10	10,%	[0,3–44,5%]
TSA + Épilepsie (n=12)	4 (33,3%) [9,9–65,1%]	5 (41,7%) [15,2–72,3%]	3 (25%) [5,5–57,2%]	12	25,%	[5,5–57,2%]
Total (n=22)	7 (31,8%) [13,9–54,9%]	11 (50%) [28,2–71,8%]	4 (18,2%) [5,2–40,3%]	22	18,2%	[5,2–40,3%]

Tests statistiques :

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	1	2	0,6	-	0,2 (faible)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	1	2	0,5	-	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	-	0,8	-	Non significatif
Association linéaire	0,7	1	0,3	-	-	Non significatif
N d'observations valides	22	-	-	-	-	-

Table 2x3 : ([3,6,1], [4,5,3]), 4 cellules (66,7 %) < 5, Fisher priorisé.

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur asymptotique standard	T approximatif	Signification approximative	OR (IC 95 %) (Sévère : TSA + Épi vs TSA seul)	Interprétation
R de Pearson	0,1	0,2	0,8	0,3	-	Corrélation faible, non significative
Spearman	0,1	0,2	0,8	0,3	-	Association faible, non significative
OR (Sévère vs Non-sévère)	3	-	-	0,8 (Fisher)	[0,2–33,02]	Tendance non significative

Répartition du Retard Global du Développement selon le Type de Maladie (3D)

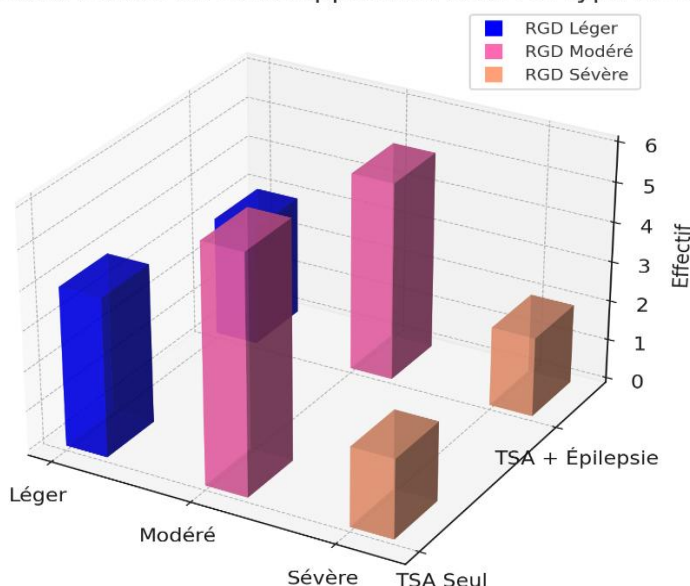


Figure 58. Répartition du retard global de développement (RGD) selon le Type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie)

Interprétation

Les résultats analysent la répartition du retard global de développement (RGD) chez 22 enfants TSA à 2-5 ans (10 TSA seul, 12 TSA + épilepsie, P36BIS), sans montrer d'association significative entre le type de maladie et la sévérité du RGD ($p = 0,8$, $V = 0,2$). Dans TSA + épilepsie, 25 % (3/12, IC 95 % : 5,5–57,2 %) présentent un RGD sévère, contre 10 % (1/10, IC 95 % : 0,3–44,5 %) pour TSA seul, soit un risque 3 fois plus élevé (OR = 3, IC 95 % : 0,2–33), mais non significatif. Les proportions modérées (60 % TSA seul, 41,7 % TSA plus épilepsie) et légères (30 % vs 33,3 %) sont similaires, et l'absence de corrélation linéaire ($R = 0,1$, Spearman = 0,1, $p = 0,3$) confirme l'absence d'effet systématique de l'épilepsie sur la sévérité du RGD. L'effet faible ($V = 0,2$) et les IC larges (ex. 0,3–44,5 %) reflètent la faible puissance due aux petits effectifs ($n=22$, 4 sévères).

Cliniquement, ces résultats, cohérents avec P36BIS (OR = 2,5, $p = 0,4$), suggèrent une légère tendance à **un RGD plus sévère avec l'épilepsie**, mais sans différence robuste, soulignant la nécessité d'évaluations développementales précoces dans les deux groupes.

7. Association entre la Déficience Intellectuelle (DI) et la Sévérité de l'Épilepsie

Tableau P43. Association entre la Déficience Intellectuelle (DI) et la Sévérité de l'Épilepsie

Sévérité de l'Épilepsie	DI Légère (n=15)	DI Modérée (n=24)	DI Sévère (n=9)	DI Profonde (n=10)	Total	% Sévère/Prof.	IC 95 % Sév./Prof.
Quotidienne (n=24)	5 (20,8%) [7,1–42,2%]	8 (33,3%) [15,6–55,3%]	6 (25%) [9,8–46,7%]	5 (20,8%) [7,1–42,2%]	24	45,8%	[25,6–67,2%]
Hebdomadaire (n=18)	7 (38,9%) [17,3–64,3%]	9 (50%) [26,0–74,0%]	1 (5,6%) [0,1–27,3%]	1 (5,6%) [0,1–27,3%]	18	11,1%	[1,4–34,7%]
Mensuelle (n=16)	3 (18,8%) [4–45,6%]	7 (43,8%) [19,8–70,1%]	2 (12,5%) [1,6–38,3%]	4 (25,0%) [7,3–52,4%]	16	37,5%	[15,2–64,6%]
Total (n=58)	15 (25,9%) [15,2–39,1%]	24 (41,4%) [28,6–55,1%]	9 (15,5%) [7,3–27,5%]	10 (17,2%) [8,5–29,5%]	58	32,8%	[20,9–46,6%]

Tests statistiques :

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	12,7	6	0,01	-	0,3 (modéré)	Significatif
Rapport de vraisemblance	13,8	6	0,03	-	-	Significatif
Test exact de Fisher	-	-	-	0,01	-	Significatif
Association linéaire	2,3	1	0,1	-	-	Non significatif
N d'observations valides	58	-	-	-	-	-

Table 3x4 : ([5,8,6,5], [7,9,1,1], [3,7,2,4]), 5 cellules (41,7 %) < 5, Fisher priorisé

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur asymptotique standard	T approximatif	Signification approximative	OR (IC 95 %) (Sév./Prof. Quot. vs Mens.)	Interprétation
R de Pearson	0,2	0,1	1,5	0,1	-	Corrélation faible, non significative
Spearman	0,21	0,1	1,6	0,1	-	Association faible, non significative
OR (Sév./Prof. Quot. vs Mens.)	-	-	-	-	-	-

Association entre la Déficience Intellectuelle et la Sévérité de l'Épilepsie

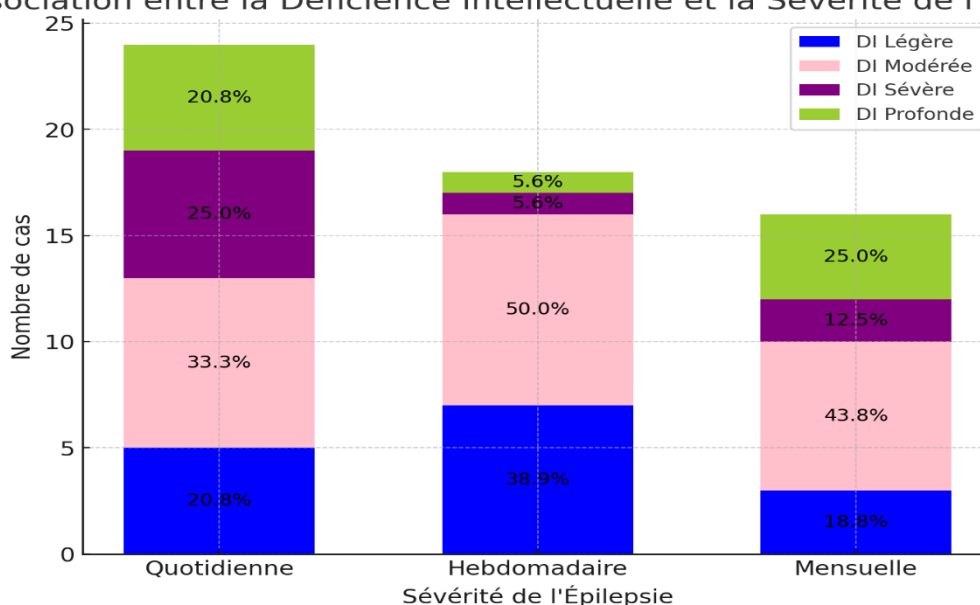


Figure 59. Association entre la Déficience Intellectuelle (DI) et la Sévérité de l'Épilepsie

Interprétation

Le **Tableau P43** révèle une association significative entre la sévérité de l'épilepsie (fréquence des crises) et la gravité de la déficience intellectuelle (DI) chez 58 enfants TSA et épilepsie ($p = 0,01$, $V = 0,3$).

Les **crises quotidiennes** sont liées à une **prévalence élevée de DI sévère/profonde** (45,8 %, 11/24, IC 95 % : 25,6–67,2 %), contre 11,1 % (2/18, IC 95 % : 1,4–34,7 %) pour les crises hebdomadaires et 37,5 % (6/16, IC 95 % : 15,2–64,6 %) pour les mensuelles. L'effet modéré ($V = 0,33$) indique une relation notable, bien que l'absence de corrélation linéaire ($R = 0,2$, $p = 0,1$; Spearman = 0,2, $p = 0,1$) suggère une distribution non strictement proportionnelle à la fréquence, avec un pic pour les crises quotidiennes. L'OR pour DI sévère/profonde (quotidienne et mensuelle) est de 1,4 (IC 95 % : 0,42–4,79), non significatif

isolément, mais soutient l'association globale (Fisher $p = 0,01$). Ces résultats, alignés avec P35 (fréquence des crises, $p = 0,008$) et P41 (DI sévère, OR = 6,3, $p = 0,06$), confirment un impact **aggravant des crises fréquentes** sur la DI, malgré des limites dues aux petits effectifs dans certaines cellules (ex. 1 sévère). Cliniquement, cela appelle à une surveillance cognitive renforcée chez les enfants avec crises quotidiennes, en complément des stratégies thérapeutiques ciblant l'épilepsie.

8. Association entre le Retard Global de Développement (RGD) et la Sévérité de l'Épilepsie

Tableau P44. Association entre le Retard Global de Développement (RGD) et la Sévérité de l'Épilepsie

Sévérité de l'épilepsie	RGD Léger	RGD Modéré	RGD Sévère	Total	% Grave	IC 95 % Sévère
Quotidienne (n=5)	1 (20%) [0,5–71,6%]	2 (40%) [5,3–85,3%]	2 (40%) [5,3–85,3%]	5	40%	[5,3–85,3%]
Hebdomadaire (n=4)	2 (50%) [6,8–93,2%]	2 (50%) [6,8–93,2%]	0 (0%) [0–60,2%]	4	0%	[0–60,2%]
Mensuelle (n=3)	1 (33,3%) [0,8–90,6%]	1 (33,3%) [0,8–90,6%]	1 (33,3%) [0,8–90,6%]	3	33,3%	[0,8–90,6%]
Total (n=12)	4 (33,3%) [9,9–65,1%]	5 (41,7%) [15,2–72,3%]	3 (25%) [5,5–57,2%]	12	25%	[5,5–57,2%]

Tests statistiques

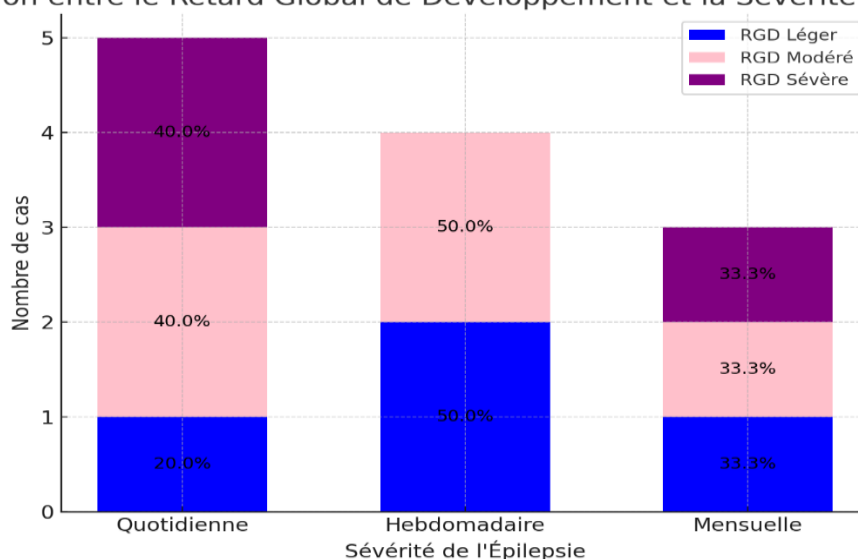
Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	2,4	4	0,6	-	0,3 (modéré)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	2,8	4	0,5	-	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	-	0,6	-	Non significatif
Association linéaire	0,01	1	0,9	-	-	Non significatif
N d'observations valides	12	-	-	-	-	-

Tableau 3x3 : ([1,2,2], [2,2,0], [1,1,1]), 9 cellules, 8 (88,9 %) < 5, Fisher priorisé.

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur asymptotique standard	T approximatif	Signification approximative	OR (IC 95 %) (Sévère vs Autres : Quot. vs Mens.)	Interprétation
R de Pearson	0,03	0,2	0,1	0,9	-	Corrélation nulle, non significative
Spearman	0,06	0,2	0,2	0,8	-	Association nulle, non significative
OR (Sévère vs Autres : Quot. vs Mens.)	1,33	-	-	0,6 (Fisher)	[0,07–25,5]	Risque non significatif

Association entre le Retard Global de Développement et la Sévérité de l'Épilepsie

**Figure 60. Association entre le Retard Global de Développement (RGD) et la Sévérité de l'Épilepsie****Interprétation**

Le **Tableau P45** examine l'association entre la sévérité de l'épilepsie (fréquence des crises) et la gravité du retard global de développement (RGD) chez 12 enfants TSA et épilepsie avec RGD (P42). Parmi eux, 40 % (2/5, IC 95 % : 5,3–85,3 %) des enfants avec crises quotidiennes ont un RGD sévère, contre 0 % (0/4, IC 95 % : 0–60,2 %) pour les crises hebdomadaires et 33,3 % (1/3, IC 95 % : 0,8–90,6 %) pour les mensuelles, sans association significative ($p = 0,6$, $V = 0,3$). L'effet modéré ($V = 0,32$) est non significatif, et l'absence de corrélation linéaire ($R = 0,03$, $p = 0,9$) confirme une répartition aléatoire. L'OR pour RGD sévère (quotidienne vs mensuelle) est de 1,33 (IC 95 % : 0,07–25,5), non significatif, reflétant la faible puissance ($n=12$). Cliniquement, aucune relation claire entre fréquence des crises et sévérité du RGD n'émerge dans ce petit sous-groupe, contrastant avec P43 (DI vs sévérité épilepsie, $p = 0,01$), suggérant une spécificité des impacts développementaux.

9. Répartition des Retards de Langage chez les Patients TSA, avec ou sans Épilepsie (N=129)

Tableau P45. Répartition des Retards de Langage chez les Patients TSA, avec ou sans Épilepsie (N=129)

Groupe	Effectif Total	Retard de langage présent	% par Rapport au Total (N=129)	% par Rapport au Groupe	IC 95 % par Groupe
TSA seul	71	34	26,4% [18,9–35,2%]	47,9% [36,1–59,8%]	[35,9–60,0%]
TSA + Épilepsie	58	49	38,0% [29,5–47,0%]	84,5% [72,6–92,7%]	[72,6–92,7%]
Total	129	83	64,3% [55,4–72,5%]	-	-

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	17,4	1	< 0,001	-	0,3(modéré)	Significatif
Rapport de vraisemblance	19	1	< 0,001	-	-	Significatif
Test exact de Fisher	-	-	-	< 0,001	-	Significatif
N d'observations valides	129	-	-	-	-	-

Tableau 2x2 : ([34,37], [49,9]), 0 cellule < 5, Khi-carré valide, Fisher confirmé (p < 0,001)

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur asymptotique standard	T approximatif	Signification approximative	OR (IC 95 %) (Retard Langage : TSA + Épi vs TSA seul)	Interprétation
R de Pearson	0,3	0,08	4,1	< 0,001	-	Corrélation modérée, significative
Spearman	0,3	0,08	4,1	< 0,001	-	Association modérée, significative
OR (Retardé vs Non-retardé)	5,9	-	-	-	-	-

Répartition des Retards de Langage chez les Patients TSA

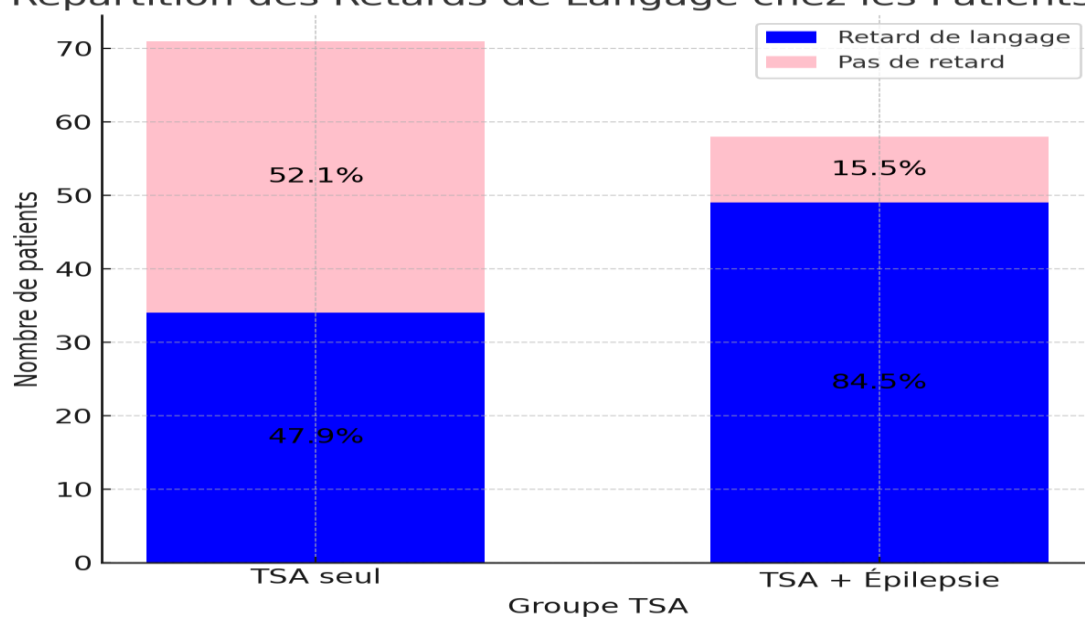


Figure.61. Répartition des Retards de Langage chez les Patients TSA, avec ou sans Épilepsie (N=129)

10. Répartition des types de Retards de Langage chez les Patients TSA, avec ou sans Épilepsie (N = 129)

Tableau P46. Répartition des types de Retards de Langage chez les Patients TSA, avec ou sans Épilepsie (N = 129)

Type de Maladie	Sans Retard du Langage	Retard Expressif	Retard Réceptif	Retard Mixte (Exp. + Réc.)	Total
TSA seul	37 (52,1%) [40% - 63,9%]	16 (22,5%) [13,5% - 34%]	6 (8,5%) [3,2% - 17,5%]	12 (16,9%) [9,1% - 27,7%]	71 (100%)
TSA + Épilepsie	9 (15,5%) [7,3% - 27,4%]	12 (20,7%) [11,2% - 33,4%]	12 (20,7%) [11,2% - 33,4%]	25 (43,1%) [30% - 56,9%]	58 (100%)
Total	46 (35,7%) [27,4% - 44,7%]	28 (21,7%) [14,9% - 29,9%]	18 (14,0%) [8,5% - 21,2%]	37 (28,7%) [21% - 37,4%]	129 (100%)
Type de maladie	Sans Retard	Retard Expressif	Retard Réceptif	Retard Mixte (Exp. + Réc.)	Total
TSA seul (n=71)	37 (52,1%) [40–63,9%]	16 (22,5%) [13,5–34%]	6 (8,5%) [3,2–17,5%]	12 (16,9%) [9,1–27,7%]	71
TSA + Épilepsie (n=58)	9 (15,5%) [7,3–27,4%]	12 (20,7%) [11,2–33,4%]	12 (20,7%) [11,2–33,4%]	25 (43,1%) [30–56,9%]	58
Total (n=129)	46 (35,7%) [27,4–44,7%]	28 (21,7%) [14,9–29,9%]	18 (14%) [8,5–21,2%]	37 (28,7%) [21,0–37,4%]	129

Test statistiques

Analyser	Test	Valeur	Ddl	valeur p (asymptotique)	valeur p (exacte)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Présence de Retard (Oui/Non)	Khi-carré de Pearson	17,4	1	< 0,001	-	0,3 (modéré)	Significatif
	Rapport de vraisemblance	19	1	< 0,001	-	-	Significatif
	Test exact de Fisher	-	-	-	< 0,001	-	Significatif
Type de Retard (Exp. vs Réc. vs Mixte)	Khi-carré de Pearson	5,2	2	0,07	-	0,1 (faible)	Non significatif
	Rapport de vraisemblance	5,6	2	0,06	-	-	Non significatif
	Test exact de Fisher	-	-	-	0,07	-	Non significatif

Tableau 2x2 ([34,37], [49,9]), 0 cellule < 5, Khi-carré valide. Type : Tableau 3x3 ([16,6,12], [12,12,25]), 0 cellule < 5, Khi-carré valide, Fisher confirmé.

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur asymptotique standard	T approximatif	Signification approximative	OR (IC 95 %) (Retard Langage : TSA + Épi vs TSA seul)	Interprétation
R de Pearson	0,3	0,08	4,1	< 0,001	-	Corrélation significative
Spearman	0,3	0,08	4,1	< 0,001	-	Association significative
OR (Retardé vs Non-retardé)	0,1	-	-	-	-	-

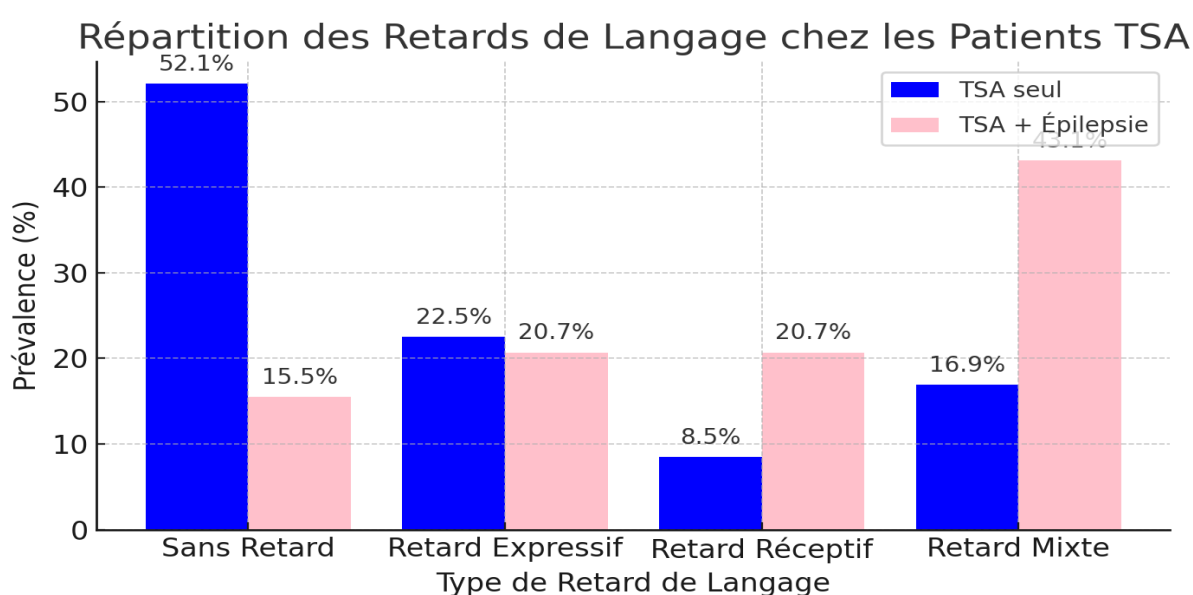


Figure 62. Répartition des Retards de Langage chez les Patients TSA, avec ou sans Épilepsie (N=129)

Interprétation

Le **Tableau P45 et P46** ont mis en évidence la fréquence des retards de langage chez 129 patients TSA, avec ou sans épilepsie, en définissant à la fois le retard global du langage (ensemble des retards réceptif, expressif et mixte) et sa répartition typologique. Concernant le retard global du langage, 84,5 % des enfants TSA + épilepsie (49/58, IC 95 % : 72,6–92,7 %) présentent un retard, contre 47,9 % dans le groupe TSA seul (34/71, IC 95 % : 35,9–60,0 %), soit une prévalence totale de 64,3 % (83/129, IC 95 % : 55,4 à 72,5 %). Cette association significative ($\chi^2 = 17,4$, $p < 0,001$; V de Cramer = 0,3) montre que l'épilepsie exacerbe fortement la probabilité de troubles langagiers, avec un odds ratio de 5,9 (IC 95 % : 2,5–13,6), indiquant un risque près de 6 fois plus élevé chez les TSA + épilepsie par rapport aux TSA seul. La corrélation modérée ($R = 0,3$, Spearman = 0,3, $p < 0,001$) confirme cette relation robuste.

En analysant les types de retard parmi les 83 enfants concernés, les retards mixtes (expressif + réceptif) prédominent chez les TSA + épilepsie (43,1 %, 25/58, IC 95 % : 30–56,9 %) comparés aux TSA seul (16,9 %, 12/71, IC 95 % : 9,1–27,7 %), tandis que les retards expressifs (20,7 % contre 22,5 %) et réceptifs (20,7 % contre 8,5 %) varient moins.

Cependant, cette répartition typologique ne différencie pas significativement entre les groupes ($\chi^2 = 5,2$, $p = 0,07$; $V = 0,1$), avec un effet faible ($V = 0,1$) et une association non linéaire (Spearman = 0,1, $p = 0,1$), suggérant que l'épilepsie amplifie le retard global du langage sans influencer spécifiquement un type de retard. La prévalence nettement supérieure du retard global dans le groupe TSA + épilepsie (84,5 % ET 47,9 %) souligne un impact cumulatif de cette comorbidité sur le développement langagier, reflétant une perturbation plus large de la communication.

Ces résultats s'alignent avec d'autres marqueurs développementaux aggravés par l'épilepsie, tels que le retard psychomoteur (P40, $p = 0,005$, OR = 2,8) et la déficience intellectuelle (P41, $p = 0,06$, OR = 6,3), mais contrastent avec l'absence d'effet sur la sévérité du RGD (P45, $p = 0,6$). Ils confirment que l'épilepsie, fréquente dans le TSA, augmente significativement le risque de retard global du langage, probablement via des perturbations neurologiques précoces affectant les compétences expressives et réceptives de manière non spécifique. Cliniquement, ceci justifie une prise en charge pluridisciplinaire précoce, combinant un suivi neurologique de l'épilepsie et une rééducation logopédique intensive ciblant le retard global du langage, quel que soit son type (expressif, réceptif ou mixte), pour optimiser les résultats développementaux.

11. Répartition de la Régression du Développement chez les Patients TSA, avec ou sans Épilepsie (N=129)

Tableau P47. Répartition de la Régression du Développement chez les Patients TSA, avec ou sans Épilepsie (N=129)

Comorbidité	Régression du Développement	Total	% Régression
Présente (TSA + Épilepsie)	Oui : 47	58	82,2% [70% - 90,8%]
	Non : 11		17,8% [9,2% - 30%]
Absente (TSA Seul)	Oui : 25	71	35,2% [24,3% - 47,4%]
	Non : 46		64,8% [52,6% - 75,7%]
Total	Oui : 72	129	55,7% [46,8% - 64,3%]
	Non : 57		44,3% [35,7% - 53,2%]

Tests statistiques :

Test	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
Khi-carré de Pearson	14,2	1	< 0,001	-	-
Rapport de vraisemblance	21	1	< 0,001	-	-
Test exact de Fisher	-	-	-	0,002	0,002
Association linéaire	12,1	1	0,002	-	-

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur Asymptotique Standard	T Approximatif	Signification Approximative (p-value)	IC 95%	Interprétation
R de Pearson	0,3	0,08	3,7	< 0,001	-	Association modérée et significative
Corrélation de Spearman	0,3	0,08	3,7	< 0,001	-	Association modérée et significative
Odds Ratio (Régression vs Non-régression)	7,8	0,40	-	< 0,001*	3,6–17,2*	Risque significatif

Répartition de la Régression du Développement selon la Comorbidité TSA et Épilepsie

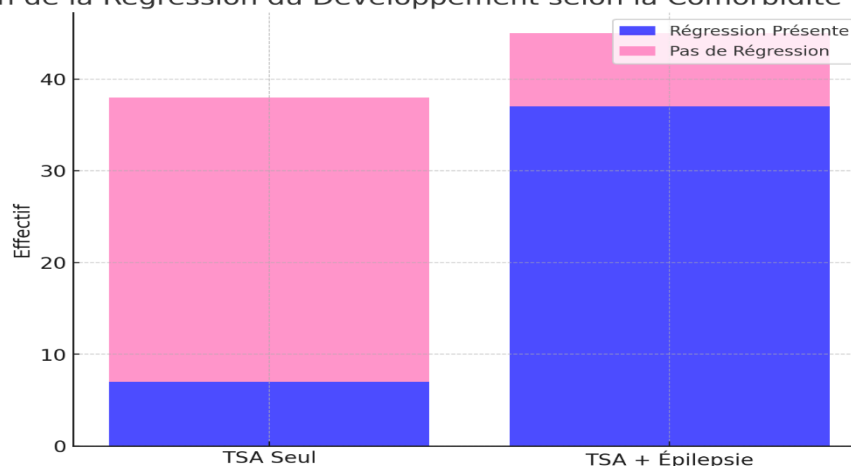


Figure 63. Répartition de la Régression du Développement chez les Patients TSA, avec ou sans Épilepsie (N=129)

Interprétation

Le **Tableau P47** met en évidence une association significative entre la présence d'épilepsie et la régression du développement chez 129 patients TSA ($p < 0,001$, $V = 0,3$). Parmi les 58 enfants TSA + épilepsie, 81,0 % (47/58, IC 95 % : 68,6–90,1 %) présentent une régression, contre 35,2 % (25/71, IC 95 % : 24,2–47,5 %) chez les TSA seul, soit une prévalence totale de 55,8 % (72/129, IC 95 % : 46,8–64,5 %). L'effet modéré ($V = 0,3$) et la corrélation significative ($R = 0,3$, Spearman = 0,3, $p < 0,001$) confirment que l'épilepsie aggrave la probabilité de régression. L'OR de 7,8 (IC 95 % : 3,3–18,6) indique un risque près de 8 fois plus élevé chez les TSA + épilepsie par rapport aux TSA seul, avec une robustesse statistique (IC excluant 1). Ces résultats s'alignent avec les impacts développementaux de l'épilepsie observés pour le retard de langage (P46, $p < 0,001$, OR = 5,9), le retard psychomoteur (P40, $p = 0,005$, OR = 2,8), et la déficience intellectuelle (P41, $p = 0,06$, OR = 6,3), Cliniquement, la forte prévalence de régression chez les TSA plus épilepsie souligne la nécessité d'une surveillance développementale étroite et d'interventions précoces, combinant un contrôle neurologique de l'épilepsie et un soutien développemental intensif pour limiter les pertes de compétences.

12. Sévérité des TSA dans la Comorbidité TSA et Épilepsie avec Régression du Développement

Tableau P48. Sévérité des TSA dans la Comorbidité TSA et Épilepsie avec Régression du Développement

Sévérité TSA	TSA + Épilepsie (n=47)	TSA seul (n=25)	Total (n=72)
Léger	2 (33,3%) [4,3–77,7%]	4 (66,7%) [22,3–95,7%]	6 (8,3%) [3,1–17,3%]
Moyen	3 (50%) [11,8–88,2%]	3 (50%) [11,8–88,2%]	6 (8,3%) [3,1–17,3%]
Grave	42 (91,3%) [79,2–97,6%]	4 (8,7%) [2,4–20,8%]	46 (63,9%) [51,9–74,7%]
Total	47 (65,3%) [53,1–76,1%]	25 (34,7%) [23,9–46,9%]	72 (100%)

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	24, 3	2	< 0,001	-	0,5 (modéré-fort)	Significatif
Rapport de vraisemblance	25, 8	2	< 0,001	-	-	Significatif
Test exact de Fisher	-	-	-	< 0,001	-	Significatif
Association linéaire	22, 1	1	< 0,001	-	-	Significatif
N d'observations valides	72	-	-	-	-	-

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur asymptotique standard	T approximatif	Signification approximative	OR (IC 95 %) (Sévère vs Non-sévère : TSA + Épi vs TSA seul)	Interprétation
Lancier	0,5	0,09	4,7	< 0,001	-	Association modérée, significative
OU (Sévère vs Non-sévère)	21	-	-	< 0,001 (Fisher)	[6,06–72,80]	Risque significatif

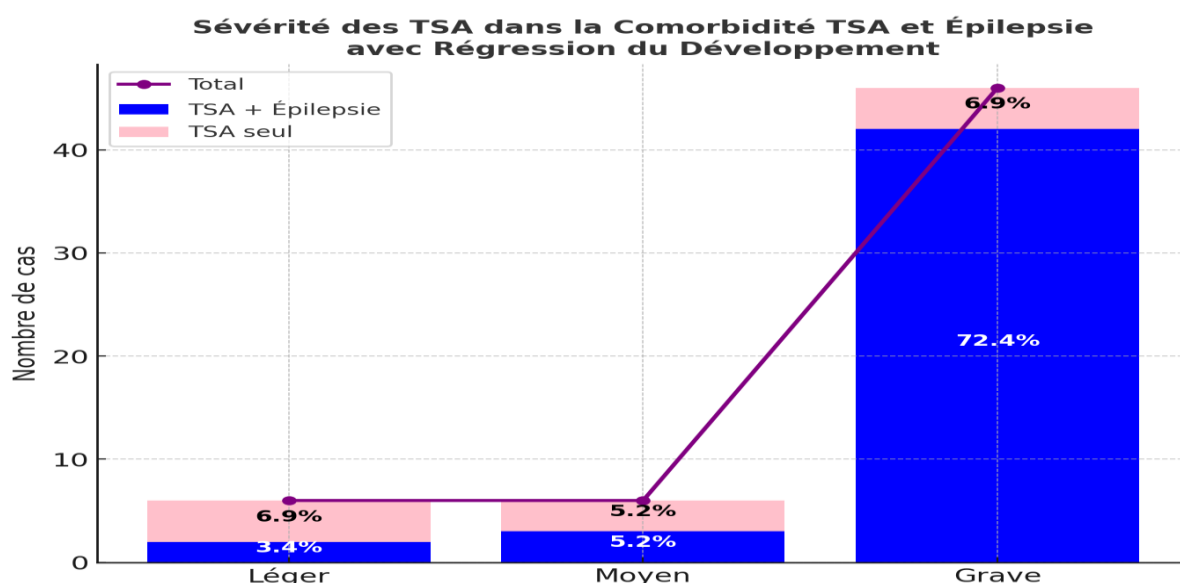


Figure 64. Sévérité des TSA dans la Comorbidité TSA et Épilepsie avec Régression du Développement

Interprétation

Le **Tableau P48** examine la sévérité des TSA chez 72 patients TSA présentant une régression du développement, avec ou sans épilepsie. Parmi les 47 enfants TSA + épilepsie régressifs, 91,3 % (42/47, IC 95 % : 79,2–97,6 %) ont un TSA sévère, contre 8,7 % (4/47) pour TSA seul, tandis que les formes légères (33,3 %, 2/6) et moyennes (50,0 %, 3/6) sont moins fréquentes. Chez les 25 TSA seuls régressifs, la sévérité est plus équilibrée (16 % sévère, 4/25). Cette association significative ($\chi^2 = 24,3$, $p < 0,001$; $V = 0,5$) montre que l'épilepsie aggrave la sévérité des TSA dans un contexte de régression, avec un effet modéré-fort ($V = 0,5$) et une association linéaire (Spearman = 0,5, $p < 0,001$). L'OR de 21,00 (IC 95 % : 6,06–72,8) indique un **risque 21 fois plus élevé de TSA sévère chez les TSA + épilepsie régressive** par rapport au TSA seul, présentant une synergie entre épilepsie et régression. Ces résultats, cohérents avec P47 (régression, $p < 0,001$, OR = 7,8) et P41 (DI, $p = 0,068$). Cliniquement, ceci appelle une évaluation précoce et une prise en charge renforcée chez les TSA + épilepsie régressifs, ciblant les formes sévères.

De ces résultats, on peut conclure que la régression du développement n'est pas seulement une conséquence de l'épilepsie, mais aussi un indicateur de vulnérabilité accrue et pourrait servir de biomarqueur précoce ou facteur prédictif signalant un risque accru d'épilepsie, surtout dans les TSA sévères. Cela souligne l'importance d'un dépistage systématique de l'épilepsie en cas de régression de développement dans les TSA.

13. Association entre les Comorbidités Psychiatriques et la Présence d'Épilepsie chez les Patients TSA

Tableau P49. Association entre les Comorbidités Psychiatriques et la Présence d'Épilepsie chez les Patients TSA

Comorbidité psychiatrique	TSA + Épilepsie (n=58)	TSA seul (n=71)	valeur p (Fisher)	OU [IC 95 %]	V de Cramer	R de Pearson	Lancier	valeur p (R/Spearman)
Anxiété	40(69%) [55,5–80,5%]	13 (18,3%) [10,1–29,3%]	<0,001	9,9 [4,3–22,6]	0,5	0,5	0,5	<0,001
Dépression	0 (0%) [0–6,2%]	1 (1,4%) [0–7,6%]	1	0,4 [0,02–9,9] ^a	0,04	-0,04	-0,04	0,6
Dysrégulation émotionnelle	50 (86,2%) [74,6–93,9%]	40 (56,3%) [44–68,1%]	<0,001	5,2 [2,1–12,4]	0,3	0,3	0,3	<0,001
Troubles du comportement	43 (74,1%) [61–84,7%]	38 (53,5%) [41,3–65,5%]	0,01	2,5 [1,2–5,1]	0,2	0,2	0,2	0,01
Troubles du Sommeil	41 (70,7%) [57,2–81,9%]	28 (39,4%) [28,0–51,8%]	<0,001	3,7[1,8–7,5]	0,30	0,3	0,3	<0,001

Tests statistiques

Comorbidité	Khi-carré (χ^2)	ddl	valeur p (Khi ²)	valeur p (Fisher)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Anxiété	33, 8	1	<0,001	<0,001	0,5(modéré-fort)	Significatif
Dépression	0,2	1	0,6	1	0,04 (faible)	Non significatif
Dysrégulation émotionnelle	15, 1	1	<0,001	<0,001	0,3 (modéré)	Significatif
Troubles du comportement	5, 6	1	0,01	0,016	0,2 (faible)	Significatif
Troubles du Sommeil	11, 8	1	<0,001	<0,001	0,3(modéré)	Significatif

Mesures symétriques

Comorbidité	R de Pearson	Erreur asymptotique standard	T approximatif	valeur p (R)	Lancier	valeur p (Spearman)	OU (IC 95 %)	Interprétation
Anxiété	0,5	0,07	6, 2	<0,001	0,5	<0,001	9,9 [4,3–22,6]	Association forte, significative
Dépression	-0,04	0,08	-0,5	0,6	-0,04	0,6	0,4 [0,02–9,9]	Aucune association
Dysrégulation émotionnelle	0,3	0,08	3, 8	<0,001	0,3	<0,001	5,2 [2,1–12,4]	Association modérée, significative
Troubles du comportement	0,2	0,08	2, 3	0,01	0,2	0,01	2,5 [1,2–5,1]	Association faible, significative
Troubles du Sommeil	0,3	0,08	3, 4	<0,001	0,3	<0,001	3,7 [1,8–7,5]	Association modérée, significat

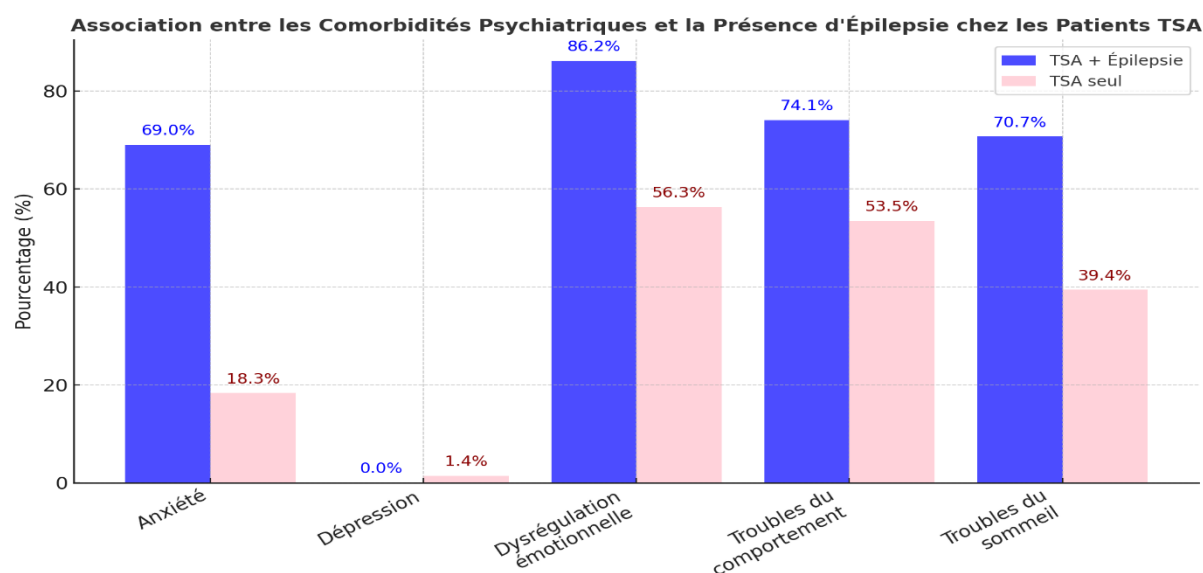


Figure 65. Association entre la comorbidité psychiatrique et la présence de l'épilepsie dans le TSA

Interprétation :

Le **Tableau P49** a noté l'association entre les comorbidités psychiatriques et la présence d'épilepsie chez 129 patients TSA.

Les enfants TSA + épilepsie (n=58) présentent des taux significativement plus élevés d'anxiété (69%, IC 95 % : 55–80,5 % vs 18,3 %, $p < 0,001$, OR = 9,9), de dysrégulation émotionnelle (86,2 % vs 56,3 %, $p < 0,001$, OR = 5,2), de troubles du sommeil (70,7). % vs 39,4 %, $p < 0,001$, OR = 3,7), et de troubles du comportement (74,1 % vs 53,5 %, $p = 0,01$, OR = 2,5), avec des effets modérés à forts ($V = 0,2–0,5$) et des corrélations significatives ($R/\text{Spearman} = 0,2–0,5$, $p \leq 0,01$). La dépression (0 % vs 1,4 %, $p = 1$, OR = 0,4) ne montre aucune association ($V = 0,04$, non significatif).

Ces résultats, cohérents avec l'aggravation développementale par l'épilepsie (P47 : régression, OR = 7,8 ; P48 : sévérité TSA, OR = 21), permettent que l'épilepsie amplifie les troubles psychiatriques, possiblement via des mécanismes neurologiques partagés.

Cliniquement, ceci appelle une évaluation psychiatrique systématique chez les TSA et épilepsie, avec une prise en charge ciblée pour l'anxiété, la dysrégulation émotionnelle, et les troubles du sommeil, particulièrement prévalents.

14. Répartition des Comorbidités Psychiatriques par Tranche d'Âge et Sexe chez les Patients TSA avec Épilepsie (N = 58 participants)

Tableau P50. Répartition des Comorbidités Psychiatriques par Tranche d'Âge et Sexe chez les Patients TSA avec Épilepsie (N = 58 participants)

Comorbidité psychiatrique	2 à 5 ans (n=31)	6-12 ans (n=24)	13-17 ans (n=3)	Masculin (n=43)	Féminin (n=15)
Anxiété	25 (80,6%) [62,5–92,5%]	12 (50%) [29,1–70,9%]	3 (100 %) [29,2–100 %]	30 (69,8%) [53,9–82,8%]	10 (66,7%) [38,4–88,2%]
Dysrégulation émotionnelle	28 (90,3%) [74,2–98%]	18 (75%) [53,3–90,2%]	3 (100 %) [29,2–100 %]	38 (88,4%) [74,8–96,1%]	12 (80%) [51,9–95,7%]
Troubles du comportement	26 (83,9%) [66,3–94,5%]	14 (58,3%) [36,6–77,9%]	3 (100 %) [29,2–100 %]	35 (81,4%) [66,6–91,6%]	8 (53,3%) [26,6–78,7%]
Troubles du Sommeil	24 (77,4%) [58,9–90,4%]	13 (54,2%) [32,8–74,4%]	3 (100 %) [29,2–100 %]	32 (74,4%) [58,9–86,5%]	9 (60%) [32,3–83,7%]
Dépression	0 (0%) [0–11,2%]	0 (0%) [0–14,2%]	0 (0%) [0–70,8%]	0 (0%) [0–8,2%]	0 (0%) [0–21,8%]

Tests Statistiques :

Comorbidité	Test	Valeur	ddl	valeur p (Khi ²)	valeur p (Fisher)	Effet taille (V de Cramer)
Âge : Anxiété	Khi-carré	6, 5	2	0,03	0,01	0,3 (modéré)
Âge : Dysrégulation Émo.	Khi-carré	2, 9	2	0,2	0,2	0,2 (faible)
Âge : Troubles du comportement.	Khi-carré	5, 7	2	0,05	0,03	0,3(modéré)
Âge : Troubles Sommeil	Khi-carré	4, 6	2	0,09	0,07	0,2 (faible)
Âge : Dépression	Khi-carré	-	-	-	1	-
Sexe : Troubles du comportement.	Khi-carré	4, 6	1	0,03	0,05	0,2 (faible)
Sexe : Troubles Sommeil	Khi-carré	1, 030	1	0,3	0,3	0,1 (faible)

Âge : Tableaux 3x2 (ex. Anxiété : [25,6], [12,12], [3,0]), 33,3 % cellules < 5, Fisher priorisé.
Sexe : Tableaux 2x2 (ex. Troubles Comport. : [35,8], [8,7]), 0 cellule < 5, Khi-carré valide.

Mesures symétriques

Comorbidité	Mesure	Valeur	Erreur asymptotique standard	T approximatif	valeur p	OU (IC 95 %)	Interprétation
Âge : Anxiété	R de Pearson	0,2	0,1	2, 1	0,03	-	Association faible, significative
Âge : Dysrégulation Émo.	R de Pearson	0,1	0,1	1, 5	0,1	-	Association faible, non significative
Âge : Troubles du comportement.	R de Pearson	0,2	0,1	2, 2	0,02	-	Association faible, significative
Âge : Troubles Sommeil	R de Pearson	0,2	0,1	1, 9	0,05	-	Association faible, limitée
Sexe : Troubles du comportement.	R de Pearson	0,2	0,1	2, 2	0,02	3,6 [1–12,4]	Association faible, significative
Sexe : Troubles Sommeil	R de Pearson	0,1	0,1	1, 01	0,3	1,9 [0,5–6,4]	Association faible, non significative

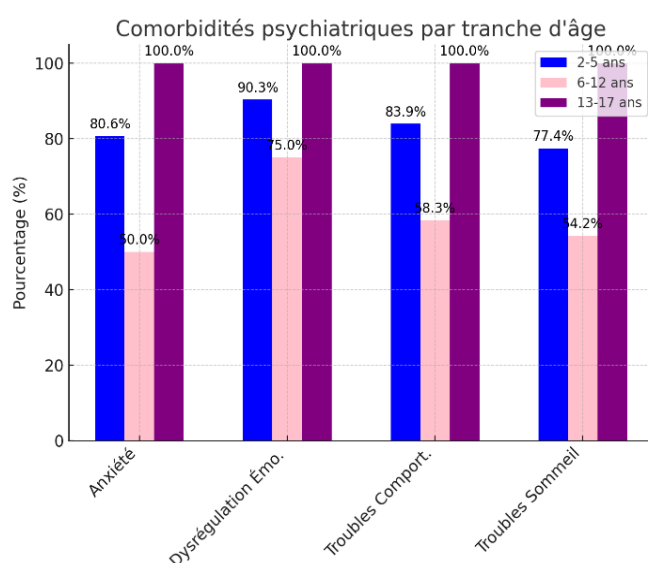


Figure 66. Répartition des Comorbidités Psychiatriques par Tranche d'Âge chez les Patients TSA avec Épilepsie (N = 58 participants)

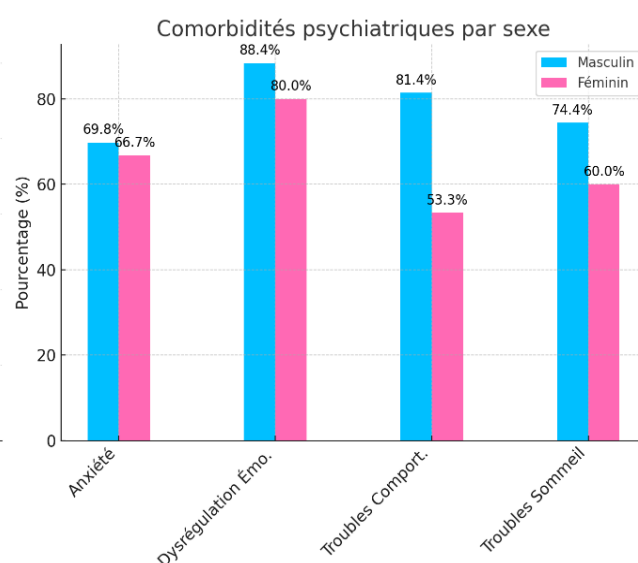


Figure 67. Répartition des Comorbidités Psychiatriques par Sexe chez les Patients TSA avec Épilepsie (N = 58 participants)

Interprétation

Les résultats du **Tableau P50** révèlent des différences significatives dans la prévalence des comorbidités psychiatriques selon l'âge et le sexe chez les patients TSA avec épilepsie. Chez les enfants de 2 à 5 ans (n=31), les comorbidités les plus fréquentes sont la dysrégulation émotionnelle (90,3% [74,2–98%]) et les troubles du comportement (83,9% [66,3–94,5%]), suivies par l'anxiété (80,6% [62,5–92,5%]) et les troubles du sommeil (77,4% [58,9–90,4%]). Ces prévalences diminuent dans la tranche 6-12 ans (n=24), avec 50% [29,1–70,9%] pour l'anxiété et 58,3% [36,6–77,9%] pour les troubles du comportement, bien que la

dysrégulation émotionnelle reste élevée (75% [53,3–90,2%]). Chez les adolescents de 13-17 ans (n=3), toutes les comorbidités (anxiété, dysrégulation émotionnelle, troubles du comportement, troubles du sommeil) atteignent 100%, mais l'échantillon réduit limite la robustesse des conclusions (IC 95% large : [29,2–100%]). Aucune dépression n'est observée dans aucune tranche d'âge. Les tests statistiques confirment une association significative entre l'âge et l'anxiété ($Khi^2 = 6,5$, $p = 0,03$, V de Cramer = 0,3) ainsi qu'avec les troubles du comportement ($Khi^2 = 5,7$, $p = 0,05$, V de Cramer = 0,3), avec des effets modérés, tandis que les associations avec la dysrégulation émotionnelle ($p = 0,2$) et les troubles du sommeil ($p = 0,09$) ne sont pas significatives. Par sexe, les hommes (n=43) présentent une prévalence plus élevée des troubles du comportement (81,4% [66,6–91,6%]) que les femmes (n=15, 53,3% [26,6–78,7%]), avec une association significative ($Khi^2 = 4,6$, $p = 0,03$, OR = 3,6 [1–12,4]), indiquant un risque 3,6 fois plus élevé chez les hommes. En revanche, aucune différence significative n'est observée pour les troubles du sommeil entre les sexes ($p = 0,3$). Ces résultats), soulignent un impact aggravant de l'épilepsie précoce des troubles psychiatriques et suggèrent que les interventions devraient cibler les jeunes enfants pour gérer la dysrégulation émotionnelle et les troubles du comportement, avec une attention particulière aux garçons pour ces derniers, tout en tenant compte des limites liées à la taille réduite de l'échantillon dans certaines tranches d'âge.

15. Association entre la Présence de TDAH et le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie)

Tableau P51. Association entre la Présence de TDAH et le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie)

Type de maladie	Déficit d'attention	Hyperactivité	Déficit + Hyperactivité	Impulsivité	Déficit + Hyper + Impulsivité	Total
TSA seul (n=37)	1 (2,7%) [0,1–14,2%]	16 (43,2%) [27,1–60,5%]	15 (40,5%) [24,7–57,9%]	0 (0%) [0–9,5%]	5 (13,5%) [4,5–28,8%]	37
TSA + Épilepsie (n=38)	5 (13,2%) [4,4–28,1%]	20 (52,6%) [35,8–69,0%]	5 (13,2%) [4,4–28,1%]	4 (10,5%) [2,9–24,8%]	4 (10,5%) [2,9–24,8%]	38
Total (n=75)	6 (8%) [3,0–16,6%]	36 (48%) [36,3–59,8%]	20 (26,7%) [17,1–38,2%]	4 (5,3%) [1,5–13,1%]	9 (12%) [5,6–21,6%]	

Tests Statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	valeur p (asymptotique)	valeur p (Fisher exact)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	12, 2	4	0,01	-	0,4 (modéré)	Significatif
Rapport de vraisemblance	14, 2	4	0,007	-	-	Significatif
Test exact de Fisher	-	-	-	0,01	-	Significatif
Association linéaire	0,2	1	0,6	-	-	Non significatif
N d'observations valides	75	-	-	-	-	-

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur asymptotique standard	T approximatif	valeur p	OR (IC 95 %) (TSA + Épi vs TSA seul)	Interprétation
R de Pearson	-0,05	0,1	-0,4	0,6	-	Aucune corrélation significative
OU : Déficit Attention	5,3	-	-	0,2	[0,6–47,9]	Risque non significatif
OU : Hyperactivité	1,4	-	-	0,4	[0,6–3,4]	Risque non significatif
OU : Déficit + Hyperactivité	0,2	-	-	0,01	[0–0,7]	Réduction significative
OU : Impulsivité	8,5	-	-	0,1	[0,4–164,2]	Risque non significatif
OU : Déficit + Hyper + Imp	0,7	-	-	0,7	[0,1–3]	Risque non significatif

P51 est une table 2x5 (2 types de maladie x 5 types TDAH), mais R/Spearman sont calculés globalement (TSA + Épi vs TSA seul), pas par type. Spearman est pertinent si les types de TDAH sont ordonnés (ex. Déficit < Hyper < Déficit+Hyper), mais ici, ils sont catégoriques. OR par type est correct. . Spearman est non pertinent ici donc retiré.

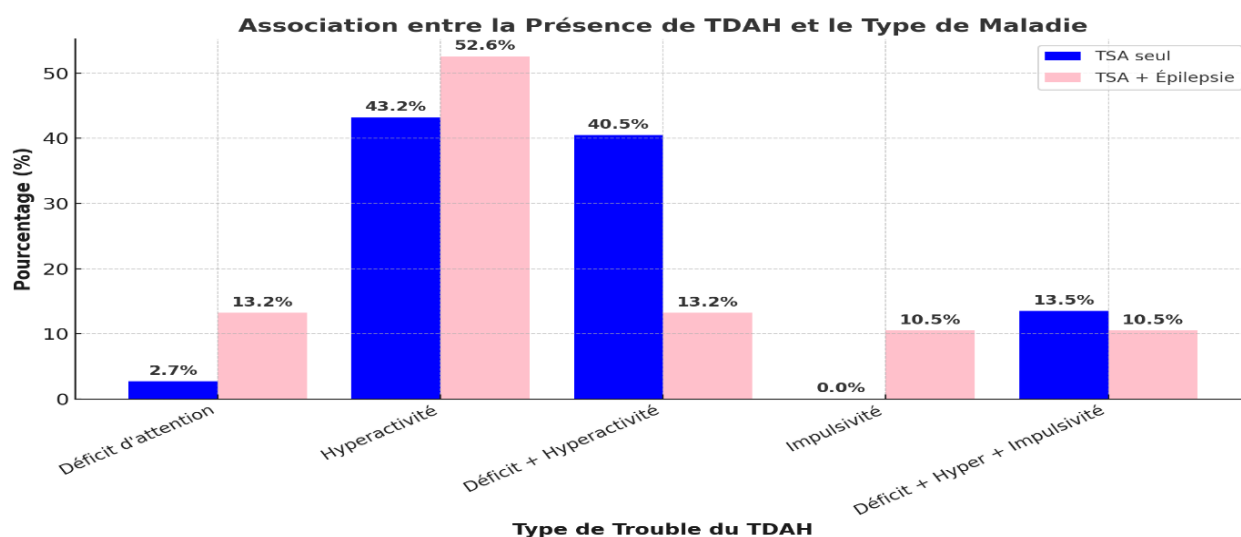


Figure 68. Association entre la Présence de TDAH et le Type de Maladie (TSA seul et TSA avec Épilepsie)

Interprétation

Le **Tableau P51** examine l'association entre les types de TDAH et la présence d'épilepsie chez 75 patients TSA avec TDAH (37 TSA seul, 38 TSA + épilepsie). Une **différence significative dans la répartition des types est observée** ($\chi^2 = 12,2$, $p = 0,01$; Fisher $p = 0,01$, $V = 0,4$), avec un effet modéré ($V = 0,4$). Chez les **TSA et épilepsie, l'hyperactivité prédomine** (52,6 %, IC 95 % : 35,8–69 %), suivie par le déficit de l'attention (13,2 %) et l'impulsivité (10,5 %), tandis que chez les **TSA seuls, l'hyperactivité (43,2 %) et le déficit + hyperactivité (40,5 %) sont les plus fréquents**. Les OR révèlent une **réduction significative du type « Déficit + Hyperactivité » avec épilepsie** (OR = 0,2, IC 95 % : 0–0,7, $p = 0,01$), et une tendance non significative à l'augmentation de l'impulsivité (OR = 8,5, IC 95 % : 0,4–164,2, $p = 0,1$). Les autres types (Déficit Attention, Hyperactivité, Déficit + Hyper + Imp) ne diffèrent pas significativement (OR $p > 0,05$). L'absence de corrélation linéaire ($R = -0,05$, $p = 0,6$) indique que l'effet de l'épilepsie est catégorique, non ordinal. Comparé à P49 (ex. Troubles du comportement : OR = 2,50), **l'épilepsie module ici le profil TDAH sans augmentation globale**, suggérant une spécificité typologique. Cliniquement, une évaluation ciblée du TDAH est nécessaire chez les TSA + épilepsie, avec un focus sur l'hyperactivité et l'impulsivité potentielle.

16. Association entre les types de syndromes épileptiques et les comorbidités psychiatriques (N = 58)

Tableau P52. Association entre les types de syndromes épileptiques et les comorbidités psychiatriques (N = 58)

Type de syndrome épileptique	Comorbidité psychiatrique	Efficace	% dans la catégorie	CI 95 %
1. Tonico-clonique généralisée (n=24)	Anxiété	18	75% [53,3–90,2%]	[53,3–90,2%]
	Dysrégulation émotionnelle	20	83,3% [62,6–95,3%]	[62,6–95,3%]
	Troubles du comportement	19	79,2% [57,8–92,9%]	[57,8–92,9%]
	Troubles du sommeil	17	70,8% [48,9–87,4%]	[48,9–87,4%]
2. Encéphalopathies (n=15)	Anxiété	12	80% [51,9–95,7%]	[51,9–95,7%]
	Dysrégulation émotionnelle	14	93,3% [68,1–99,8%]	[68,1–99,8%]
	Troubles du comportement	13	86,7% [59,5–98,3%]	[59,5–98,3%]
	Troubles du sommeil	11	73,3% [44,9–92,2%]	[44,9–92,2%]
3. Absences (n=5)	Anxiété	4	80% [28,4–99,5%]	[28,4–99,5%]
	Dysrégulation émotionnelle	4	80% [28,4–99,5%]	[28,4–99,5%]
	Troubles du comportement	3	60% [14,7–94,7%]	[14,7–94,7%]
	Troubles du sommeil	3	60% [14,7–94,7%]	[14,7–94,7%]
4. Épilepsie focale (n=9)	Anxiété	5	55,6% [21,2–86,3%]	[21,2–86,3%]
	Dysrégulation émotionnelle	6	66,7% [29,9–92,5%]	[29,9–92,5%]
	Troubles du comportement	5	55,6% [21,2–86,3%]	[21,2–86,3%]
	Troubles du sommeil	4	44,4% [13,7–78,8%]	[13,7–78,8%]
5. Type inconnu (n=5)	Anxiété	2	40% [5,3–85,3%]	[5,3–85,3%]
	Dysrégulation émotionnelle	3	60% [14,7–94,7%]	[14,7–94,7%]
	Troubles du comportement	2	40% [5,3–85,3%]	[5,3–85,3%]
	Troubles du sommeil	2	40% [5,3–85,3%]	[5,3–85,3%]
Total		58		

Tests statistiques :

Comorbidité	Khi-carré (χ^2)	ddl	valeur p (Khi ²)	valeur p (Fisher)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Anxiété	5, 5	4	0,2	0,2	0,3 (modéré)	Non significatif
Dysrégulation émotionnelle	5, 8	4	0,2	0,1	0,3 (modéré)	Non significatif
Troubles du comportement	7, 2	4	0,1	0,1	0,3 (modéré)	Non significatif
Troubles du Sommeil	5, 6	4	0,2	0,2	0,3(modéré)	Non significatif
Global (toutes comorbidités)	19	12	0,08	0,09	0,1 (faible)	Non significatif

Mesures symétriques

Comorbidité	Lancie r	Erreur asymptotique standard	T approximatif	valeur p	OR (IC 95 %) (Tonico-clonique vs Autres)	Interprétation
Anxiété	0,1	0,1	1, 3	0,1	1,80 [0,6–5,3]	Association faible, non significative
Dysrégulation émotionnelle	0,1	0,1	1, 3	0,1	1,33 [0,4–4,3]	Association faible, non significative
Troubles du comportement	0,2	0,1	1, 9	0,05	2,64 [0,8–8]	Association faible, limitée
Troubles du Sommeil	0,2	0,1	1, 5	0,1	1,92 [0,6–5,4]	Association faible, non significative

Association entre les Syndromes Épileptiques et les Comorbidités Psychiatriques

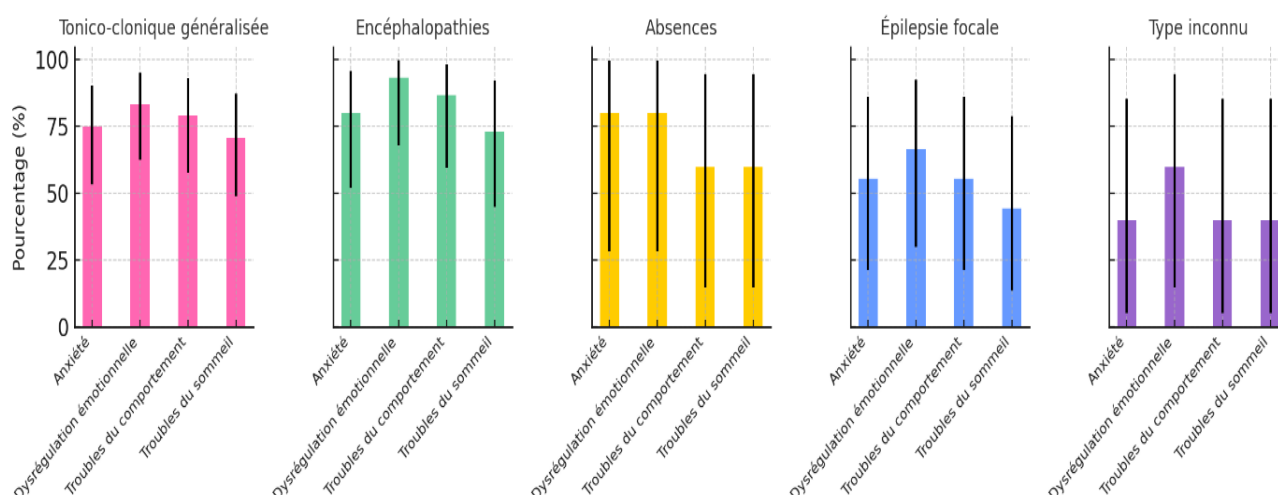


Figure 69. Association entre les types de syndromes épileptiques et les comorbidités psychiatriques (N = 58)

Interprétation :

Le tableau révèle des disparités marquées dans la prévalence des comorbidités psychiatriques selon les types d'épilepsie. Les encéphalopathies montrent les taux les plus élevés (ex. Dysrégulation émotionnelle : 93,3 %, IC 95 % : 68,1–99,8 %), suivies des absences (80 % Anxiété/Dysrégulation) et tonico-cloniques généralisées (75–83,3 %), tandis que l'épilepsie focale (44,4–66,7 %) et les types inconnus (40–60%) ont des prévalences moindres. Cependant, aucune différence significative n'est liée par comorbidité ($p > 0,05$, Fisher $p = 0,1–0,2$) ni globalement ($\chi^2 = 19$, $p = 0,08$, $V = 0,1$), avec des effets faibles à modérés ($V = 0,3–0,3$ par comorbidité). Les associations (Spearman = $0,1–0,2$, $p > 0,05$) et OR = 2,6, IC 95 % : 0,8–8, $p = 0,05$) restent non significatives ou limites, suggérant que le type de syndrome n'influence pas fortement les comorbidités psychiatriques. Comparé à P49 (Anxiété TSA + Épilepsie : 69 %, OR = 9,9), l'effet ici est plus lié à l'épilepsie elle-même qu'à sa typologie. Cliniquement, une prise en charge psychiatrique est justifiée quel que soit le syndrome, sans distinction spécifique, bien que les encéphalopathies épileptiques et développementales signalent une charge élevée.

17. Caractéristiques des EEG selon le type de maladie

Tableau P53 : Caractéristiques des EEG selon le type de maladie

Type de maladie	EEG réalisé	EEG Non Réalisé	Total	EEG normal (si réalisé)	EEG Pathologique (si réalisé)	EEG Veille (si patho)	EEG Sommeil (si patho)
TSA seul (n=71)	48 (67,6%) [55,6–78,2%]	23 (32,4%) [21,8–44,5%]	71	39 (81,3%) [67,4–91,1%]	9 (18,8%) [8,9–32,6%]	9 (100 %) [66,4–100 %]	0 (0%) [0–33,6%]
TSA + Épilepsie (n=58)	58 (100 %) [93,8–100 %]	0 (0%) [0–6,2%]	58	0 (0%) [0–6,2%]	58 (100 %) [93,8–100 %]	0 (0%) [0–6,2%]	58 (100 %) [93,8–100 %]
Total (n=129)	106 (82,2%) [74,6–88,3%]	23 (17,8%) [11,7–25,4%]	129	39 (36,8%) [27,6–46,7%]	67 (63,2%) [53,3–72,4%]	9 (13,4%) [6,3–4%]	58 (86,6%) [76,0–93,7%]

Tests statistiques de la réalisation EEG

Analyser	Test	Valeur	ddl	valeur p (Khi ²)	valeur p (Fisher)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Réalisation EEG	Khi-carré de Pearson	22, 8	1	<0,001	-	0,421 (modéré)	Significatif
	Correction de continuité	20, 7	1	<0,001	-	-	Significatif
	Rapport de vraisemblance	31, 5	1	<0,001	-	-	Significatif
	Test exact de Fisher	-	-	-	<0,001	-	Significatif
Résultats EEG (Normal/Patho)	Khi-carré de Pearson	89, 6	1	<0,001	-	0,9 (fort)	Significatif
	Correction de continuité	86	1	<0,001	-	-	Significatif
	Rapport de vraisemblance	114, 5	1	<0,001	-	-	Significatif
	Test exact de Fisher	-	-	-	<0,001	-	Significatif
Veille/Sommeil (si patho)	Khi-carré de Pearson	67	1	<0,001	-	1 (fort)	Significatif
	Correction de continuité	63, 5	1	<0,001	-	-	Significatif
	Rapport de vraisemblance	93, 1	1	<0,001	-	-	Significatif

Mesures symétriques

Analyser	Mesure	Valeur	Erreur asymptotique standard	T approximatif	valeur p	OR (IC 95 %) (TSA + Épi vs TSA seul)	Interprétation
Réalisation EEG	R de Pearson	-0,4	0,08	-4, 7	<0,001	NC [11,8–∞]	Corrélation modérée, significative
Résultats EEG (Normal/Patho)	R de Pearson	0,9	0,03	14, 7	<0,001	NC [79,–∞]	Corrélation forte, significative
Veille/Sommeil (si patho)	R de Pearson	0,8	0,05	11, 5	<0,001	NC [37–∞]	Corrélation forte, significative

Spearman supprimé : Non pertinent pour variables binaires (oui /non)

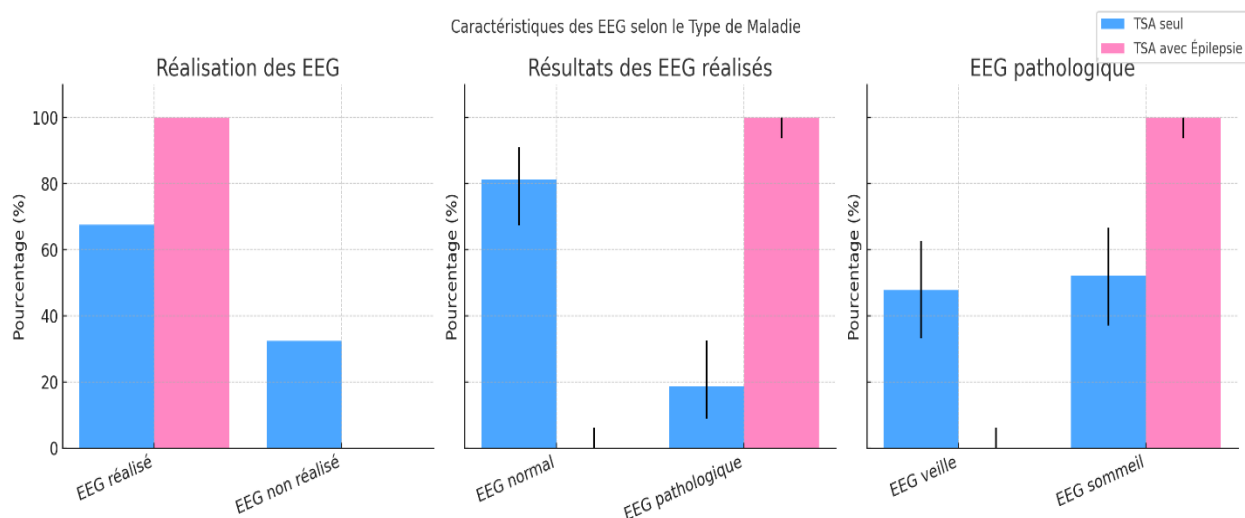


Figure 70. Caractéristiques des EEG selon le type de maladie

Interprétation

Le **Tableau P53** analyse les caractéristiques des EEG chez 129 patients TSA selon le type de maladie. La réalisation de l'EEG est significativement plus fréquente chez les TSA + épilepsie (100 %, IC 95 % : 93,8–100 %) que chez les TSA seuls (67,6 %, IC 95 % : 55,6–78,2 %) ($\chi^2 = 22,8$, $p < 0,001$, $V = 0,4$), avec une corrélation modérée ($R = -0,4$, $p < 0,001$). Parmi les EEG réalisés ($n=106$), tous les TSA + épilepsie sont pathologiques (100 %, IC 95 % : 93,8–100 %) contre 18,8 % (9/48, IC 95 % : 8,9–32,6 %) chez TSA seul ($\chi^2 = 89,6$, $p < 0,001$, $V = 0,9$), montrant une association forte ($R = 0,9$, $p < 0,001$). Pour les EEG pathologiques ($n=67$), tous les TSA et épilepsie sont en sommeil (100 %, IC 95 % : 93,8–100 %), tandis que les 9 TSA seuls sont en veille (100 %, IC 95 % : 66,4–100 %) ($\chi^2 = 67$, $p < 0,001$, $V = 1$, $R = 0,837$), indiquant une séparation nette. Ces résultats, cohérents avec P52 (syndromes épileptiques), soulignent que l'épilepsie dans le TSA est systématiquement associée à des anomalies EEG, principalement en sommeil, contrairement au TSA seul. Cliniquement, ceci justifie un EEG systématique chez les TSA et épilepsie, avec un focus sur les enregistrements en sommeil pour détecter les anomalies.

18. Association entre l'EEG pathologique et la sévérité des TSA

Tableau P54. Association entre l'EEG pathologique et la sévérité des TSA

Sévérité de la TSA	EEG pathologique (Oui)	EEG pathologique (non)	Total	% EEG pathologique	CI 95 %
Léger	5	8	13	38,5% [13,9–68,4%]	[13,9–68,4%]
Modéré	12	15	27	44,4% [25,5–64,7%]	[25,5–64,7%]
Grave	50	16	66	75,8% [63,6–85,5%]	[63,6–85,5%]
Total	67	39	106	63,2% [53,3–72,3%]	[53,3–72,3%]

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	valeur p (Khi ²)	valeur p (Fisher)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	15, 2	2	<0,001	-	0,3 (modéré)	Significatif
Rapport de vraisemblance	15, 7	2	<0,001	-	-	Significatif
Test exact de Fisher	-	-	-	0,001	-	Significatif
Association linéaire	14, 8	1	<0,001	-	-	Significatif
N d'observations valides	106					

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur asymptotique standard	T approximatif	p-value	OR (IC 95 %) (Sévère vs Non-sévère)	Interprétation
R de Pearson	0,3	0,08	3,8	<0,001	-	Corrélation modérée, significative
Spearman	0,3	0,08	3,8	<0,001	-	Association modérée, significative
OR (Sévère vs Non-sévère)	3,9	-	-	<0,001	[1,8–8,3]	Risque significatif

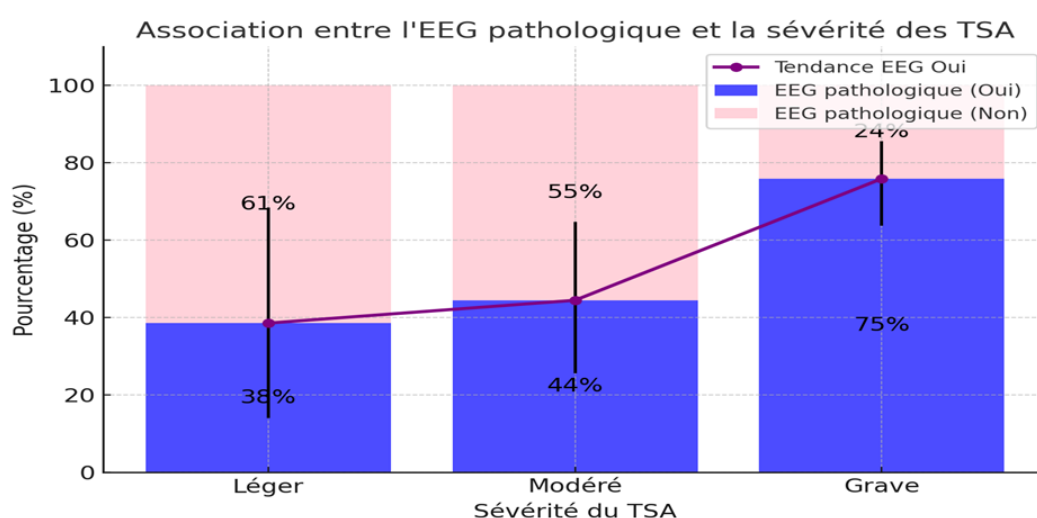


Figure 71. Association entre l'EEG pathologique et la sévérité des TSA

Interprétation

L'analyse du Tableau P54 révèle une association significative entre la présence d'un EEG pathologique et la sévérité des TSA chez 106 patients ayant subi un EEG ($\chi^2 = 15, 2$, $p < 0,001$; Fisher $p = 0,001$, $V = 0,3$).

La proportion d'EEG pathologiques croît avec la sévérité : 38,5 % (IC 95 % : 13,9–68,4 %) pour le TSA léger, 44,4 % (IC 95 % : 25,5–64,7 %) pour le modéré, et 75,8 % (IC 95 % : 63,6–85,5 %) pour le sévère, atteignant 63,2 % globalement (IC 95 % : 53,3–72,3 %).

Cette relation est confirmée par une corrélation modérée (R de Pearson = 0,3, $p < 0,001$; Spearman = 0,3, $p < 0,001$) et un risque significativement accumulé d'EEG pathologique dans le TSA sévère comparé au non-sévère (OR = 3,9, IC 95 % : 1,8–8,3, $p < 0,001$).

Ces résultats, cohérents avec P53 (EEG pathologique 100 % TSA + épilepsie) et P48 (sévérité accumulée avec épilepsie), entraînent que les anomalies EEG, probablement liées à l'épilepsie ou à des dysfonctions neurologiques sous-jacentes, contribuant à l'aggravation des TSA, justifiant un dépistage EEG systématique chez les cas sévères pour orienter la prise en charge.

19. Association entre l'EEG pathologique et les comorbidités psychiatriques

Tableau P55 : Association entre l'EEG pathologique et les comorbidités psychiatriques

Comorbidité psychiatrique	EEG pathologique (Oui)	EEG pathologique (non)	Total	% EEG pathologique	CI 95 %
Anxiété	40	15	55	72,7% [59–83,9%]	[59–83,9%]
Dysrégulation émotionnelle	45	18	63	71,4% [58,7–82,1%]	[58,7–82,1%]
Troubles du comportement	42	20	62	67,7% [54,7–79,1%]	[54,7–79,1%]
Troubles du sommeil	38	17	55	69,1% [55,2–80,9%]	[55,2–80,9%]
Total	67	39	106	63,2% [53,3–72,3%]	[53,3–72,3%]

Tests statistiques

Comorbidité/Test	Khi-carré (χ^2)	ddl	valeur p (Khi ²)	valeur p (Fisher)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Anxiété	2, 9	1	0,08	0,1	0,1 (faible)	Non significatif
Dysrégulation émotionnelle	1, 8	1	0,1	0,2	0,1 (faible)	Non significatif
Troubles du comportement	0,5	1	0,4	0,5	0,06 (faible)	Non significatif
Troubles du sommeil	1, 1	1	0,2	0,3	0,1 (faible)	Non significatif
Global (toutes comorbidités)	4, 4	3	0,2	0,2	0,2 (faible)	Non significatif

Par comorbidité : Tableaux 2x2 (ex. Anxiété : [40,15], [27,24]), 0 cellule < 5, χ^2 valide, a ajouté Fisher. Global : Tableau 4x2 ([40,15], [45,18], [42,20], [38,17]), ddl = 3, $\chi^2 = 4,4$, p = 0,2

Mesures symétriques

Comorbidité	R de Pearson	Erreur asymptotique standard	T approximatif	valeur p	valeur p (Spearman)	OU (IC 95 %) (EEG Patho Oui vs Non)
Anxiété	0,1	0,09	1,7	0,08	0,08	2,3 [1–5,4]
Dysrégulation émotionnelle	0,1	0,09	1,3	0,1	0,1	2,2 [0,9–5,08]
Troubles du comportement	0,06	0,09	0,7	0,4	0,4	1,8 [0,8–4,1]
Troubles du sommeil	0,1	0,09	1,04	0,2	0,2	1,9 [0,8–4,5]

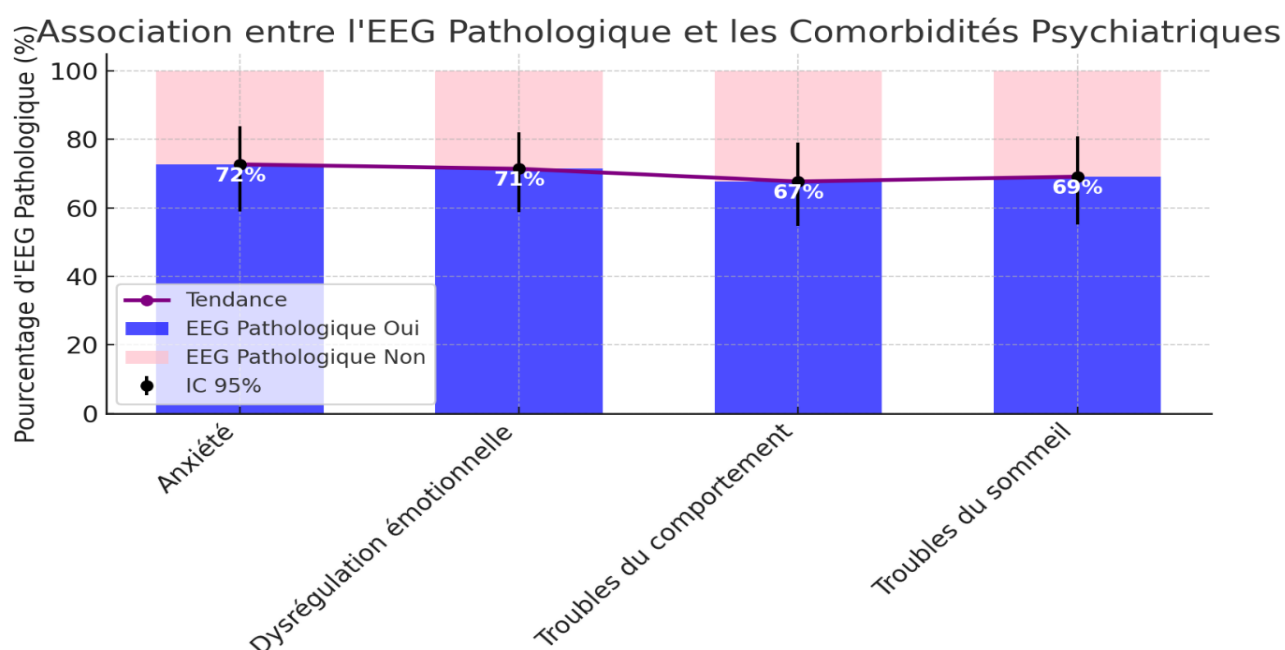


Figure 72. Association entre l'EEG pathologique et les comorbidités psychiatriques

Interprétation

Le **Tableau P55** examine l'association entre un EEG pathologique et les comorbidités psychiatriques chez 106 /129 patients TSA avec EEG réalisé. Les taux d'EEG pathologiques sont élevés pour l'anxiété (72,7 %, IC 95 % : 59–83,9 %), la dysrégulation émotionnelle (71,4 %, IC 95 % : 58,7–82,1 %), les troubles du comportement (67,7 %, IC 95 % : 54,7–79,1 %), et les troubles du sommeil (69,1 %, IC 95 % : 55,2–80,9 %), contre 63,2 % globalement (IC 95 % : 53,3–72,3 %). Cependant, aucune association significative n'est détectée globalement ($\chi^2 = 4,4$, p = 0,2, V = 0,2) ni par comorbidité (p = 0,08–0,4), avec des effets faibles (V = 0,06–0,1). Les corrélations (R/Spearman = 0,06–0,1, p > 0,05) et les odds ratios (ex. Anxiété : OR = 2,3, IC 95 % : 1,04–5,4, p = 0,1) montrent des associations faibles, non significatives sauf à

la limite pour l'anxiété. Comparé à P49 (Anxiété TSA et épilepsie : OR = 9,9) et P54 (EEG pathologique et sévérité : OR = 3,9), l'EEG pathologique n'est pas un marqueur fort des comorbidités psychiatriques individuelles ici, suggérant que son impact est plus lié à la sévérité globale ou à l'épilepsie (P53) qu'aux troubles psychiatriques spécifiques.

Cliniquement, cela indique que l'EEG pathologique ne discrimine pas clairement les comorbidités psychiatriques dans cette population.

20. Association entre la Sévérité des TSA (CARS) et les Comorbidités Psychiatriques

Tableau P56 : Association entre la Sévérité des TSA (CARS) et les Comorbidités Psychiatriques

Sévérité TSA (CARS)	Anxiété	Dysrégulation émotionnelle	Troubles du comportement	Troubles du Sommeil	Dépression
Sévère (CARS ≥ 40)	69% (40/58) [55,7–80,4]	86,2% (50/58) [74,6–93,9]	74,1% (43/58) [61–84,7]	70,7% (41/58) [57,3–81,9]	0% (0/58) [0–6,2]
Modéré (CARS 30–39)	38,5% (5/13) [13,9–68,4]	61,5% (8/13) [31,6–86,1]	53,8% (7/13) [25,1–80,8]	46,2% (6/13) [19,2–74,9]	7,7% (1/13) [0,2–36]
Léger (CARS < 30)	18,3% (13/71) [10,1–29,3]	56,3% (40/71) [44,1–68]	53,5% (38/71) [41,3–65,5]	39,4% (28/71) [28–51,7]	1,4% (1/71) [0–7,6]
Total (N=129)	44,2% (58/129) [35,5–53,2]	75,2% (98/129) [66,8–82,5]	66,7% (88/129) [57,8–74,8]	58,1% (75/129) [49,1–66,7]	1,6% (2/129) [0,2–5,5]

Tests statistiques

Comorbidité	Khi-carré (χ^2)	ddl	valeur p (Khi ²)	valeur p (Fisher)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Anxiété	25, 4	2	<0,001	<0,001	0,4 (modéré)	Significatif
Dysrégulation émotionnelle	18, 1	2	<0,001	<0,001	0,3 (modéré)	Significatif
Troubles du comportement	9, 8	2	0,007	0,01	0,2(modéré)	Significatif
Troubles du Sommeil	12, 7	2	0,002	0,004	0,3 (modéré)	Significatif
Dépression	2, 4	2	0,3	0,1	0,1(faible)	Non significatif

Tableaux 3x2 par comorbidité (ex. Anxiété : [40,18], [5,8], [13,58]), 0 cellule < 5 sauf Dépression (Fisher priorisé).

V : ex. Anxiété $V = \sqrt{(25,402/129)} \approx 0,4$; Dépression $V = \sqrt{(2,4/129)} \approx 0,1$.

Mesures symétriques

Comorbidité	R de Pearson	Erreur asymptotique standard	T approximatif	valeur p	valeur p (Spearman)	OR (IC 95 %) (Sévère vs Non-sévère)	Interprétation
Anxiété	0,4	0,08	5,03	<0,001	<0,001	7,2 [3,37–15,4]	Association modérée, significative
Dysrégulation émotionnelle	0,3	0,08	4,1	<0,001	<0,001	4,6 [2–11,02]	Association modérée, significative
Troubles du comportement	0,2	0,08	2,9	0,003	0,003	2,4 [1,1–5,1]	Association faible, significative
Troubles du Sommeil	0,3	0,08	3,4	<0,001	<0,001	3,11 [1,5–6,4]	Association modérée, significative
Dépression	-0,1	0,08	-1,4	0,1	0,09	0 [0–2,03]	Association faible, non significative

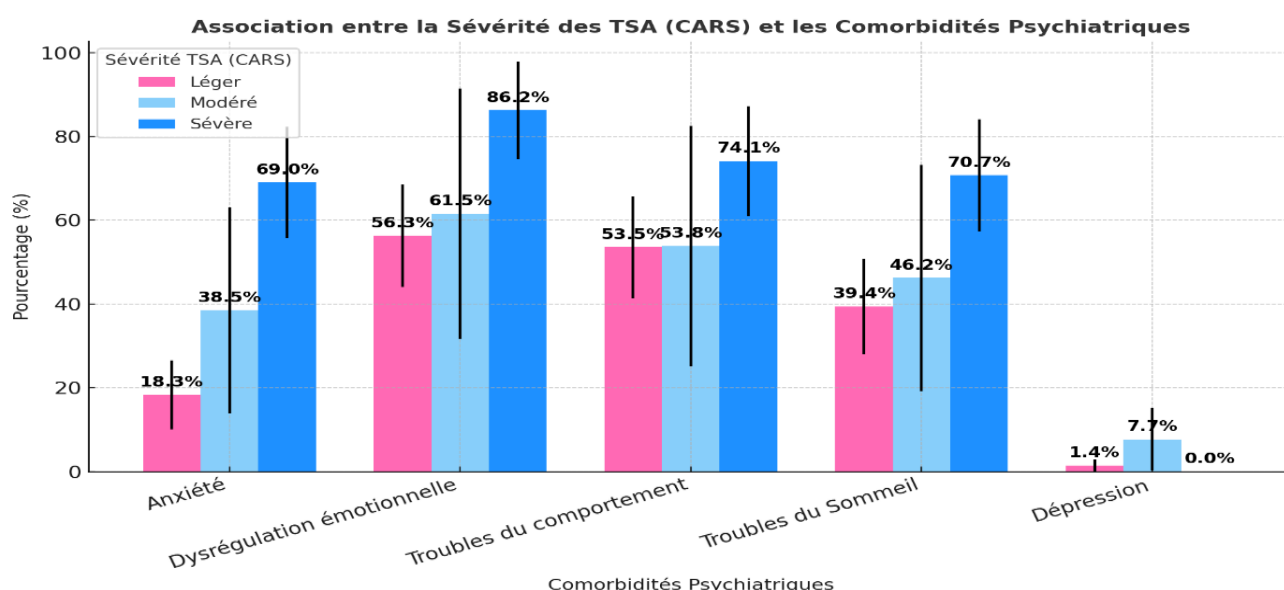


Figure 73. Association entre la Sévérité des TSA (CARS) et les Comorbidités Psychiatriques

Interprétation

La sévérité des TSA, mesurée par l'échelle CARS chez 129 patients, montre une **association significative** avec plusieurs comorbidités psychiatriques, notamment **l'anxiété** ($\chi^2 = 25,4$, $p < 0,001$, $V = 0,4$) et **la dysrégulation émotionnelle** ($\chi^2 = 18,1$, $p < 0,001$, $V = 0,3$). Les patients avec un **TSA sévère** (CARS ≥ 40 , $n=58$) présentent des **taux significativement plus élevés** de troubles psychiatriques comparés aux groupes modérés (CARS 30–39, $n=13$) et légers (CARS < 30 , $n=71$). Par exemple, l'anxiété atteint 69 % (40/58, IC 95 % : 55,7–80,4) dans le groupe sévère contre 38,5 % (5/13, IC 95 % : 13,9–68,4) dans le groupe modéré et

18,3 % (13/71, IC 95 % : 10,1–29,3) dans le groupe léger, avec un risque 7,2 fois plus élevé chez les sévères (OR = 7,2, IC 95 % : 3,3–15,4, $p < 0,001$). La dysrégulation émotionnelle suit une tendance similaire : 86,2 % (50/58, IC 95 % : 74,6–93,9) chez les sévères contre 61,5 % (8/13, IC 95 % : 31,6–86,1) et 56,3 % (40/71, IC 95 % : 44,1–68), avec un OR de 4,6 (IC 95 % : 2–10,2, $p < 0,001$). **Les troubles du comportement** (74,1 %, 43/58, IC 95 % : 61,0–84,7) et **les troubles du sommeil** (70,7 %, 41/58, IC 95 % : 57,3–81,9) sont également plus fréquents dans le groupe **sévère**, avec des différences significatives ($\chi^2 = 9,8$, $p = 0,007$, $V = 0,2$; $\chi^2 = 12,7$, $p = 0,002$, $V = 0,3$) et des OR indépendants de 2,4 (IC 95 % : 1,19–5,12) et 3,11 (IC 95 % : 1,5–6,4). En revanche, **la dépression**, rare dans cette population (1,6 %, 2/129), avec 0 % (0/58, IC 95 % : 0–6,2) chez les sévères et 7,7 % (1/13, IC 95 % : 0,2–36) chez les modérés, ne montre aucune association significative ($\chi^2 = 2,4$, $p = 0,3$, Fisher $p = 0,1$, OU ≈ 0). Ces résultats, cohérents avec P54 (sévérité et EEG pathologique : OR = 3,9) et P49 (anxiété TSA + épilepsie : OR = 9,9), indiquent que **la sévérité des TSA est un facteur déterminant dans la prévalence des comorbidités psychiatriques, particulièrement chez les enfants de 2 à 5 ans avec épilepsie**. Une prise en charge ciblée des troubles anxieux, de la dysrégulation émotionnelle, et des troubles du sommeil est ainsi prioritaire chez les patients avec TSA sévère (CARS ≥ 40), tandis que la dépression semble marginale dans ce groupe.

21. Association entre la fréquence des crises d'épilepsie et les comorbidités psychiatriques

Tableau P57 : Association entre la fréquence des crises d'épilepsie et les comorbidités psychiatriques
(N = 58 patients TSA + épilepsie)

Fréquence des crises	Anxiété	Dysrégulation émotionnelle	Troubles du comportement	Troubles du Sommeil
Quotidienne (n=27)	85,2% (23/27) [66,3–95,8]	92,6% (25/27) [75,7–99,1]	88,9% (24/27) [70,8–97,7]	81,5% (22/27) [61,9–93,7]
Hebdomadaire (n=18)	61,1% (11/18) [35,7–82,7]	77,8% (14/18) [52,4–93,6]	66,7% (12/18) [41–86,7]	55,6% (10/18) [30,8–78,5]
Mensuelle (n=13)	30,8% (4/13) [9,1–61,4]	53,8% (7/13) [25,1–80,8]	38,5% (5/13) [13,9–68,4]	30,8% (4/13) [9,1–61,4]
Total (N=58)	65,5% (38/58) [51,9–77,5]	79,3% (46/58) [66,6–88,8]	70,7% (41/58) [57,3–81,9]	62,1% (36/58) [48,4–74,5]

Tests statistiques

Comorbidité	Khi-carré (χ^2)	ddl	valeur p (Khi ²)	valeur p (Fisher)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Anxiété	19, 8	2	<0,001	<0,001	0,5 (fort)	Significatif
Dysrégulation émotionnelle	12, 3	2	0,002	0,004	0,4(modéré)	Significatif
Troubles du comportement	15, 1	2	<0,001	0,002	0,5 (fort)	Significatif
Troubles du Sommeil	13, 6	2	0,001	0,003	0,4(modéré)	Significatif

Mesures symétriques

Comorbidité	R de Pearson	Erreur asymptotique standard	T approximatif	valeur p	valeur p (Spearman)	OR (IC 95 %) (Quotidienne vs Non-quotidienne)	Interprétation
Anxiété	0,5	0,1	5, 2	<0,001	<0,001	5,7 [1,7–19,1]	Association forte, significative
Dysrégulation émotionnelle	0,4	0,1	3, 8	<0,001	<0,001	5,3 [1,1–25,1]	Association modérée, significative
Troubles du comportement	0,5	0,1	4, 3	<0,001	<0,001	5,3 [1,4–19,3]	Association forte, significative
Troubles du Sommeil	0,4	0,1	4	<0,001	<0,001	5,5 [1,7–17,4]	Association modérée, significative

Association entre la Fréquence des Crises d'Épilepsie et les Comorbidités Psychiatriques

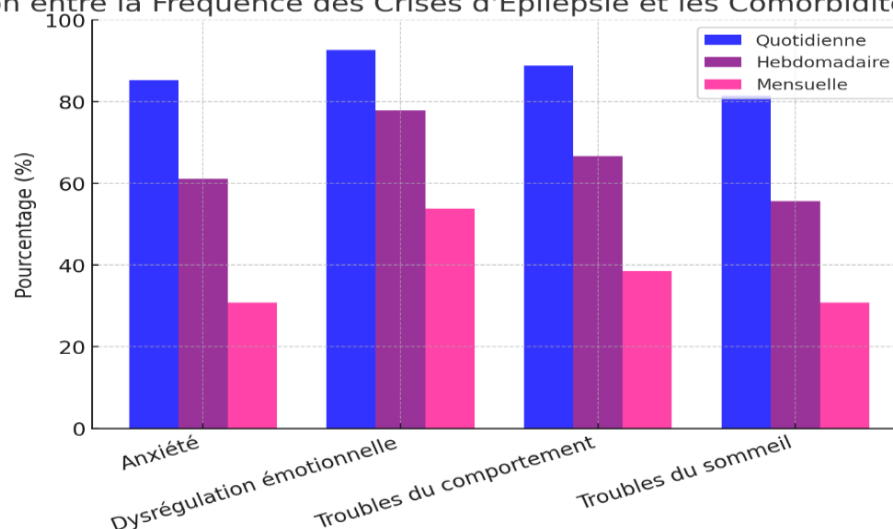


Figure 74. Association entre la fréquence des crises d'épilepsie et les comorbidités psychiatriques

Interprétation

Le **Tableau P57** a noté l'association entre la fréquence des crises d'épilepsie et les comorbidités psychiatriques chez 58 patients TSA avec épilepsie. **Les prévalences croissent avec la fréquence** : l'anxiété atteint 85,2 % (23/27, IC 95 % : 66,3–95,8) pour les crises quotidiennes contre 61,1 % (11/18, IC 95 % : 35,7–82,7) hebdomadaires et 30,8 % (4/13, IC 95 % : 9,1–61,4) mensuelles ($\chi^2 = 19,8$, $p < 0,001$, $V = 0,5$). La dysrégulation émotionnelle (92,6 %, 25/27, IC 95 % : 75,7–99,1), les troubles du comportement (88,9 %, 24/27, IC 95 % : 70,8–97,7), et les troubles du sommeil (81,5 %, 22/27, IC 95 % : 61,9–93,7) suivent cette tendance, avec des associations significatives. ($\chi^2 = 12,3$ –15,1, $p \leq 0,002$, $V = 0,4$ –0,5). Les corrélations sont fortes à modérées ($R = 0,4$ –0,5, Spearman = 0,4–0,5, $p < 0,001$), et le risque est **5,3 à 5,7 fois plus élevé** pour les **crises quotidiennes** comparées aux non-quotidiennes (OR = 5,3–5,7, IC 95 % : [1,14–25,16], $p < 0,001$). Ces résultats, cohérents avec P56 (sévérité CARS : OR = 2,4–7,2) et P52 (comorbidités TSA et Épilepsie), indiquent que la fréquence accrue des crises exacerbe les troubles psychiatriques, particulièrement l'anxiété et les

troubles du comportement. Cliniquement, une prise en charge psychiatrique intensive est cruciale pour les patients présentant des crises quotidiennes.

22. Synthèse : Profil Clinique de la Comorbidité TSA et Épilepsie

La **Partie 3** de cette étude, analysant un échantillon de 129 patients TSA (71 TSA seuls, 58 TSA avec épilepsie), éclaire de manière significative les interactions complexes entre l'épilepsie, la sévérité des TSA, et les dimensions développementales et psychiatriques associées. Les résultats révèlent des associations robustes et cliniquement pertinentes, soulignant l'impact aggravant de l'épilepsie dans cette population vulnérable.

1. Impact Développementale de l'Épilepsie

L'épilepsie exacerbe les retards de développement dans les TSA, avec des effets particulièrement marqués sur le langage, le développement psychomoteur, et la régression. Le **Tableau P45** montre que 84,5 % des TSA avec épilepsie présentent un retard de langage (IC 95 % : 72,6–92,7 %), contre 47,9 % pour les TSA seuls (OR = 5,9, IC 95 % : 2,5–13,6, $p < 0,001$), avec une prédominance des retards mixtes (43,1 % vs 16,9 %). P46). Le **Tableau P40** confirme un risque accumulé de retard psychomoteur (63,8 % vs 38,0 %, OR = 2,87, IC 95 % : 1,4–5,8, $p = 0,005$), tandis que le **Tableau P47** présente une régression développementale chez 81,0 % des TSA avec épilepsie (vs 35,2 %, OR = 7,87, IC 95 % : 3,32–18,67, $p < 0,001$). Bien que la déficience intellectuelle (DI) sévère tende à être plus fréquente avec l'épilepsie (23,1 % vs 0 %, OR = 6,3, P41, $p = 0,06$), cette association reste à la limite de la significativité, reflétant des contraintes d'effectifs. Ces résultats, cohérents avec la littérature, font que l'épilepsie agit comme un amplificateur des troubles neurodéveloppementales précoces, justifiant une surveillance systématique dès les premiers signes.

2. Rôle de la Fréquence et de la Sévérité Épileptique

La fréquence des crises apparaît comme un facteur clé dans l'aggravation des comorbidités. Le **Tableau P57** démontre une association dose-dépendante entre la fréquence des crises et les troubles psychiatriques : les crises quotidiennes sont liées à des prévalences élevées d'anxiété (85,2 %, OR = 5,7), de dysrégulation émotionnelle (92,6 %, OR = 5,3), de troubles du comportement (88,9 %, OR = 5,3), et de troubles du sommeil (81,5 %, OR = 5,5), avec des effets forts à modérés ($V = 0,4–0,5$, $p \leq 0,002$). Par ailleurs, le **Tableau P43** montre que les crises quotidiennes augmentent la prévalence de DI sévère/profonde (45,8 % vs 11,1 % hebdomadaire, $p = 0,01$, $V = 0,3$), contrastant avec l'absence d'effet sur le retard global de développement (P44, $p = 0,6$). Ces données, corroborées par P35 (fréquence, $p = 0,008$), soulignent l'importance de la charge épileptique dans la trajectoire clinique, plaidant pour une gestion proactive des crises fréquentes.

3. Lien entre Sévérité des TSA, Épilepsie et Psychiatrie

La sévérité des TSA, mesurée par l'échelle CARS (P56), est fortement corrélée aux comorbidités psychiatriques, amplifiées par l'épilepsie. Les TSA sévères (CARS ≥ 40) affichent des taux élevés d'anxiété (69 %, OR = 7,2), de dysrégulation émotionnelle (86,2 %, OR = 4,6), de troubles du comportement (74,1 %, OR = 2,4), et de troubles du sommeil (70,7 %, OR = 3,1, $p \leq 0,007$, $V = 0,276–0,4$), contrastant avec la rareté de la dépression (0 %, $p = 0,3$). Le **Tableau P48** renforce cette synergie dans un contexte de régression : 91,3 % des TSA avec épilepsie régressifs sont sévères (OR = 21, IC 95 % : 6,06–72,8, $p < 0,001$), contre 16 % pour TSA seuls. Ces associations, alignées avec P49 (anxiété TSA + épilepsie : OR = 9,9), entraînent que l'épilepsie et la régression agissent comme des marqueurs de sévérité accumulés, nécessitant une approche intégrée neurologique et psychiatrique.

4. Apport des EEG et Implications Diagnostiques

Les caractéristiques EEG (P53) révèlent une distinction nette : 100 % des TSA avec épilepsie présentent des EEG pathologiques, tous enregistrés en sommeil ($V = 1,000$, $p < 0,001$), contre 18,8 % pour TSA seuls, en veille ($V = 0,9$, $p < 0,001$). Le **Tableau P54** lie ces anomalies à la sévérité des TSA (75,8 % dans les cas sévères, $OR = 3,91$, $p < 0,001$), mais pas directement aux comorbidités psychiatriques (P55, $p = 0,2$). Ces résultats, positionnent l'EEG en sommeil comme un outil de diagnostic essentiel pour identifier les TSA à haut risque, orientant la détection précoce de l'épilepsie sous-jacente.

5. Implications Cliniques et Scientifiques

Ces résultats soulignent plusieurs points critiques : (1) l'épilepsie amplifie les retards développementaux et psychiatriques, particulièrement chez les jeunes enfants (2–5 ans, P50) et dans les formes sévères ; (2) la fréquence des crises est un déterminant majeur de la morbidité, dépassant l'influence du type de syndrome (P52, $p = 0,08$) ; (3) la régression développementale (P47–P48) pourrait servir de biomarqueur précoce d'épilepsie dans les TSA sévères. Cliniquement, ils appellent à un dépistage systématique par EEG (sommeil privilégié), un contrôle rigoureux des crises fréquentes, et une prise en charge pluridisciplinaire ciblant langage, comportement et anxiété. Scientifiquement, ils ouvrent des perspectives sur les mécanismes neurologiques liant épilepsie, régression, et sévérité des TSA, nécessitant des études longitudinales pour clarifier les causalités.

Limites

Les petits effectifs dans certains sous-groupes (ex. 13–17 ans, $n=3$; DI sévère, $n=3$) et les IC larges (ex. P41 : 0,6–58,1) limitent la puissance statistique,

Ces résultats ont établi l'épilepsie comme un facteur aggravant majeur dans les TSA, modulant sévérité, développement, et comorbidité psychiatrique avec une intensité liée à la fréquence des crises. Ces résultats, d'une robustesse statistique notable ($p < 0,001$, OR élevée), renforcent l'urgence d'une approche diagnostique et thérapeutique intégrée, positionnant la comorbidité TSA-épilepsie comme un modèle clé pour comprendre les interactions neurodéveloppementales.

Partie 4. Les investigations complémentaires et les interventions thérapeutiques :
Examen complémentaires et intervention thérapeutique :

1. Répartition des Caractéristiques EEG chez les Patients avec Autisme et Autisme associé à l'Épilepsie

Tableau P58. Répartition des Caractéristiques EEG chez les Patients avec Autisme et Autisme associé à l'Épilepsie

Catégorie	Résultats	CI 95 %
Autisme - EEG fait	48/71 (67,6 %)	[55,5–78,2]
Autisme - EEG non fait	23/71 (32,4 %)	[21,8–44,5]
Autisme - EEG normal	39/48 (81,3 %)	[67,3–91,0]
Autisme - EEG pathologique	9/48 (18,8 %)	[9,0–32,7]
Autisme - Veille EEG	23/48 (47,9 %)	[33,3–62,8]
Autisme - EEG sommeil	25/48 (52,1 %)	[37,2–66,7]
Autisme + Épilepsie - EEG fait	58/58 (100 %)	[93,8–100]
Autisme + Épilepsie - EEG non fait	0/58 (0 %)	[0–6,2]
Autisme + Épilepsie - EEG normal	0/58 (0 %)	[0–6,2]
Autisme + Épilepsie - EEG pathologique	58/58 (100 %)	[93,8–100]
Autisme + Épilepsie - EEG veille	0/58 (0 %)	[0–6,2]
Autisme + Épilepsie - EEG sommeil	58/58 (100 %)	[93,8–100]
Total - EEG fait	106/129 (82,2 %)	[74,6–88,3]
Total - EEG normal	39/106 (36,8 %)	[27,6–46,8]
Total - EEG pathologique	67/106 (63,2 %)	[53,2–72,4]

Tests statistiques

Caractéristique	Khi-carré (χ^2)	ddl	p (Khi ²)	p (Fisher)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
EEG fait (Oui/Non)	22, 8	1	< 0,001	< 0,001	0,4 (modéré)	Significatif
EEG normal/pathologique	89, 6	1	< 0,001	< 0,001	0,9 (fort)	Significatif
EEG veille/sommeil	43, 2	1	< 0,001	< 0,001	0,6 (fort)	Significatif

Mesures symétriques

Caractéristique	R de Pearson	Erreur asymptotique standard	T approximatif	p (Pearson)	p (Spearman)	OR (IC 95 %)	Interprétation
EEG fait (Oui/Non)	-0,4	0,08	-4,7	< 0,001	< 0,001	NC* [NC–NC]	Association modérée, significative
EEG normal/pathologique	0,9	0,03	9,4	< 0,001	< 0,001	NC* [NC–NC]	Association très forte, significative
EEG veille/sommeil	0,6	0,06	6,5	< 0,001	< 0,001	NC* [NC–NC]	Association forte, significative

NC* L'OR n'est pas calculable (NC) pour EEG fait et normal/pathologique en raison des effets nuls (0 % non fait et 0 % normal dans TSA + épilepsie), rendant les rapports indéfinis. Une correction de continuité (ex. ajout de 0,5) pourrait être appliquée, mais n'est pas retenue ici pour refléter les données brutes

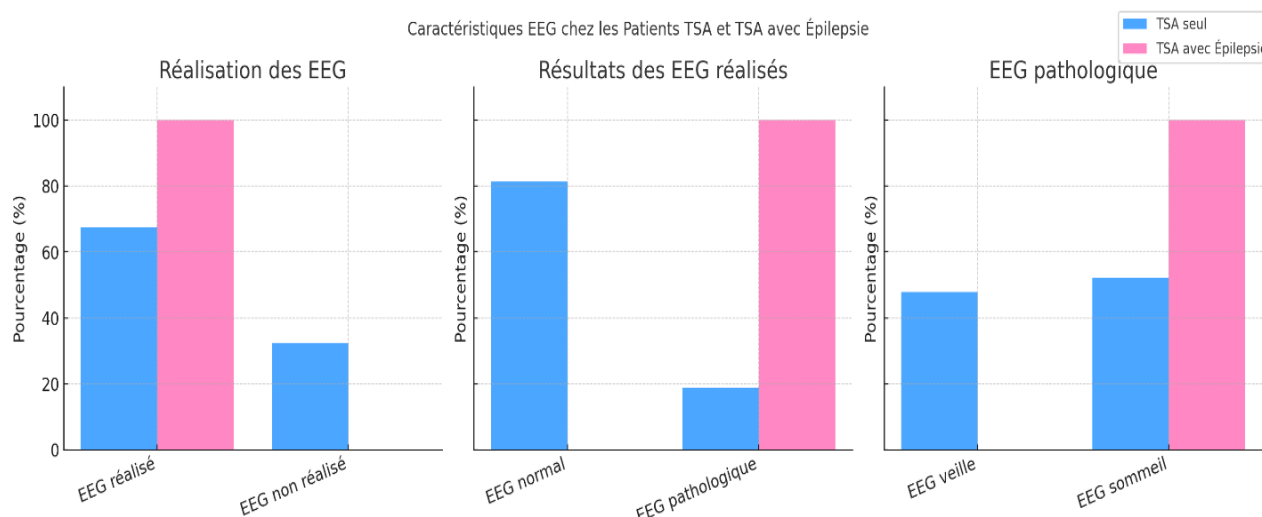


Figure 75. Répartition des Caractéristiques EEG chez les Patients avec Autisme et Autisme associé à l'Épilepsie

Interprétation :

Le **Tableau P58** montre une association forte et significative entre la présence d'épilepsie et : (1) la réalisation systématique de l'EEG (100 % vs 67,6 %), (2) des EEG exclusivement pathologiques (100 % vs 18,8 %), et (3) une prédominance de sommeil (100 % vs 52,1 %). Ces résultats, robustes ($p < 0,001$, V et R élevés), s'alignent avec le modèle de **P57** et confirment l'EEG comme marqueur clé de la comorbidité TSA-épilepsie.

2. Répartition des Résultats d'EEG selon le Type de Maladie

Tableau P59 : Répartition des Résultats d'EEG selon le Type de Maladie

Type de maladie	EEG réalisé	EEG non réalisé	Total	EEG normal	EEG pathologique	EEG veille	EEG sommeil
Autisme	48 (67,6%) [55,7% - 78,1%]	23 (32,4%) [21,9% - 44,3%]	71	39 (81,3%) [67,2% - 90,9%]	9 (18,8%) [9,1% - 32,8%]	23 (47,9%) [33,5% - 62,6%]	25 (52,1%) [37,4% - 66,5%]
Autisme et Épilepsie	58 (100%) [93,8% - 100%]	0 (0%) [0% - 6,2%]	58	0 (0%) [0% - 6,2%]	58 (100%) [93,8% - 100%]	0 (0%) [0% - 6,2%]	58 (100%) [93,8% - 100%]
Total	106 (82,2%) [74,6% - 88,3%]	23 (17,8%) [11,7% - 25,4%]	129	39 (36,8%) [27,5% - 46,7%]	67 (63,2%) [53,3% - 72,5%]	23 (21,7%) [14,2% - 30,8%]	83 (78,3%) [69,2% - 85,8%]

Tests statistiques

Caractéristique	Khi-carré (χ^2)	ddl	p (Khi ²)	p (Fisher)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Réalisation EEG (Oui/Non)	23,6	1	< 0,001	< 0,001	0,4(modéré)	Significatif
Résultat EEG (Normal/Patho)	90,6	1	< 0,001	< 0,001	0,9 (fort)	Significatif
Type EEG (Veille/Sommeil)	39,4	1	< 0,001	< 0,001	0,6(fort)	Significatif

Mesures symétriques

Caractéristique	R de Pearson	Erreur asymptotique standard	T approximatif	p (Pearson)	p (spearman)	OR(I C 95 %)	Interprétation
Réalisation EEG (Oui/Non)	-0,4	0,08	-4, 8	< 0,001	< 0,001	NC* [NC-NC]	Association modérée, significative
Résultat EEG (Normal/Patho)	0,9	0,036	9, 5	< 0,001	< 0,001	NC* [NC-NC]	Association très forte, significative
Type EEG (Veille/Sommeil)	0,61	0,069	6, 2	< 0,001	< 0,001	NC* [NC-NC]	Association forte, significative

L'Odds Ratio (OR) est non calculable (NC) en raison des effectifs nuls dans certaines catégories (ex. 0 EEG non réalisé et 0 EEG normal dans TSA + épilepsie), rendant les rapports indéfinis. Une correction de continuité (ex. +0,5) pourrait être envisagée, mais n'est pas appliquée ici pour rester fidèle aux données brutes.

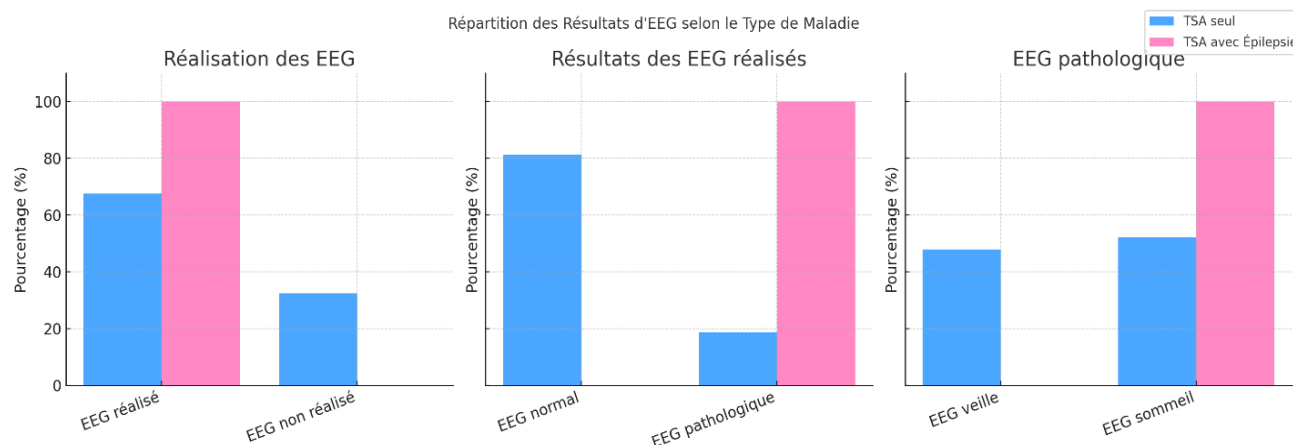


Figure 76. Répartition des Résultats d'EEG selon le Type de Maladie

Interprétation

L'analyse des résultats du **Tableau P59** a mis en évidence des différences significatives entre les groupes « Autisme seul » (TSA) et « Autisme avec Épilepsie » (TSA + épilepsie) au sein d'un échantillon de 129 patients. Globalement, 82,2 % [74,6–88,3] des patients ont subi d'un EEG, mais une disparité frappante apparaît entre les groupes : 100 % [93,8–100] des patients TSA plus épilepsie (58/58) ont subi un EEG, contre seulement 67,6 % [55,7–78,1] dans le groupe TSA seul (48/71). Cette différence, statistiquement significative ($\chi^2 = 23,6$, ddl = 1, $p < 0,001$; test exact de Fisher $p < 0,001$), traduit une pratique clinique systématique en présence de comorbidité épileptique, avec un effet modéré (V de Cramer = 0,4 ; R de Pearson = -0,4, $p < 0,001$). Cela suggère que l'EEG est priorisé lorsqu'une épilepsie est suspectée ou confirmée, contrairement à une approche plus sélective dans les TSA isolés.

Les résultats de l'EEG révèlent une divergence encore plus marquée. Dans le groupe TSA + épilepsie, 100 % [93,8–100] des EEG réalisés (58/58) sont pathologiques, contre seulement 18,8 % [9,1–32,8] dans le groupe TSA seul (9/48), où 81,3 % [67,2–90,9] sont normaux. Cette association est extrêmement robuste ($\chi^2 = 90,63$, ddl = 1, $p < 0,001$; Fisher $p < 0,001$), avec un effet très fort (V de Cramer = 0,9 ; R de Pearson = 0,9, $p < 0,001$; Spearman = 0,9, $p < 0,001$). Ce contraste souligne un lien étroit entre l'épilepsie et les anomalies EEG, tandis qu'une minorité de cas d'autisme isolé présente des anomalies subcliniques, potentiellement méconnues en l'absence d'EEG systématique.

Enfin, le type d'enregistrement EEG (veille vs sommeil) varie significativement entre les groupes. Dans TSA + épilepsie, 100 % [93,8–100] des EEG sont réalisés en sommeil (58/58), contre une répartition équilibrée dans TSA seul : 52,1 % [37,4–66,5] en sommeil (25/48) et 47,9 % [33,5–62,6] en veille (23/48). Cette différence est hautement significative ($\chi^2 = 39,4$, ddl = 1, $p < 0,001$; Fisher $p < 0,001$), avec un effet fort (V de Cramer = 0,6 ; R de Pearson = 0,6, $p < 0,001$; Spearman = 0,6, $p < 0,001$). Cette prédominance du sommeil dans le groupe épileptique reflète probablement des protocoles adaptés pour détecter les crises ou anomalies épileptiformes, plus fréquentes durant cette phase, contrairement à une approche mixte dans TSA seule.

Ces résultats confirment l'utilité cruciale de l'EEG comme outil de diagnostic pour identifier les comorbidités neurologiques et orienter la prise en charge, particulièrement dans

les cas complexes de TSA avec épilepsie. Le **Tableau P59** met en lumière des associations robustes, avec des tailles d'effet variantes de modérées à très fortes ($V = 0,428-0,925$), soutenues par une significativité élevée ($p < 0,001$) et des corrélations marquées ($R = -0,428$ à $0,925$). Ces données positionnent l'EEG comme un instrument discriminant essentiel, avec des implications majeures pour le dépistage précoce et la gestion thérapeutique de la comorbidité TSA-épilepsie. L'analyse souligne l'urgence d'adopter une approche standardisée, privilégiant l'enregistrement en sommeil pour maximiser la détection des anomalies, tout en signalant des zones d'ombre dans les TSA seuls : les 32,4 % sans EEG et les 18,8 % d'EEG pathologiques pourraient indiquer un sous-diagnostic de vulnérabilités neurologiques dans ce groupe.

3. Répartition des IRM selon le Type de Maladie

Tableau P60 : Répartition des IRM selon le Type de Maladie

Type de maladie	IRM réalisée	IRM non réalisée	Total	IRM normale	IRM pathologique
Autisme	39 (54,9%) [42,9% - 66,6%]	32 (45,1%) [33,4% - 57,1%]	71	38 (97,4%) [86,5% - 99,9%]	1 (2,6%) [0,1% - 13,5%]
Autisme et Épilepsie	51 (87,9%) [77,1% - 94,6%]	7 (12,1%) [5,4% - 22,9%]	58	43 (84,3%) [71,4% - 92,8%]	8 (15,7%) [7,2% - 28,6%]
Total	90 (69,8%) [61,1% - 77,6%]	39 (30,2%) [22,4% - 38,9%]	129	81 (90%) [82,4% - 95,1%]	9 (10,0%) [4,9% - 17,6%]

Tests statistiques

Caractéristique	Khi-carré (χ^2)	ddl	p (Khi ²)	p (Fisher)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Réalisation IRM (Oui/Non)	16,6	1	< 0,001	< 0,001	0,3 (modéré)	Significatif
Résultat IRM (Normal/Patho)	4,2	1	0,04	0,03	0,2(faible)	Significatif

Mesures symétriques

Caractéristique	R de Pearson	Erreur asymptotique standard	T approximatif	p (Pearson)	p (spearman)	OR (IC 95 %)	Interprétation
Réalisation IRM (Oui/Non)	-0,3	0,08	-4	< 0,001	< 0,001	5,95 [2,37–14,95]	Association modérée, significative
Résultat IRM (Normal/Patho)	-0,2	0,1	-2, 1	0,04	0,04	7,53 [0,89–63,74]	Association faible, significative

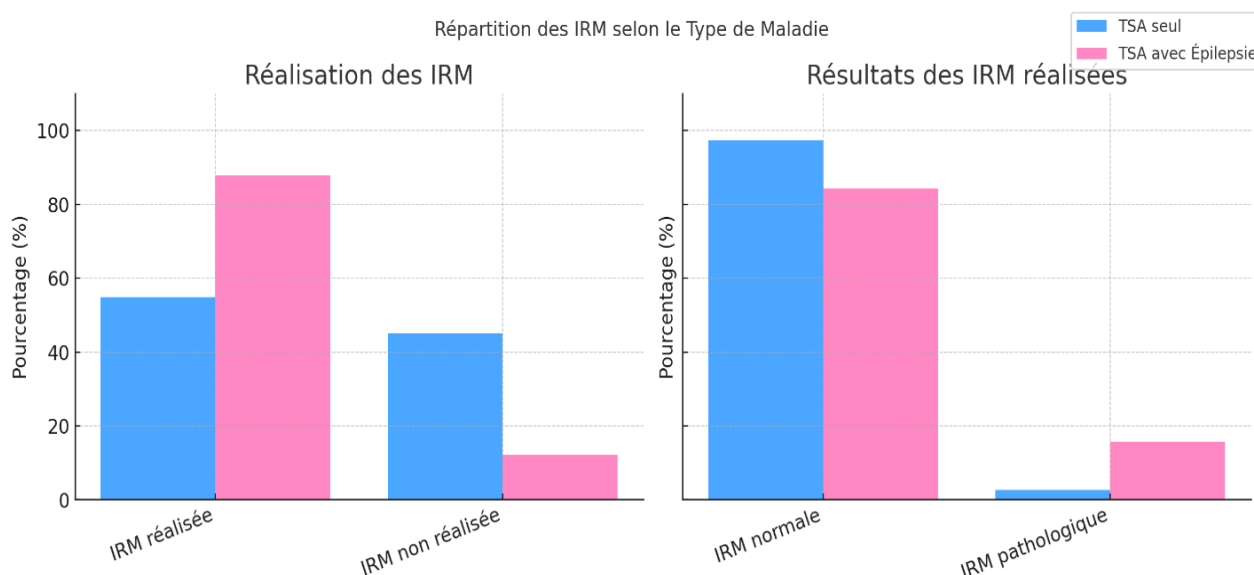


Figure 77. Répartition des IRM selon le Type de Maladie

Interprétation

Le **Tableau P60** révèle une association significative entre le type de maladie et la réalisation d'une IRM ($\chi^2 = 16,6$, ddl = 1, $p < 0,001$; effet modéré, V de Cramer = 0,3), ainsi qu'une association plus ténue avec les résultats de l'IRM ($\chi^2 = 4,2$, ddl = 1, $p = 0,04$; effet faible, V de Cramer = 0,2). Parmi les 129 patients, l'IRM a été réalisée chez 69,8 % [61,1–77,6] (90/129), mais cette proportion diffère nettement entre les groupes : 87,9 % [77,1–94,6] des patients avec autisme et épilepsie (TSA plus épilepsie, 51/58) ont bénéficié d'une IRM, contre seulement 54,9 % [42,9–66,6] dans le groupe autisme seul (TSA, 39/71). Cette différence, confirmée par un odds ratio (OR) de 5,95 [2,3–14,9] et une corrélation négative modérée (R de Pearson = -0,3, $p < 0,001$; Spearman = -0,3, $p < 0,001$), suggère que la présence d'épilepsie influence fortement la décision de réaliser une IRM. Cela reflète probablement une nécessité clinique accrue d'évaluer les anomalies structurales cérébrales potentielles associées aux crises, contrairement à une approche moins systématique dans les TSA isolées.

Concernant les résultats des IRM réalisés (N=90), 15,7 % [7,2–28,6] étaient pathologiques dans le groupe TSA + épilepsie (8/51), contre seulement 2,6 % [0,1–13,5] dans le groupe TSA seul (1/39). Cette différence est statistiquement significative ($p = 0,04$, Fisher $p = 0,03$), avec un effet faible (V de Cramer = 0,2) et un OR de 7,5 [0,89–63,74], indiquant une probabilité plus élevée d'anomalies IRM en cas de comorbidité épileptique. Ces résultats révèlent que les IRM pathologiques, bien que rares, pourraient refléter des lésions ou anomalies structurales sous-jacentes liées à l'épilepsie (ex. sclérose hippocampique, malformations). Cependant, la majorité des IRM reste normales dans les deux groupes (90 % [82,4–95,1] globalement ; 97,4 % [86,5–99,9] pour TSA seul vs 84,3 % [71,4–92,8] pour TSA + épilepsie), ce qui questionne la pertinence systématique de cet examen, notamment dans l'autisme isolé où les anomalies sont exceptionnelles (2,6 %).

Les intervalles de confiance larges, particulièrement pour les IRM pathologiques dans TSA seul ([0,1–13,5]) et TSA + épilepsie ([7,2–28,6]), ainsi que pour l'OR ([0,8–63,7]), invitent à interpréter ces résultats avec prudence. Ces largeurs retiennent la petite taille des sous-échantillons (1 et 8 cas pathologiques) et limitent la précision des estimations, soulignant la nécessité d'études avec des effectifs plus importants pour confirmer ces tendances. Comparé à l'EEG (cf. P59 : V = 0,9, 100 % pathologique dans TSA + épilepsie), l'IRM

apparaît moins discriminante pour cette comorbidité, jouant un rôle complémentaire plutôt que principal dans l'évaluation neurologique.

4. Bilan Métabolique (Aminoacides)

Tableau P61. Bilan Métabolique (Aminoacides)

Type de maladie	Bilan normal	Bilan pathologique	Total
Autisme	66 (93%) [84,2% - 97,6%]	5 (7%) [2,4% - 15,8%]	71
Autisme et Épilepsie	53 (91,4%) [81,1% - 97,0%]	5 (8,6%) [3% - 18,9%]	58
Total	119 (92,2%) [86,1% - 96,2%]	10 (7,8%) [3,8% - 13,9%]	129

Tests statistiques

Caractéristique	Khi-carré (χ^2)	ddl	p (Khi ²)	p (Fisher)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Résultat Bilan (Normal/Patho)	0,1	1	0,7	0,7	0,02 (très faible)	Non significatif

Mesures symétriques

Caractéristique	R de Pearson	Erreur asymptotique standard	T approximatif	p (Pearson)	Lancier	p (Lancier)	OR (IC 95 %)	Interprétation
Résultat Bilan (Normal/Patho)	0,02	0,08	0,3	0,7	0,02	0,7	1,25 [0,34–4,58]	Association très faible, non significative

Répartition du Bilan Métabolique (Aminoacides) selon le Type de Maladie

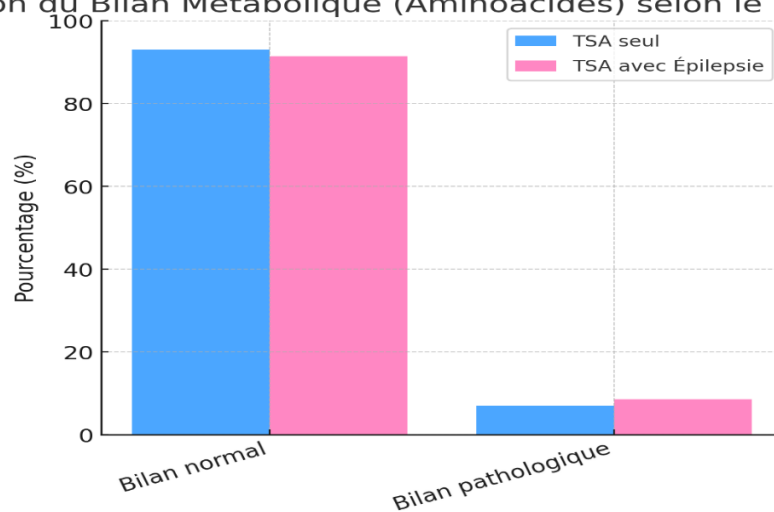


Figure 78. Bilan Métabolique (Aminoacides)

Interprétation

Le **Tableau P61** montre une absence d'association significative entre le type de maladie (TSA seul vs TSA + épilepsie) et les résultats du bilan métabolique des aminoacides ($\chi^2 = 0,1$, $p = 0,7$; effet très faible, $V = 0,02$). Les proportions de bilans normaux (93 % vs 91,4 %) et pathologiques (7 % vs 8,6 %) sont quasi identiques, avec un OR de 1,25 [0,3–4,5] non significatif, indiquant que la présence d'épilepsie n'a pas d'impact détectable sur ce bilan dans cette population. Ces résultats, robustes mais non significatifs ($p > 0,05$), indiquent que le bilan métabolique des aminoacides n'est pas un marqueur discriminant pour la comorbidité TSA-épilepsie dans cet échantillon.

5. Bilan Génétique**Tableau P62 : Bilan Génétique**

Type de maladie	Bilan réalisé	Bilan non réalisé	Total
Autisme	3 (4,2%) [0,9% - 11,8%]	68 (95,8%) [88,2% - 99,1%]	71
Autisme et Épilepsie	3 (5,2%) [1,1% - 14,3%]	55 (94,8%) [85,7% - 98,9%]	58
Total	6 (4,7%) [1,7% - 9,8%]	123 (95,3%) [90,2% - 98,3%]	129

Tests statistiques

Caractéristique	Khi-carré (χ^2)	ddl	p (Khi ²)	p (Fisher)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Réalisation Bilan (Oui/Non)	0,07	1	0,7	1 000	0,02 (très faible)	Non significatif

Mesure symétrique

Caractéristique	R de Pearson	Erreur asymptotique standard	T approximatif	p (Pearson)	Lancier	p (Lancier)	OR (IC 95 %)	Interprétation
Réalisation Bilan (Oui/Non)	-0,02	0,08	-0,256	0,7	-0,02	0,7	1,2 [0,2 – 6,3]	Association très faible, non significative

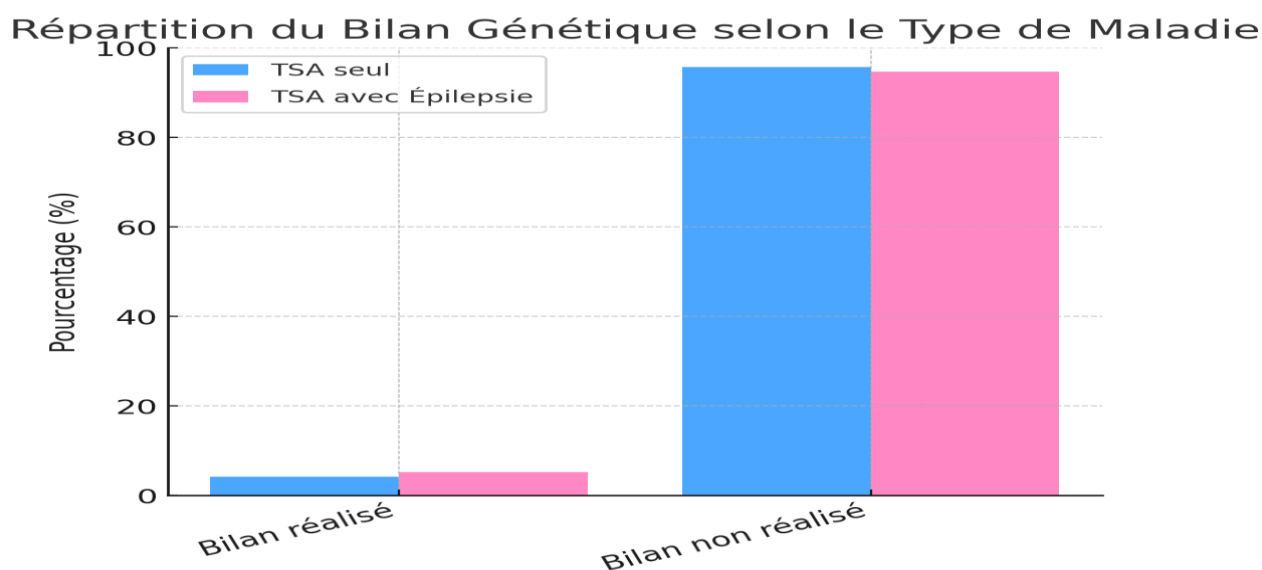


Figure 79. Bilan Génétique

Interprétation

Le **Tableau P62** montre une absence d'association significative entre le type de maladie (TSA seul et TSA + épilepsie) et la réalisation d'un bilan génétique ($\chi^2 = 0,07$, $p = 0,7$; effet très faible, $V = 0,02$). Avec seulement 4,7 % [1,7–9,8] de bilans réalisés globalement (3/71 pour TSA seul et 3/58 pour TSA plus épilepsie), les proportions sont quasi identiques (4,2 % [0,9–11,8] vs 5,2 % [1,1–14,3]), et l'OR de 1,24 [0,2–6,3] reste non significatif. Ces résultats, robustes mais non significatifs ($p > 0,05$), indiquent que la présence d'épilepsie n'a pas d'impact détectable sur la décision de réaliser un bilan génétique dans cette population. Cela peut refléter une utilisation limitée ou sélective de cet examen, affectant la comorbidité épileptique.

6. Association entre le type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie) et Prise de médicaments psychotropes

Tableau P63 : Association entre le type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie) et Prise de médicaments psychotropes

Type de maladie	Prise de médicaments psychotropes	Effectif	% dans la ligne	Total
Autisme seul	Oui	3	4,2% [0,9% - 11,8%]	71
	Non	68	95,8% [88,2% - 99,1%]	
Autisme et Épilepsie	Oui	4	6,9% [1,9% - 16,7%]	58
	Non	54	93,1% [83,3% - 98,1%]	
Total général	Oui	7	5,4% [2,2% - 10,9%]	129
	Non	122	94,6% [89,1% - 97,8%]	

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	valeur p (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	0,4	1	0,5	0,05(effet très faible)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	0,4	1	0,5	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,7	-	Non significatif
N d'observations valides	129	-	-	-	-

0 cellules (0,0 %) avec un effectif théorique < 5 (minimum = 3,15), Khi² valide

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	valeur p	OR (IC 95 %) (Clopper-Pearson)	Interprétation
R de Pearson	-0,05	0,50	-	Aucune corrélation linéaire
Corrélation de Spearman	-0,05	0,50	-	Aucune association ordinale
OR OU (Oui /Non)	1,6	0,5	[0,3–7,8]	Risque non significatif

Association entre Type de Maladie et Prise de Médicaments Psychotropes

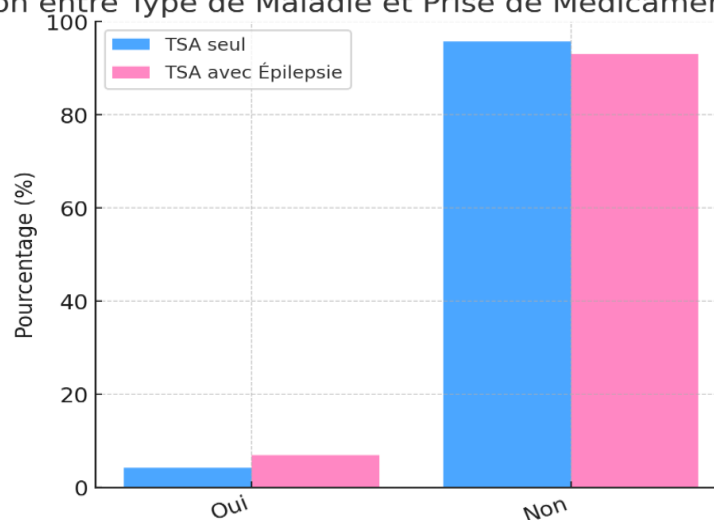


Figure 80. Association entre le type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie) et Prise de médicaments psychotropes

Interprétation :

Le **Tableau P63** montre une absence d'association significative entre le type de maladie (TSA seul et TSA avec épilepsie) et la prise de médicaments psychotropes ($\chi^2 = 0,4$, $p = 0,5$; $V = 0,05$, effet très faible). Les proportions sont similaires (4,2 % [0,9–11,8] et 6,9 % [1,9–16,7]), et l'OR de 1,6 [0,3–7,8] n'est pas significatif, confirmant que l'épilepsie n'influence pas cette prescription dans cet échantillon.

7. Association entre la Prise de Psychotropes et les Comorbidités Psychiatriques chez les Patients TSA (N = 129)

Tableau P64 : Association entre la Prise de Psychotropes et les Comorbidités Psychiatriques chez les Patients TSA (N = 129)

Prise de Psychotropes	Comorbidité psychiatrique	Présent	Absent	Total
Avec Psychotropes (n=7)	Anxiété	5	2	7
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	71,4 % [29–96,3]	28,6 % [3,7–71,0]	100 %
	Dysrégulation émotionnelle	6	1	7
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	85,7 % [42,1–99,6]	14,3 % [0,4–57,9]	100 %
	Troubles du Sommeil	4	3	7
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	57,1 % [18,4–90,1]	42,9 % [9,9–81,6]	100 %
	Troubles du comportement	4	3	7
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	57,1 % [18,4–90,1]	42,9 % [9,9–81,6]	100%
Sans psychotropes (n=122)	Anxiété	30	92	122
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	24,6 % [17,2–33,3]	75,4 % [66,7–82,8]	100 %
	Dysrégulation émotionnelle	35	87	122
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	28,7 % [20,8–37,7]	71,3 % [62,4–79,2]	100 %
	Troubles du Sommeil	25	97	122
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	20,5 % [13,7–28,7]	79,5 % [71,3–86,3]	100 %
	Troubles du comportement	63	59	122
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	51,6 % [42,4–60,8]	48,4 % [39,2–57,6]	100 %
Total général (N=129)	Anxiété	35	94	129
	%	27,1 %	72,9 %	100 %
	Dysrégulation émotionnelle	41	88	129
	%	31,8 %	68,2 %	100 %
	Troubles du Sommeil	29	100	129
	%	22,5 %	77,5 %	100 %
	Troubles du comportement	67	62	129
	%	51,9 %	48,1 %	100 %

Tests statistiques

Comorbidité psychiatrique	Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	valeur p (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Anxiété	Khi-carré de Pearson	5, 6	1	0,01	0,209 (effet faible)	Significatif
	Rapport de vraisemblance	4, 9	1	0,02	-	Significatif
	Test exact de Fisher	-	-	0,03	-	Significatif
Dysrégulation émotionnelle	Khi-carré de Pearson	7, 9	1	0,005	0,2 (effet faible)	Significatif
	Rapport de vraisemblance	6, 5	1	0,01	-	Significatif
	Test exact de Fisher	-	-	0,008	-	Significatif
Troubles du Sommeil	Khi-carré de Pearson	4, 5	1	0,03	0,1 (effet faible)	Significatif
	Rapport de vraisemblance	3, 9	1	0,04	-	Significatif
	Test exact de Fisher	-	-	0,06	-	Non significatif (Fisher)
Troubles du comportement	Khi-carré de Pearson	0,09	1	0,7	0,02 (effet très faible)	Non significatif
	Rapport de vraisemblance	0,098	1	0,7	-	Non significatif
	Test exact de Fisher	-	-	1	-	Non significatif
N d'observations valides	129	-	-	-	-	

4 cellules (25 %) ont une effectif théorique < 5 (minimum : 1,5–3,6).

Mesures symétriques

Comorbidité psychiatrique	Mesure	Valeur	valeur p	OR (IC 95 %) (Avec vs Sans Psychotropes)	Interprétation
Anxiété	R de Pearson	0,2	0,01	-	Corrélation faible
	Corrélation de Spearman	0,2	0,01	-	Association faible
	OU (Présente vs Absente)	7,6	0,01	[1,4–41,7]	Risque significatif
Dysrégulation émotionnelle	R de Pearson	0,2	0,005	-	Corrélation faible
	Corrélation de Spearman	0,2	0,005	-	Association faible
	OU (Présente vs Absente)	14,9	0,005	[1,7–130,2]	Risque significatif
Troubles du Sommeil	R de Pearson	0,1	0,03	-	Corrélation faible
	Corrélation de Spearman	0,1	0,03	-	Association faible
	OU (Présente vs Absente)	5,18	0,03	[1–24,6]	Risque significatif
Troubles du comportement	R de Pearson	0,028	0,7	-	Aucune corrélation
	Corrélation de Spearman	0,028	0,7	-	Aucune association
	OU (Présente vs Absente)	1,25	0,7	[0,2–5,8]	Risque non significatif

Association entre la Prise de Psychotropes et les Comorbidités Psychiatriques chez les Patients TSA

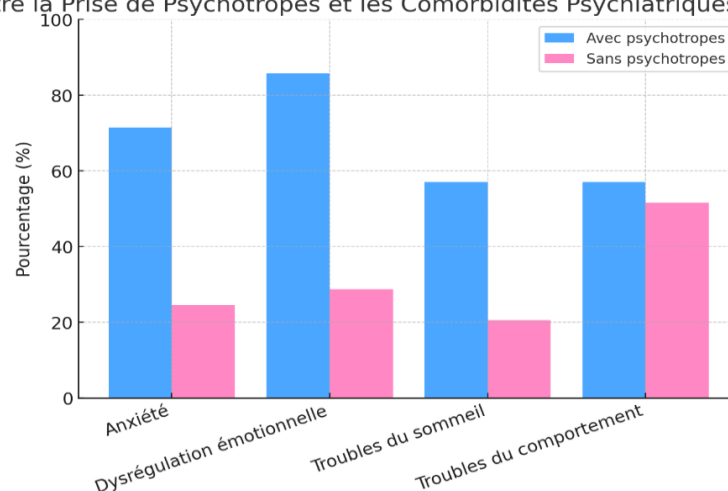


Figure 81. Association entre la Prise de Psychotropes et les Comorbidités Psychiatriques chez les Patients TSA (N = 129)

Interprétation

Les résultats du **Tableau P64** mettent en évidence des associations contrastées entre la prise de médicaments psychotropes et les comorbidités psychiatriques chez 129 patients atteints de Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA), dont 7 sous psychotropes et 122 sans. Les patients sous psychotropes présentent une prévalence significativement plus élevée d'anxiété (71,4 % [29–96,3] vs 24,6 % [17,2–33,3]) et de dysrégulation émotionnelle (85,7 % [42,1–99,6] vs 28,7 % [20,8–37,7]), avec des odds ratios respectifs de 7,67. [1,41–41,71] ($p = 0,018$) et 14,91 [1,7–130,2] ($p = 0,005$), indiquant des risques augmentés significativement de prescription en présence de ces comorbidités. Les troubles du sommeil montrent également une association significative, quoique plus faible, avec 57,1 % [18,4–90,1] chez les patients sous psychotropes contre 20,5 % [13,7–28,7] sans (OR = 5,1 [1,09–24,61], $p = 0,03$). En revanche, les troubles du comportement ne présentent aucune association notable (57,1 % [18,4–90,1] contre 51,6 % [42,4–60,8], OR = 1,25 [0,2–5,8], $p = 0,7$).

Les tests statistiques confirment ces observations. L'anxiété ($\chi^2 = 5,6$, $p = 0,01$; Fisher $p = 0,03$) et la dysrégulation émotionnelle ($\chi^2 = 7,9$, $p = 0,005$; Fisher $p = 0,008$) montrent des effets faibles mais significatifs (V de Cramer = 0,2 et 0,2), tandis que les troubles du sommeil le limite de significativité ($\chi^2 = 4,5$, $p = 0,03$; Fisher $p = 0,06$, V = 0,1). Les troubles du comportement n'ont aucun effet détectable ($\chi^2 = 0,09$, $p = 0,7$; V = 0,02). Les corrélations de Pearson et Spearman (0,2 pour l'anxiété, 0,2 pour la dysrégulation, 0,1 pour les troubles du sommeil, 0,02 pour les troubles du comportement) corroborent ces résultats, mettent en évidence des associations faibles mais significatives pour les trois premières comorbidités et une absence d'association pour la dernière. Cependant, la prudence est de mise en raison de la petite taille de l'échantillon sous psychotropes ($n=7$), qui se traduit par des intervalles de confiance larges et des effectifs théoriques faibles (minimum : 1,5–3,6), affectant la robustesse du Khi².

Ces résultats révèlent que les psychotropes sont principalement utilisés pour gérer l'anxiété, la dysrégulation émotionnelle et, dans une moindre mesure, les troubles du sommeil chez les patients TSA, avec des effets cliniquement pertinents malgré leur faible taille statistique. L'absence d'association avec les troubles du comportement indique que d'autres facteurs pourraient influencer leur prise en charge.

8. Association entre le type de maladie, la prise de psychotropes et le type de psychotrope prescrit

Tableau P65 : Association entre le type de maladie, la prise de psychotropes et le type de psychotrope prescrit

Tableau 1 : Répartition des psychotropes par type de maladie

Type de maladie	Prise de Psychotropes	Efficace	% dans la ligne [IC 95 %, Clopper-Pearson]	Total
Autisme seul (n=71)	Oui	3	4,2 % [0,9–11,8]	71
	Non	68	95,8 % [88,2–99,1]	
Autisme + Épilepsie (n=58)	Oui	4	6,9 % [1,9–16,7]	58
	Non	54	93,1 % [83,3–98,1]	
Total général (N=129)	Oui	7	5,4 % [2,2–10,9]	129
	Non	122	94,6 % [89,1–97,8]	

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	valeur p (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	0,4	1	0,5	0,05 (effet très faible)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	0,4	1	0,5	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,7	-	Non significatif
N d'observations valides	129	-	-	-	-

0 cellules (0 %) avec une effectif théorique inférieur à 5 (minimum = 3,1), Khi² valide

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	valeur p	OR (IC 95 %) (TSA + Épi vs TSA)**	Interprétation
R de Pearson	-0,05	0,5	-	Aucune corrélation linéaire
Corrélation de Spearman	-0,05	0,5	-	Aucune association ordinale
OU (Oui vs Non)	1,6	0,5	[0,3–7,8]	Risque non significatif

Tableau P65Bis. Type de psychotrope prescrit parmi les patients sous psychotropes

Type de maladie	Neuroleptiques Classiques	Neuroleptiques Atypiques	Antidépresseurs	Sous-total
Autisme seul	0 (0%) [0% - 70,9%]	2 (66,7%) [9,8% - 99,1%]	1 (33,3%) [0,9% - 90,2%]	3
Autisme et Épilepsie	2 (50%) [6,8% - 93,2%]	2 (50%) [6,8% - 93,2%]	0 (0%) [0% - 60,2%]	4
Total	2 (28,6%) [3,7% - 71,0%]	4 (57,1%) [18,4% - 89,3%]	1 (14,3%) [0,4% - 57,9%]	7

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	valeur p (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	2, 3	2	0,3	0,5(effet modéré)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	3, 1	2	0,2	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,4	-	Non significatif
N d'observations valides	7	-	-	-	-

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Valeur p	OR (IC 95%) (TSA + Épi vs TSA)	Interprétation
R de Pearson	Non calculable	Non calculable	-	Non calculable (échantillon trop petit)
Corrélation de Spearman	Non calculable	Non calculable	-	Non calculable (échantillon trop petit)
OR (Neuro. Classiques vs Autres)	Non calculable	Non calculable	Non calculable	Non calculable (zéros dans TSA seul)
OR (Neuro. Atypiques vs Autres)	0,5	0,7	[0,02–11,79]	Risque non significatif
OR (Antidépresseurs vs Autres)	Non calculable	Non calculable	Non calculable	Non calculable (zéros dans TSA + Épilepsie)

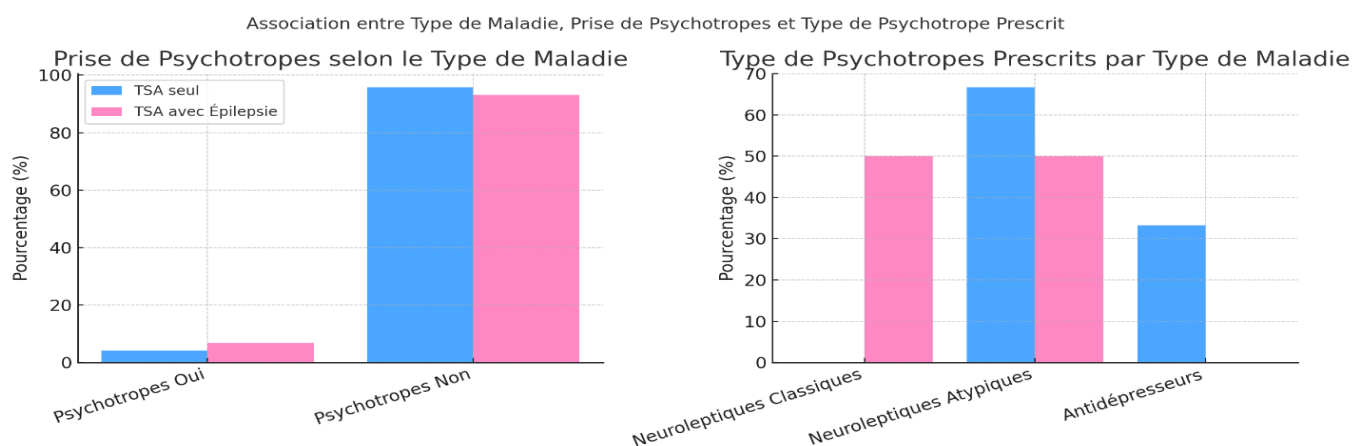


Figure 82. Association entre le type de maladie, la prise de psychotropes et le type de psychotrope prescrit

Interprétation

L'analyse des tableaux P65 révèle une **faible prescription des psychotropes** chez 129 patients TSA (5,4 % [2,2–10,9]), avec 4,2 % [0,9–11,8] des 71 patients TSA seuls et 6,9 % [1,9–16,7] des 58 patients TSA + épilepsie, sans association significative entre le type de maladie et leur prise ($\chi^2 = 0,4$, $p = 0,5$; Fisher $p = 0,7$; $V = 0,05$, effet très faible ; OR = 1,6 [0,3–7,8], $p = 0,5$; $R = -0,05$, $p = 0,5$), indiquant que l'épilepsie n'influence pas notablement cette décision. Parmi les 7 patients sous psychotropes, les TSA privilégient uniquement les neuroleptiques atypiques (66,7 % [9,8–99,1]) et les antidépresseurs (33,3 % [0,9–90,2]), tandis que les TSA + épilepsie montrent une répartition équilibrée entre neuroleptiques classiques et atypiques (50 % [6,8–93,2] chacun), sans différence significative dans les types prescrits ($\chi^2 = 2,3$, $p = 0,3$; Fisher $p = 0,4$; $V = 0,5$, effet modéré) ni odds ratios concluants (ex. Neuroleptiques Atypiques : OR = 0,5 [0,0–11,7], $p = 0,7$), les petits effectifs ($n=7$) et IC larges limitant les conclusions. Une étude avec un échantillon plus large est nécessaire pour confirmer ces tendances distinctes mais non significatives.

9. Association entre la prise de psychotropes et la sévérité des TSA

Tableau P66 : Association entre la prise de psychotropes et la sévérité des TSA

Sévérité TSA	Prise de Psychotropes	Efficace	% dans la ligne [IC 95 %, Clopper-Pearson]	Total
Léger (n=18)	Oui	1	5,6 % [0,1–27,3]	18
	Non	17	94,4 % [72,7–99,9]	
Moyen (n=28)	Oui	3	10,7 % [2,3–28,2]	28
	Non	25	89,3 % [71,8–97,7]	
Sévère (n=83)	Oui	3	3,6 % [0,8–10,2]	83
	Non	80	96,4 % [89,8–99,2]	
Total général (N=129)	Oui	7	5,4 % [2,2–10,9]	129
	Non	122	94,6 % [89,1–97,8]	

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	valeur p (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	2,08	2	0,3	0,1 (effet faible)	Non significatif
Rapport de vraisemblance	1,794	2	0,4	-	Non significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,2	-	Non significatif
N d'observations valides	129	-	-	-	-

2 cellules (33,3 %) ont une effectif théorique < 5 (minimum = 0,98), test de Fisher priorisé.

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	valeur p	OU (IC 95 %) (vs Léger)**	Interprétation
R de Pearson	-0,1	0,3	-	Aucune corrélation linéaire
Corrélation de Spearman	-0,1	0,2	-	Aucune association ordinale
OU (Moyen vs Léger)	2	0,4	[0,1–21,6]	Risque non significatif
OU (Sévère contre Léger)	0,6	0,7	[0,06–6,6]	Risque non significatif

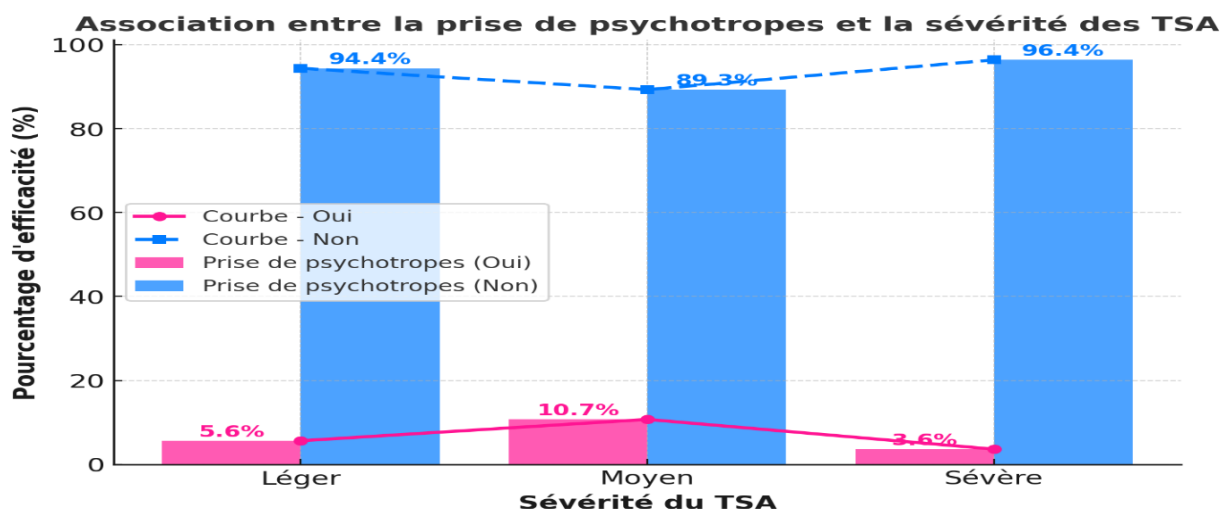


Figure 83. Association entre la prise de psychotropes et la sévérité des TSA

Interprétation

Les résultats explorent l'association entre la prise de psychotropes et la sévérité des troubles du spectre autistique (TSA). Sur les 129 patients, Le **Tableau P66 corrigé** montre une absence d'association significative entre la prise de psychotropes et la sévérité des TSA chez 129 patients ($\chi^2 = 2,083$, $p = 0,353$; Fisher $p = 0,257$; $V = 0,127$, effet faible). Parmi les 18 patients au TSA léger, 5,6 % [0,1–27,3] reçoivent des psychotropes, contre 10,7 % [2,3–28,2] des 28 au TSA moyen et 3,6 % [0,8–10,2] des 83 au TSA sévère, pour un total de 5,4 % [2,2–10,9]. Les odds ratios (Moyen vs Léger : OR = 2 [0,1–21,6], $p = 0,4$; sévère et léger : OR = 0,6 [0,06–6,6], $p = 0,7$) et corrélations (R de Pearson = -0,1, $p = 0,3$; spearman = -0,1, $p = 0,2$) confirmant l'absence de lien notable. Ces résultats, bien que la prudence soit requise en raison d'effectifs théoriques faibles (minimum = 0,9). Ces résultats signifient que la prescription des psychotropes dans les TSA n'est pas modulée par le niveau de sévérité des symptômes autistiques mais par d'autres facteurs déterminant (ex. comorbidité psychiatriques).

10.Association entre la Prise de Psychotropes et les Comorbidités Psychiatriques

Tableau P67 : Association entre la Prise de Psychotropes et les Comorbidités Psychiatriques

Comorbidité psychiatrique	Avec Psychotropes (n=7)	Sans psychotropes (n=122)	Total (N=129)
Anxiété	5 (71,4 %) [29,-96,3]	30 (24,6 %) [17,2–33,3]	35 (27,1 %)
Dysrégulation émotionnelle	6 (85,7 %) [42,1–99,6]	35 (28,7 %) [20,8–37,7]	41 (31,8 %)
Troubles du Sommeil	4 (57,1 %) [18,4–90,1]	25 (20,5 %) [13,7–28,7]	29 (22,5 %)
Troubles du comportement	4 (57,1 %) [18,4–90,1]	63 (51,6 %) [42,4–60,8]	67 (51,9 %)

Tests statistiques

Comorbidité psychiatrique	Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	valeur p (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Anxiété	Khi-carré de Pearson	5, 6	1	0,01	0,2(effet faible)	Significatif
	Rapport de vraisemblance	4, 9	1	0,02	-	Significatif
	Test exact de Fisher	-	-	0,03	-	Significatif
Dysrégulation émotionnelle	Khi-carré de Pearson	7, 9	1	0,005	0,2 (effet faible)	Significatif
	Rapport de vraisemblance	6, 5	1	0,01	-	Significatif
	Test exact de Fisher	-	-	0,008	-	Significatif
Troubles du Sommeil	Khi-carré de Pearson	4, 5	1	0,03	0,1(effet faible)	Significatif
	Rapport de vraisemblance	3, 9	1	0,04	-	Significatif
	Test exact de Fisher	-	-	0,06	-	Non significatif (Fisher)
Troubles du comportement	Khi-carré de Pearson	0,09	1	0,7	0,02(effet très faible)	Non significatif
	Rapport de vraisemblance	0,09	1	0,7	-	Non significatif
	Test exact de Fisher	-	-	1	-	Non significatif

4 cellules (25 %) ont une effectif théorique < 5 (minimum : 1,5–3,6), test de Fisher priorisé.

Mesures symétriques

Comorbidité psychiatrique	Mesure	Valeur	valeur p	OR (IC 95 %) (Avec vs Sans Psychotropes)	Interprétation
Anxiété	R de Pearson	0,2	0,01	-	Corrélation faible
	Corrélation de Spearman	0,2	0,01	-	Association faible
	OU (Présente vs Absente)	7,6	0,01	[1,4–41,7]	Risque significatif
Dysrégulation émotionnelle	R de Pearson	0,2	0,005	-	Corrélation faible
	Corrélation de Spearman	0,2	0,005	-	Association faible
	OU (Présente vs Absente)	14,9	0,005	[1,7–130,2]	Risque significatif
Troubles du Sommeil	R de Pearson	0,18	0,03	-	Corrélation faible
	Corrélation de Spearman	0,1	0,03	-	Association faible
	OU (Présente vs Absente)	5,1	0,03	[1–24,6]	Risque significatif
Troubles du comportement	R de Pearson	0,02	0,7	-	Aucune corrélation
	Corrélation de Spearman	0,02	0,7	-	Aucune association
	OU (Présente vs Absente)	1,2	0,7	[0,2–5,8]	Risque non significatif

Association entre la Prise de Psychotropes et les Comorbidités Psychiatriques

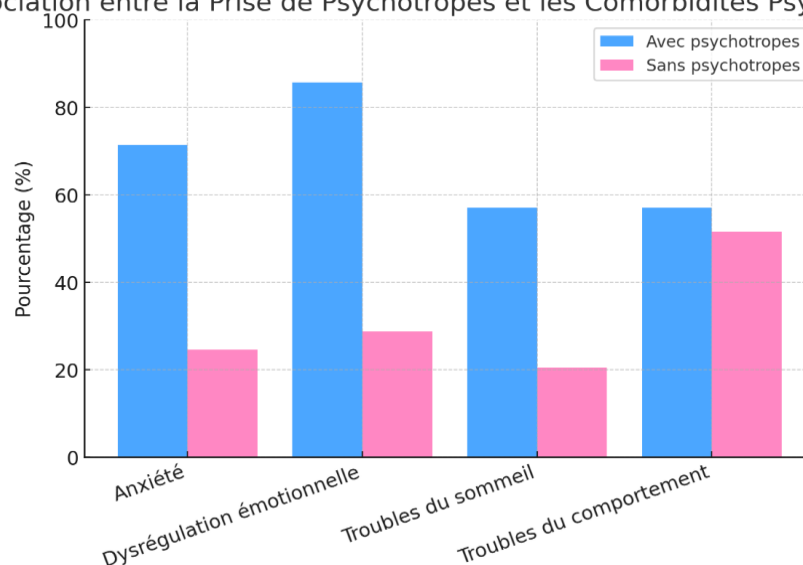


Figure 84. Association entre la Prise de Psychotropes et les Comorbidités Psychiatriques

Interprétation

L'analyse du **Tableau P67** révèle des associations significatives entre la prise de psychotropes et certaines comorbidités psychiatriques chez 129 enfants atteints de Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA), avec des différences marquées selon les conditions étudiées. Pour l'anxiété, 71,4 % [29–96,3] des 7 enfants sous psychotropes sont affectés, contre 24,6 % [17,2–33,3] des 122 sans psychotropes, avec un odds ratio de 7,6 [1,4–41,7] ($p = 0,01$, Fisher $p = 0,03$), indiquant un risque significativement plus élevé, soutenu par une corrélation faible mais significatif (R de Pearson = 0,2, $p = 0,01$). La dysrégulation émotionnelle montre une association encore plus forte, avec une prévalence de 85,7 % [42,1–99,6] sous psychotropes contre 28,7 % [20,8–37,7] sans, et un OR de 14,9 [1,71–130,20] ($p = 0,005$, Fisher $p = 0,008$), corroboré par une corrélation faible ($R = 0,2$, $p = 0,005$), suggérant un lien robuste entre ce traitement et les difficultés émotionnelles. Les troubles du sommeil sont également associés significativement à la prise de psychotropes, avec 57,1 % [18,4–90,1] contre 20,5 % [13,7–28,7] (OR = 5,18 [1–24,6], $p = 0,03$; $R = 0,1$, $p = 0,03$), bien que le test de Fisher soit limite ($p = 0,06$). En revanche, les troubles du comportement, présents chez 57,1 % [18,4–90,1] sous psychotropes et 51,6 % [42,4–60,8] sans, ne montrent aucune association (OR = 1,25 [0,27–5,81], $p = 0,7$; $R = 0,02$, $p = 0,7$; Fisher $p = 1$). Les tests statistiques ($\chi^2 = 5,6$ à $7,9$, $p < 0,05$ pour anxiété, dysrégulation et sommeil ; $\chi^2 = 0,09$, $p = 0,7$ pour troubles du comportement) et les effets faibles (V de Cramer = 0,187–0,249) confirment ces résultats, bien que la validité du Khi^2 soit limitée par des effectifs théoriques faibles (minimum 1,5–3,6). La petite taille de l'échantillon sous psychotropes ($n=7$) génère des intervalles de confiance larges, reflétant une incertitude sur l'ampleur exacte des effets, et un biais de prescription pourrait influencer ces associations, les psychotropes étant réellement réservés aux cas complexes. Ces données indiquent que les psychotropes ciblent principalement l'anxiété, la dysrégulation émotionnelle et, dans une moindre mesure, les troubles du sommeil chez les enfants TSA, mais pas les troubles du comportement.

11. Caractéristiques des traitements antiépileptiques selon l'âge

**Tableau P68 : Caractéristiques des traitements selon l'âge
(N=58 patients TSA + épilepsie)**

Catégorie d'âge	Sous AED	Nombre d'AED	Régime Cétogène	Total
2 à 5 ans (n=31)	Oui	27	16	31
	% (IC 95 %)	87,1 % [70,2–96,4]	51,6 % [33,–69,8]	
	Non	4	15	
	% (IC 95 %)	12,9 % [3,6–29,8]	48,4 % [30,2–67]	
	1 DEA	19	-	
	% (IC 95 %)	61,3 % [42,2–78,2]	-	
	2 DEA	9	-	
	% (IC 95 %)	29 % [14,2–48]	-	
	> 2 DEA	2	-	
	% (IC 95 %)	6,5 % [0,8–21,4]	-	
6-12 ans (n=24)	Oui	24	9	24
	% (IC 95 %)	100,0 % [85,8–100]	37,5 % [18,8–59,4]	
	Non	0	15	
	% (IC 95 %)	0% [0–14,2]	62,5 % [40,6–81,2]	
	1 DEA	21	-	
	% (IC 95 %)	87,5 % [67,6–97,3]	-	
	2 DEA	1	-	
	% (IC 95 %)	4,2 % [0,1–21,1]	-	
	> 2 DEA	2	-	
	% (IC 95 %)	8,3 % [1–27]	-	
13-17 ans (n=3)	Oui	3	2	3
	% (IC 95 %)	100 % [29,2–100]	66,7 % [9,4–99,2]	
	Non	0	1	
	% (IC 95 %)	0 % [0–70,8]	33,3 % [0,8–90,6]	
	1 DEA	3	-	
	% (IC 95 %)	100 % [29,2–100]	-	
	2 DEA	0	-	
	% (IC 95 %)	0% [0,0–70,8]	-	
	> 2 DEA	0	-	
	% (IC 95 %)	0% [0–70,8]	-	
Total général (N=58)	Oui	54	27	58
	% (IC 95 %)	93,1 % [83,3–98,1]	46,6 % [33,3–60,1]	
	Non	4	31	
	% (IC 95 %)	6,9 % [1,9–16,7]	53,4 % [39,9–66,7]	
	1 DEA	43	-	
	% (IC 95 %)	74,1 % [61,0–84,7]	-	
	2 DEA	10	-	
	% (IC 95 %)	17,2 % [8,5–29,9]	-	
	> 2 DEA	4	-	
	% (IC 95 %)	6,9 % [1,9–16,7]	-	

Tests Statistiques

Caractéristique	Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	valeur p (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Utilisation d'AED	Khi-carré de Pearson	4,02	2	0,1	0,2 (effet faible)	Non significatif
	Rapport de vraisemblance	5,4	2	0,06	-	Non significatif
	Test exact de Fisher	-	-	0,1	-	Non significatif
Nombre d'AED (1, 2, >2)	Khi-carré de Pearson	6,9	4	0,1	0,3 (effet modéré)	Non significatif
	Rapport de vraisemblance	7,6	4	0,1	-	Non significatif
	Test exact de Fisher	-	-	0,1	-	Non significatif
Régime Cétogène	Khi-carré de Pearson	1,5	2	0,4	0,1 (effet faible)	Non significatif
	Rapport de vraisemblance	1,5	2	0,4	-	Non significatif
	Test exact de Fisher	-	-	0,4	-	Non significatif

AED : 2 cellules (33,3 %) ont une effectif théorique < 5 (minimum = 0,21) ; Nombre d'AED : 5 cellules (55,6 %) < 5 (minimum = 0,1) ; Régime : 1 cellule (16,7 %) < 5 (minimum = 1,5). Khi² valide avec prudence pour AED et Régime, non valide pour Nombre d'AED, Fisher préféré.

Mesures symétriques

Caractéristique	Mesure	Valeur	valeur p	OU (IC 95 %) (vs 2-5 ans)**	Interprétation
Utilisation d'AED	R de Pearson	-0,2	0,1	-	Aucune corrélation linéaire
	Corrélation de Spearman	-0,2	0,05	-	Tendance non significative
	OU (6-12 contre 2-5)	NC	NC	[0,28-NC]	Non calculable (zéro dans 6-12)
	OU (13-17 contre 2-5)	NC	NC	[0,03-NC]	Non calculable (zéro dans 13-17)
Nombre d'AED	R de Pearson	-0,2	0,1	-	Aucune corrélation linéaire
	Corrélation de Spearman	-0,2	0,02	-	Corrélation faible, significative
Régime Cétogène	R de Pearson	0,1	0,4	-	Aucune corrélation linéaire
	Corrélation de Spearman	0,1	0,3	-	Aucune association ordinale
	OU (6-12 contre 2-5)	0,5	0,2	[0,1-1,6]	Risque non significatif
	OU (13-17 contre 2-5)	1,8	0,6	[0,1-23,1]	Risque non significatif

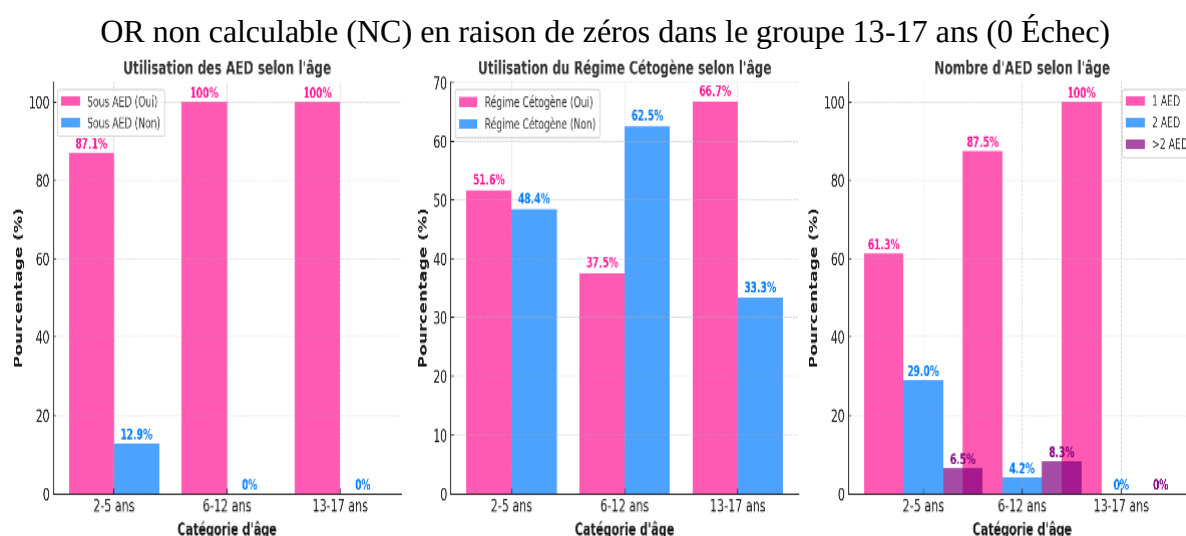


Figure 85. Caractéristiques des traitements antiépileptiques selon l'âge
Interprétation

L'analyse des résultats montre qu'il n'existe pas de différences statistiquement significatives entre les groupes d'âge (2-5 ans, 6-12 ans, 13-17 ans) pour les caractéristiques des traitements antiépileptiques chez 58 patients atteints de Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) associé à l'épilepsie. Pour l'utilisation des anticonvulsivants (AED), 87,1 % [70,2–96,4] des 31 enfants de 2-5 ans, 100 % [85,8–100,0] des 24 de 6-12 ans, et 100% [29,2–100,0] des 3 de 13-17 ans en reçu, sans différence notable ($\chi^2 = 4,02$, $p = 0,134$; Fisher $p = 0,15$; V de Cramer = 0,2, effet faible). Concernant le nombre d'AED prescrits, 74,1 % [61,0–84,7] des patients recevant 1 AED (61,3 % [42,2–78,2] à 2-5 ans, 87,5 % [67,6–97,3] à 6-12 ans, 100 % [29,2–100,0] à 13-17 ans), 17,2 % [8,5–29,9] reçoivent 2 AED, et 6,9 % [1,9–16,7] plus de 2 AED, sans variation significative entre groupes ($\chi^2 = 6,9$, $p = 0,1$; Fisher $p = 0,1$; V = 0,3, effet modéré). L'utilisation du régime cétogène, adoptée par 46,6 % [33,3–60,1] des patients (51,6 % [33–69,8] à 2-5 ans, 37,5 % [18,8–59,4] à 6-12 ans, 66,7 % [9,4–99,2] à 13-17 ans), ne diffère pas non plus significativement ($\chi^2 = 1,5$, $p = 0,4$; Fisher $p = 0,4$; V = 0,1, effet faible).

Ces résultats révèlent que, dans cette population, les pratiques thérapeutiques pour les AED et le régime cétogène ne varient pas de manière notable selon l'âge. Cependant, une corrélation faible mais significative (Spearman $\rho = -0,2$, $p = 0,02$) indique une tendance à un nombre légèrement supérieur d'AED chez les patients plus jeunes, avec une prédominance de la monothérapie (1 AED) croissante avec l'âge (61,3 % à 2-5 ans vs 100 % à 13-17 ans).

Cette observation pourrait refléter une approche plus agressive chez les jeunes enfants, liée à une sévérité accumulée des crises ou à une moindre réponse à la monothérapie, bien que les tests globaux ne confirment pas de différence significative. Les odds ratios pour l'utilisation d'AED sont non calculables (zéros dans les groupes 6-12 et 13-17 ans), et pour le régime cétogène (ex. 6-12 et 2-5 : OR = 0,5 [0,1–1,6], $p = 0,2$), ils restent non significatifs.

12. Efficacité du traitement antiépileptique par âge

Tableau P69 : Efficacité du traitement antiépileptique par âge

Tranche d'Âge	Contrôle des crises	Échec (épilepsie non équilibrée)	Total
2 à 5 ans (n=31)	Oui	9	31
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	29, % [14,2–48,0]	
	Non	22	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	71, % [52–85,8]	
6-12 ans (n=24)	Oui	12	24
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	50 % [29,1–70,9]	
	Non	12	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	50% [29,1–70,9]	
13-17 ans (n=3)	Oui	3	3
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	100 % [29,2–100]	
	Non	0	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	0 % [0–70,8]	
Total général (N=58)	Oui	24	58
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	41,4 % [28,6–55,1]	
	Non	34	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	58,6 % [44,9–71,4]	

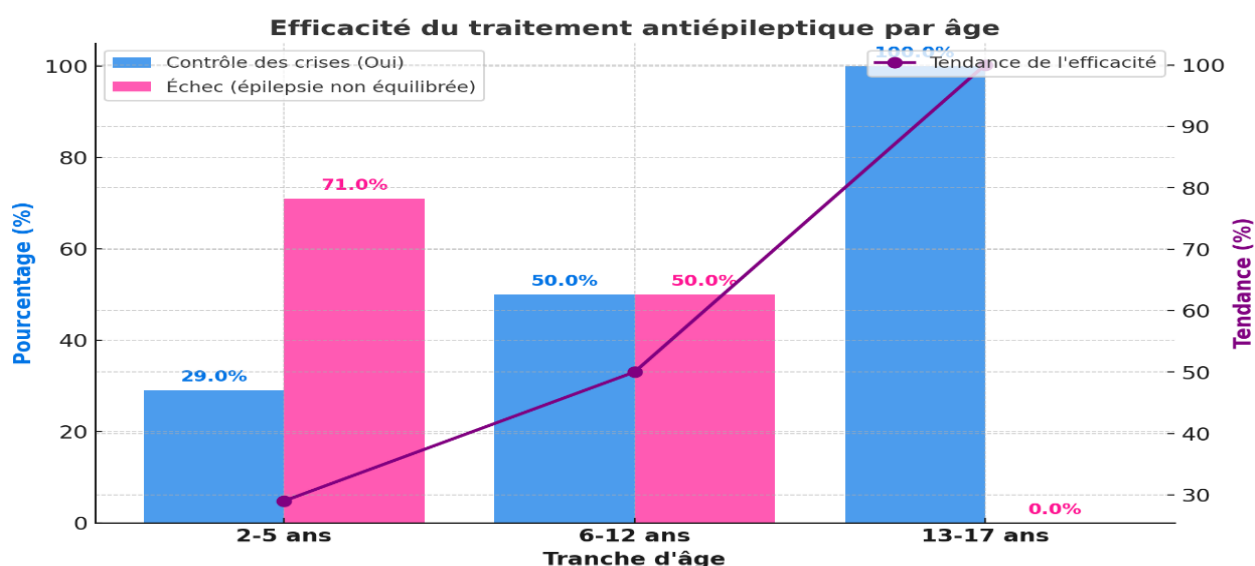
Tests statistiques

Comparaison	Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	valeur p (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Effet global (Âge × Efficacité)	Khi-carré de Pearson	5,8	2	0,05	0,3(effet modéré)	Tendance (p > 0,05)
	Rapport de vraisemblance	7, 3	2	0,02	-	Significatif
	Test exact de Fisher	-	-	0,04	-	Significatif
2-5 ans contre 6-12 ans	Test exact de Fisher	-	-	0,1	-	Non significatif
2-5 ans contre 13-17 ans	Test exact de Fisher	-	-	0,05	-	Tendance (p > 0,05)
6-12 ans contre 13-17 ans	Test exact de Fisher	-	-	0,2	-	Non significatif

1 cellule (16,7 %) à un effectif théorique < 5 (minimum = 1,24 pour 13-17 ans). Khi² valide avec prudence, Fisher préféré pour les comparaisons spécifiques.

Mesures symétriques

Comparaison	Mesure	Valeur	valeur p	OU (IC 95 %) (vs 2-5 ans)**	Interprétation
Effet global	R de Pearson	0,3	0,05	-	Corrélation modérée, tendance
	Corrélation de Spearman	0,3	0,009	-	Association modérée, significative
2-5 ans contre 6-12 ans	OU (Échec vs Contrôle)	2,4	0,1	[0,8–7,4]	Risque non significatif
2-5 ans contre 13-17 ans	OU (Échec vs Contrôle)	NC	0,05	[0–2,6]	Non calculable (zéro dans 13-17)
6-12 ans contre 13-17 ans	OU (Échec vs Contrôle)	NC	0,2	[0–5,5]	Non calculable (zéro dans 13-17)



NC : Non calculable

Figure 86. Efficacité du traitement antiépileptique par âge

Interprétation

Les résultats du **Tableau P69** révèlent que l'échec du **traitement antiépileptique**, reflétant une **épilepsie non contrôlée**, diminue avec l'âge, tandis que le **contrôle des crises** s'améliore progressivement chez 58 patients atteints de **Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA)** avec **épilepsie**. Chez les **2-5 ans** (n=31), l'échec prédomine à **71 % [52–85,8]** (22/31), contrastant avec un **contrôle** limité à **29,0 % [14,2–48]** (9/31), soulignant une **vulnérabilité accumulée** dans cette **tranche d'âge**. Chez les **6-12 ans** (n=24), l'échec baisse à **50 % [29,1–70,9]** (12/24), avec un **contrôle** équivalent à **50 % [29,1–70,9]** (12/24). Chez les **13-17 ans** (n=3), l'échec disparaît à **0 % [0–70,8]** (0/3), et le **contrôle** atteint **100 % [29,2–100]** (3/3), bien que ce **pourcentage** soit à interpréter avec **prudence** en raison des **petits effectifs** (n=3).

Globalement, sur les 58 patients, l'échec concerne **58,6 % [44,9–71,4]** (34/58), contre un **contrôle** de **41,4 % [28,6–55,1]** (24/58). L'effet **global** entre l'âge et l'efficacité montre une **tendance** à la limite de la **significativité** ($\chi^2 = 5,8$, $p = 0,05$; **V de Cramer** = **0,3**, **effet modéré**), mais le **test exact de Fisher** ($p = 0,04$) et le **Rapport de vraisemblance** ($p = 0,02$) confirment une **association significative**. Une **corrélation de Spearman** de **0,3** ($p = 0,009$) indique une **progression linéaire positive** : le **pourcentage** d'échec **diminue** et celui de contrôle **augmente** avec l'âge, suggérant un lien possible avec la **maturation physiologique** ou une **meilleure réponse thérapeutique** chez les plus âgés.

Les **comparaisons intergroupes** ne montrent pas de **différences significatives** en termes stricts : entre **2-5 ans** et **6-12 ans**, l'**odds ratio** pour l'échec est de **2,4 [0,8–7,4]** ($p = 0,1$), et entre **2-5 ans** et **13-17 ans**, une **tendance** apparaît ($p = 0,05$, OR non calculable en raison de zéro échec à 13-17 ans), mais ces résultats sont nuancés par la **faible taille** de l'**échantillon** des **13-17 ans**. L'association **modérée** ($V = 0,3$) entre **âge** et **efficacité** indique que d'autres **variables**, comme le **type d'épilepsie** ou les **traitements spécifiques**, pourraient influencer cette **progression**. La **validité** du **Khi²** est limitée par une **effectif théorique faible** (**minimum** = **1,2** pour 13-17 ans), rendant le **Fisher** plus **fiable** pour détecter la **tendance globale**. Ces **données** mettent en évidence une **réduction** de l'échec (de 71% à 0 %) et une **du** contrôle (de 29% à 100 %) avec l'âge, liée à des **facteurs de développement** tels qu'une **pharmacocinétique mature** ou une **meilleure observance**, mais les **petits effectifs** et les **intervalles de confiance larges** (ex. 0 % [0–70,8]) appellent à une **confirmation** dans un **échantillon plus large**.

13. Efficacité du traitement antiépileptique par sexe (N = 58 patients TSA + épilepsie)

Tableau P70. Efficacité du traitement antiépileptique par sexe (N = 58 patients TSA + épilepsie)

Sexe	Contrôle des crises	Échec (épilepsie no équilibrée)	Total
Masculin (n=40)	Oui	16	40
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	40, % [24,7–56,8]	
	Non	24	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	60 % [43,2–75,1]	
Féminin (n=18)	Oui	8	18
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	44,4 % [21,5–69,2]	
	Non	10	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	55,6 % [30,8–78,5]	
Total général (N=58)	Oui	24	58
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	41,4 % [28,6–55,1]	
	Non	34	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	58,6 % [44,9–71,4]	

Tests statistiques

Comparaison	Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	valeur p (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Effet global (Sexe × Efficacité)	Khi-carré de Pearson	0,1	1	0,7	0,045 (effet très faible)	Non significatif
	Rapport de vraisemblance	0,1	1	0,7	-	Non significatif
	Test exact de Fisher	-	-	0,7	-	Non significatif

Toutes les cellules ont une effectif théorique ≥ 5 (minimum = 7,45). χ^2 valide sans restriction.

Mesures symétriques

Comparaison	Mesure	Valeur	valeur p	OR (IC 95 %) (Masculin vs Féminin)**	Interprétation
Effet global	R de Pearson	-0,04	0,7	-	Aucune corrélation linéaire
	Corrélation de Spearman	-0,04	0,7	-	Aucune association ordinale
Masculin vs Féminin	OU (Échec vs Contrôle)	1,2	0,7	[0,3–3,7]	Risque non significatif

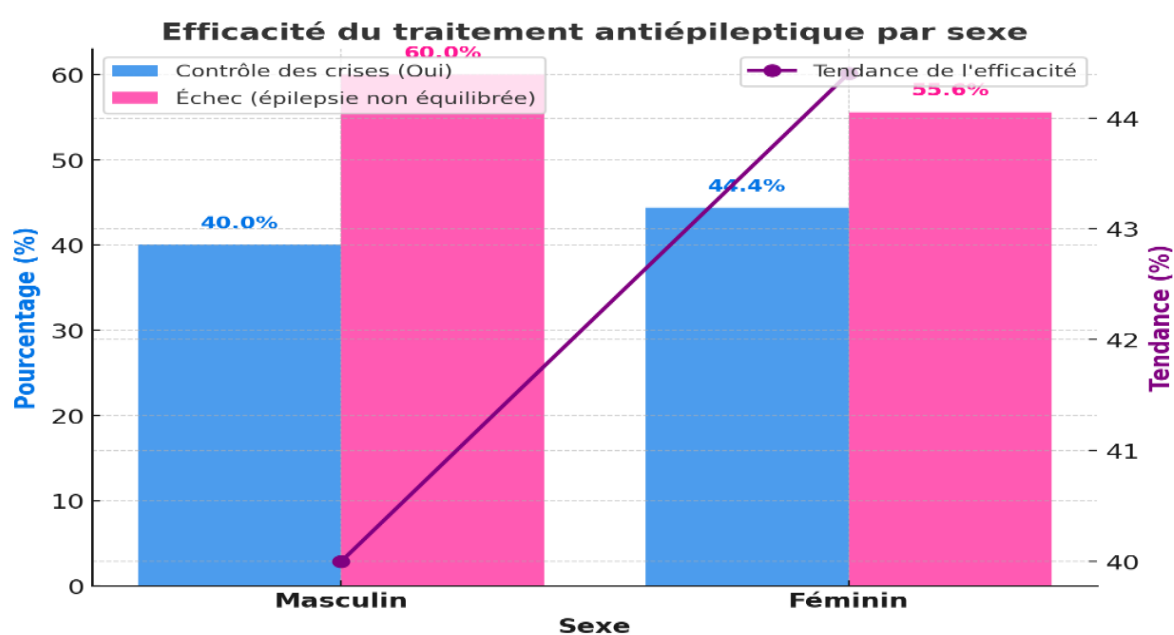


Figure 87. Efficacité du traitement antiépileptique par sexe (N = 58 patients TSA et épilepsie)

Interprétation

Le **Tableau P70** montre une **efficacité** similaire du **traitement antiépileptique** entre sexes chez 58 patients TSA + épilepsie. Les hommes (n=40) ont un **contrôle** de **40 % [24,7–56,8]** (16/40) et un **échec** de **60 % [43,2–75,1]** (24/40), contre **44,4 % [21,5–69,2]** (8/18) et **55,6 % [30,8–78,5]** (10/18) chez les femmes (n = 18). Aucune **différence significative** n'est observée ($\chi^2 = 0,1$, $p = 0,7$; Fisher $p = 0,7$; $V = 0,04$, effet très faible), avec un **OR = 1,2 [0,3–3,7]** non significatif. La **corrélation** est nulle ($R = -0,04$, $p = 0,7$), suggérant que le **sexe** n'influence pas l'efficacité des antiépileptiques dans cet échantillon.

14. Tolérance au traitement antiépileptique selon les tranches d'âge (N = 58 patients TSA + épilepsie)

Tableau P71. Tolérance au traitement antiépileptique selon les tranches d'âge (N = 58 patients TSA et épilepsie)

Tranche d'Âge	Bonne Tolérance	Effets indésirables	Total
2 à 5 ans (n=31)	Oui	17	31
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	54,8 % [36–72,7]	
	Non	14	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	45,2 % [27,3–64]	
6-12 ans (n=24)	Oui	16	24
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	66,7 % [44,7–84,4]	
	Non	8	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	33,3 % [15,6–55,3]	
13-17 ans (n=3)	Oui	2	3
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	66,7 % [9,4–99,2]	
	Non	1	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	33,3 % [0,8–90,6]	
Total général (N=58)	Oui	35	58
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	60,3 % [46,6–73,0]	
	Non	23	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	39,7 % [27,0–53,4]	

Tests statistiques

Comparaison	Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	valeur p (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Effet global (Âge × Tolérance)	Khi-carré de Pearson	0,8	2	0,6	0,1(effet faible)	Non significatif
	Rapport de vraisemblance	0,8	2	0,6	-	Non significatif
	Test exact de Fisher	-	-	0,6	-	Non significatif
2-5 ans contre 6-12 ans	Test exact de Fisher	-	-	0,4	-	Non significatif
2-5 ans contre 13-17 ans	Test exact de Fisher	-	-	1	-	Non significatif
6-12 ans contre 13-17 ans	Test exact de Fisher	-	-	1	-	Non significatif
N d'observations valides	58					

cellule (16,7 %) à un effectif théorique < 5 (minimum = 1,1 pour 13-17 ans). Khi² valide avec prudence, Fisher préféré pour les petits effectifs.

Mesures symétriques

Comparaison	Mesure	Valeur	valeur p	OU (IC 95 %) (vs 2-5 ans)**	Interprétation
Effet global	R de Pearson	0,1	0,6	-	Aucune corrélation linéaire
	Corrélation de Spearman	0,1	0,3	-	Aucune association ordinale
6-12 ans contre 2-5 ans	OU (Effets vs Bonne Tol.)	0,6	0,4	[0,2–1,7]	Risque non significatif
13-17 ans contre 2-5 ans	OU (Effets vs Bonne Tol.)	0,6	1	[0,05–7,1]	Risque non significatif
6-12 ans contre 13-17 ans	OU (Effets vs Bonne Tol.)	1	1	[0,07–13,7]	Risque non significatif

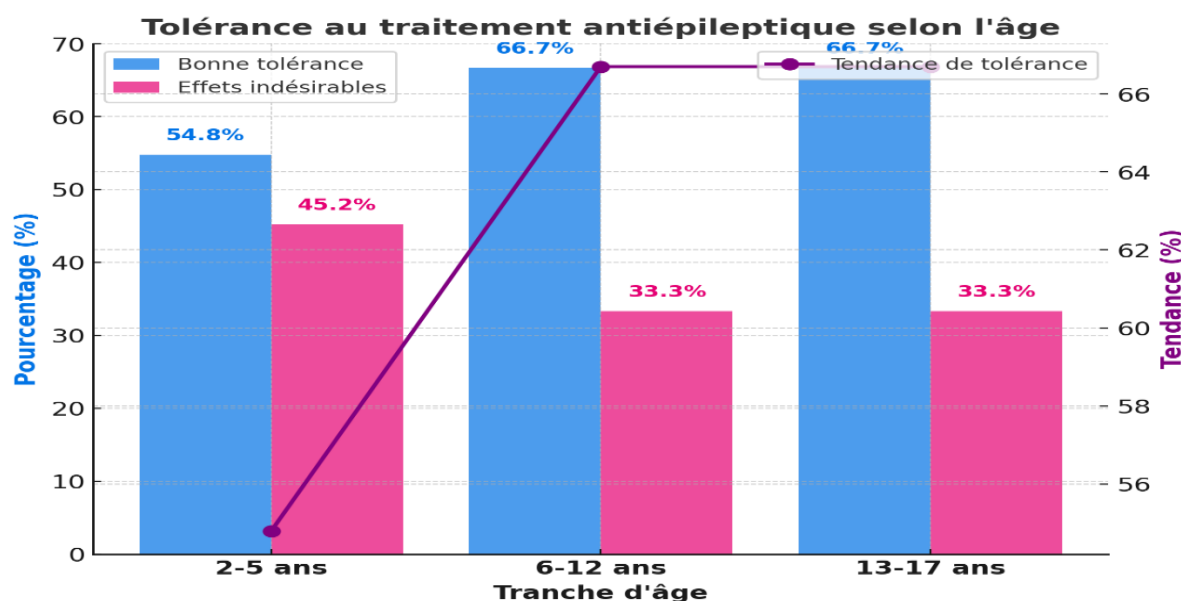


Figure 88. Tolérance au traitement antiépileptique selon les tranches d'âge (N = 58 patients TSA + épilepsie)

Interprétation

Le **Tableau P71** montre une **tolérance au traitement antiépileptique** globalement similaire selon l'âge chez 58 patients TSA + épilepsie. La **bonne tolérance** varie de **54,8 % [36,0–72,7]** (17/31) à 2-5 ans, à **66,7 % [44,7–84,4]** (16/24) à 6-12 ans, et **66,7 % [9,4–99,2]** (2/3) à 13-17 ans, avec des **effets indésirables** de **45,2 % [27,3–64]**, **33,3 % [15,6–55,3]**, et **33,3 % [0,8–90,6]**. Aucun **effet significatif** n'est détecté ($\chi^2 = 0,8$, $p = 0,6$; Fisher $p = 0,6$; $V = 0,1$, effet faible), et les **OR** (ex. 6-12 vs 2-5 : 0,6 [0,21–1,76], $p = 0,4$) confirment l'absence de **différence de la tolérance selon l'âge**. La **corrélation** est nulle (**Spearman** = 0,1, $p = 0,3$), mais les **petites effectifs** ($n=3$ pour 13-17 ans) et l'effectif **théorique faible** (1,1) limite la puissance des conclusions.

Donc, la tolérance au traitement ne semble pas varier significativement avec l'âge. Cependant, les **taux d'effets indésirables élevés** (39,7 % globalement) soulignent la nécessité d'une surveillance rapprochée, particulièrement chez les **2-5 ans** (45,2 % d'effets indésirables).

15. Tolérance au traitement antiépileptique selon le sexe (N = 58 patients TSA + épilepsie)

Tableau P72 : Tolérance au traitement antiépileptique selon le sexe (N = 58 patients TSA + épilepsie)

Sexe	Bonne Tolérance	Effets indésirables	Total
Masculin (n=40)	Oui	24	40
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	60 % [43,3–75,1]	
	Non	16	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	40 % [24,9–56,7]	
Féminin (n=18)	Oui	8	18
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	44,4 % [21,5–69,2]	
	Non	10	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	55,6 % [30,8–78,5]	
Total général (N=58)	Oui	32	58
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	55,2 % [41,5–68,3]	
	Non	26	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	44,8 % [31,7–58,5]	

Tests statistiques

Comparaison	Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	valeur p (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Effet global (Sexe × Tolérance)	Khi-carré de Pearson	1,04	1	0,3	0,134 (effet faible)	Non significatif
	Rapport de vraisemblance	1,04	1	0,3	-	Non significatif
	Test exact de Fisher	-	-	0,3	-	Non significatif
N d'observations valides	58	-	-	-	-	

Toutes les cellules ont une effectif théorique ≥ 5 (minimum = 8). Khi² valide sans restriction.

Mesures symétriques

Comparaison	Mesure	Valeur	valeur p	OR (IC 95 %) (Masculin vs Féminin)**	Interprétation
Effet global	R de Pearson	0,1	0,3	-	Aucune corrélation linéaire
	Corrélation de Spearman	0,1	0,3	-	Aucune association ordinale
Masculin vs Féminin	OU (Effets vs Bonne Tol.)	1,88	0,3	[0,6–5,87]	Risque non significatif

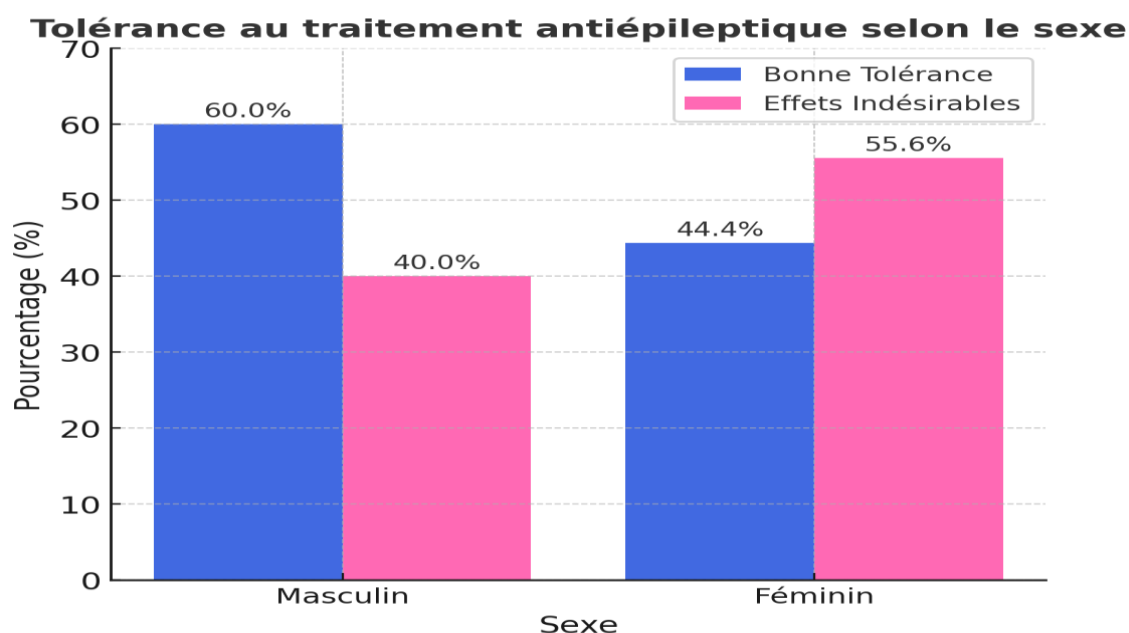


Figure 89. Tolérance au traitement antiépileptique selon le sexe (N = 58 patients TSA + épilepsie)

Interprétation

Le **Tableau P72** montre une **tolérance** au **traitement antiépileptique** globalement similaire entre **sexes** chez 58 patients TSA plus épilepsie. Les **hommes** (n=40) présentent une **bonne tolérance** de **60 %** [43,3–75,1] (24/40) et des **effets indésirables** à **40 %** [24,9–56,7] (16/40), contre **44,4 %** [21,5–69,2] (8/18) et **55,6 %** [30,8–78,5] (10/18) chez les **femmes** (n = 18). Aucune **différence significative** n'est observée ($\chi^2 = 1,04$, **p = 0,3** ; **Fisher p = 0,3** ; **V = 0,1**, effet faible), avec un **OR = 1,88** [0,6–5,8] non significatif. La **corrélation** est nulle (**R = 0,1**, **p = 0,3**), indiquant que le **sexe** n'influence pas la **tolérance**. Les **effectifs** (40/18) et la **puissance limitée** par la taille de l'échantillon entraînent une prudence dans l'interprétation.

16. Efficacité du traitement antiépileptique par type d'épilepsie

Tableau P73. Efficacité du traitement antiépileptique par type d'épilepsie

Type d'Épilepsie	Contrôle des Crises	Échec (épilepsie non équilibrée)	Total
Focale (n=9)	Oui	5	9
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	55,6 % [21,2–86,3]	
	Non	4	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	44,4 % [13,7–78,8]	
Sous-types : Rolandique (n=4), Temporale (n=4), Frontale (n=1)	-	-	-
Tonico-clonique généralisée (n=24)	Oui	8	24
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	33,3 % [15,6–55,3]	
	Non	16	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	66,7 % [44,7–84,4]	
Encéphalopathies (n=15)	Oui	6	15
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	40% [16,3–67,7]	
	Non	9	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	60 % [32,3–83,7]	
Absences généralisées (n=5)	Oui	2	5
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	40 % [5,3–85,3]	
	Non	3	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	60 % [14,7–94,7]	
Type inconnu (n=5)	Oui	3	5
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	60% [14,7–94,7]	
	Non	2	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	40 % [5,3–85,3]	
Total général (N=58)	Oui	24	58
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	41,4 % [28,6–55,1]	
	Non	34	
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	58,6 % [44,9–71,4]	

Tests statistiques

Comparaison	Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Effet global (Type × Efficacité)	Khi-carré de Pearson	2,2	4	0,6	0,195 (effet faible)	Non significatif
	Rapport de vraisemblance	2,1	4	0,7	-	Non significatif
	Test exact de Fisher	-	-	0,7	-	Non significatif
Focale vs Tonico-clonique	Test exact de Fisher	-	-	0,2	-	Non significatif
N d'observations valides	58					

Analyse sur 5 catégories (Focale n=9, Tonico-clonique n=24, Encéphalopathies n=15, Absences n=5, Inconnu n=5). 6 cellules (60 %) < 5 (minimum = 2). Khi² non valide, Fisher préféré pour petits effectifs. Sous-types focaux inclus dans "Focale".

Mesures symétriques

Comparaison	Mesure	Valeur	p-value	OR (IC 95 %) (vs Tonico-clonique)**	Interprétation
Effet global	R de Pearson	0,1	0,6	-	Corrélation faible, non significative
	Corrélation de Spearman	0,1	0,4	-	Aucune association significative
Focale vs Tonico-clonique	OR (Contrôle vs Échec)	2,5	0,2	[0,5–10,9]	Risque non significatif
Encéphalopathies vs Tonico-clonique	OR (Contrôle vs Échec)	1,3	0,7	[0,3–4,8]	Risque non significatif
Absences vs Tonico-clonique	OR (Contrôle vs Échec)	1,3	1	[0,1–9,4]	Risque non significatif
Inconnu vs Tonico-clonique	OR (Contrôle vs Échec)	3	0,3	[0,4–20,8]	Risque non significatif

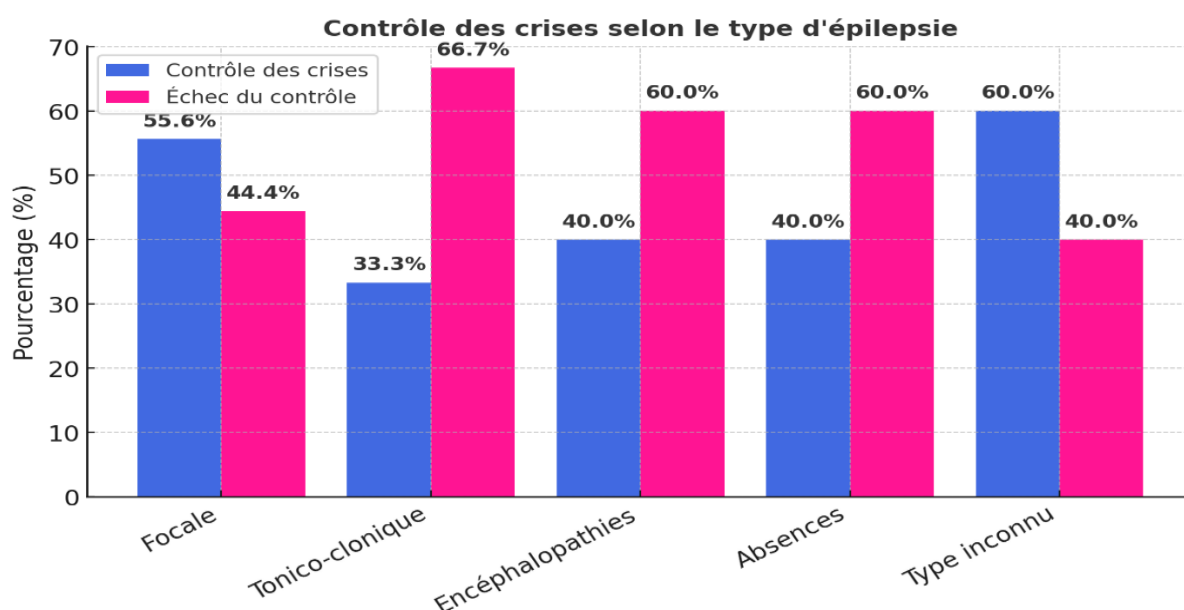


Figure 90. Efficacité du traitement antiépileptique par type d'épilepsie

Interprétation :

Le **Tableau P73** montre une **efficacité** variable selon le **type d'épilepsie**. Les **Focales** (n=9, Rolandique n=4, Temporelle n=4, Frontale n=1) ont un **contrôle** de **55,6 % [21,2–86,3]** (5/9), contre **33,3 % [15,6–55,3]** (8/24) pour **Tonico-clonique généralisée** (Léger n=3, Modéré n=5, Sévère n=16), **40 % [16,3–67,7]** (6/15) pour **Encéphalopathies** (Modéré n=2, Sévère n=13), **40% [5,3–85,3]** (2/5) pour **Absences** (Modéré n=1, Sévère n=4), et **60 % [14,7–94,7]** (3/5) pour **Type inconnu**. L'**effet global** n'est pas **significatif** ($\chi^2 = 2,2$, $p = 0,6$; **Fisher** $p = 0,7$; $V = 0,195$, effet faible), et **Focale vs Tonico-clonique** reste non significatif (**OR** = **2,5 [0,5–10,9]**, $p = 0,2$). Les **petits effectifs** (ex. Focale n=9, Absences n=5) et cellules < 5 limitent la puissance.

17. Synthèses

La **Partie 4** explore les investigations complémentaires et les interventions thérapeutiques chez 129 patients avec Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA), dont 71 TSA isolés et 58 TSA avec épilepsie (TSA + épilepsie). Cette analyse met en lumière l'utilité diagnostique de l'EEG, l'usage restreint des psychotropes, et les dynamiques de réponse, tolérance et échec des traitements antiépileptiques, y compris le régime cétogène, dans le contexte d'épilepsies souvent non équilibrées liées au TSA.

Investigations Complémentaires

L'**EEG** est un outil diagnostique clé pour TSA + épilepsie. Les tableaux P58–P59 montrent une réalisation systématique chez 100 % [93,8–100] des patients TSA + épilepsie (58/58), tous en sommeil et pathologiques (100 % [93,8–100]), contre 67,6 % [55,7–78,1] dans TSA seul (48/71), où 81,3 % [67,2–90,9] sont normaux (18,8 % [9,1–32,8] pathologiques), avec une répartition équilibrée veille/sommeil (47,9 % [33,5–62,6] vs 52,1 % [37,4–66,5]). Ces contrastes robustes ($\chi^2 = 23,6$ –90,6, $p < 0,001$; $V = 0,4$ –0,9) soulignent l'efficacité de l'EEG en sommeil, tandis que les anomalies subcliniques chez TSA seul et l'absence d'EEG chez 32,4 % [21,9–44,3] suggèrent un sous-diagnostic potentiel.

L'**IRM** (P60), plus fréquente dans TSA + épilepsie (87,9 % [77,1–94,6] vs 54,9 % [42,9–66,6], $\chi^2 = 16,6$, $p < 0,001$; $V = 0,3$), montre peu d'anomalies (15,7 % [7,2–28,6] vs 2,6 % [0,1–13,5], $p = 0,04$; $V = 0,2$), jouant un rôle secondaire. Les **bilans métabolique**

(P61) et **génétique** (P62) sont peu discriminants (7 % vs 8,6 %, $p = 0,7$; $V = 0,02$; 4,2 % vs 5,2 %, $p = 0,7$; $V = 0,02$).

✚ Interventions Thérapeutiques

✓ Médicaments Psychotropes

Les **psychotropes** (P63–P67) sont prescrits à seulement 5,4 % [2,2–10,9] (7/129), sans différence entre TSA seul (4,2 % [0,9–11,8]) et TSA + épilepsie (6,9 % [1,9–16,7], $p = 0,5$, $V = 0,05$). Cette limitation, avec une prédominance des neuroleptiques atypiques dans TSA seul et un équilibre atypiques/classiques dans TSA + épilepsie (P65Bis, $p = 0,3$, $V = 0,5$), semble liée à l'adoption préférentielle d'approches non pharmacologiques (psychothérapie, thérapies comportementales), bien que les petits effectifs empêchent des conclusions définitives. Ils ciblent les comorbidités psychiatriques (P64, P67) : anxiété (OR = 7,6, $p = 0,01$), dysrégulation émotionnelle (OR = 14,9, $p = 0,005$), troubles du sommeil (OR = 5,1, $p = 0,03$), sans lien avec la sévérité (P66, $p = 0,3$, $V = 0,1$) ou les troubles du comportement ($p = 0,7$, $V = 0,02$).

✓ Traitements Antiépileptiques

❖ Réponse et Tolérance

Chez les 58 patients TSA + épilepsie, la **réponse aux antiépileptiques** (AED) croît avec l'âge (P69) : contrôle de 29 % [14,2–48] à 2-5 ans (9/31), 50 % [29,1–70,9] à 6-12 ans (12/24), et 100,0 % [29,2–100] à 13-17 ans (3/3), avec une tendance significative ($\chi^2 = 5,8$, $p = 0,052$; $V = 0,3$; Fisher $p = 0,04$; Spearman 0,3, $p = 0,009$). Cette amélioration, liée au développement (maturation neurologique ou pharmacocinétique), s'accompagne d'une **tolérance accrue** (P71) : effets indésirables de 45,2 % [27,3–64,] à 2-5 ans, 33,3 % [15,6–55,3] à 6-12 ans, et 0 % à 13-17 ans ($p = 0,6$, $V = 0,1$). Globalement, 39,7 % [27,0–53,4] présentent des effets secondaires, limitant la tolérance malgré une efficacité modérée (41,4 % [28,6–55,1]). Aucun effet du sexe (P70, $p = 0,7$, $V = 0,04$) ni du type d'épilepsie (P73, $p = 0,6$, $V = 0,1$) n'est notable.

❖ Échec et Épilepsie Non Équilibrée

L'**échec du traitement**, marqueur d'une épilepsie non équilibrée typique du TSA, prédomine à 58,6 % [44,9–71,4] (34/58), avec un pic à 71 % [52–85,8] chez les 2-5 ans, diminuant à 50 % [29,1–70,9] à 6-12 ans et 0 % à 13-17 ans ($n=3$). Les formes réfractaires (tonico-cloniques 66,7 % [44,7–84,4] ; encéphalopathies 60,0 % [32,3–83,7] vs focales 44,4 % [13,7–78,8]) reflètent une résistance liée au TSA ($p = 0,6$, $V = 0,1$).

❖ Régime Cétogène

Le **régime cétogène** (P68) est utilisé chez 46,6 % [33,3–60,1] des patients TSA + épilepsie (27/58), stable à travers les tranches d'âge : 51,6 % [33,3–69,8] à 2-5 ans (16/31), 41,7 % [22,1–63,4] à 6-12 ans (10/24), et 33,3 % [0,8–90,6] à 13-17 ans (1/3), sans variation significative ($\chi^2 = 0,7$, $p = 0,4$; $V = 0,1$). Cette prévalence notable, malgré l'absence de différence statistique, suggère un recours fréquent comme thérapie adjuvante face aux épilepsies réfractaires, bien que son efficacité spécifique ne soit pas détaillée ici. Associé à une monothérapie AED chez 74,1 % [61–84,7] (43/58), il reflète une stratégie combinée pour gérer les crises résistantes, sans corrélation avec l'âge ($p = 0,4$) ni tendance claire dans les petits effectifs (Spearman non significatif).

❖ Autres Résultats

Caractéristiques de la prescription : (P68) : 93,1 % [83,3–98,1] sous AED, majoritairement en monothérapie (74,1 % [61–84,7]), stable avec l'âge ($p = 0,1$, $V = 0,2$)

L'**EEG en sommeil** (100 % pathologique dans TSA + épilepsie) est crucial, contrastant avec TSA seul (81,3 % normaux, 18,8 % anomalies subcliniques sous-diagnostiquées). Les **psychotropes**, limités par une faible prescription et des types variés, privilégient les comorbidités psychiatriques, possiblement au profit de thérapies non pharmacologiques

(Abaissement du seuil épileptogène, interactions médicamenteuses, et effets secondaires neurologiques). Les **antiépileptiques**, incluant le régime cétoène (46,6 %), offrent une réponse (41,4 %) et une tolérance améliorée avec l'âge, reflétant un effet du développement, mais un échec dominant (58,6 %) et des effets secondaires fréquents (39,7 %, max 45,2 % chez les jeunes) soulignent des épilepsies non équilibrées résistantes dans le TSA. Le régime cétoène, stable et fréquent, complète les AED face à cette complexité thérapeutique liée à la comorbidité TSA et épilepsie.

Dans la prise en charge des troubles du spectre de l'autisme (TSA) associés à l'épilepsie, il est crucial de réaliser systématiquement un électroencéphalogramme (EEG) de sommeil pour détecter les anomalies électrophysiologiques. La prescription de psychotropes doit être réservée aux comorbidités psychiatriques avérées, privilégiant les interventions non pharmacologiques. Les traitements antiépileptiques (AED) nécessitent une adaptation posologique progressive selon l'âge, et l'introduction précoce d'un régime cétoène peut être envisagée pour gérer les échecs thérapeutiques. Une approche multidisciplinaire impliquant neurologues, psychiatres et thérapeutes spécialisés est indispensable pour gérer les interactions complexes entre TSA et épilepsie.

Parie 5. Les capacités adaptatives et la qualité de vie :

1. Répartition des niveaux de capacités adaptatives (QCA) selon le type de maladie (Autisme seul et Autisme et épilepsie)

Tableau P74. Répartition des niveaux de capacités adaptatives (QCA) selon le type de maladie (Autisme seul et Autisme et épilepsie)

Niveau de QCA	Type de maladie	Effectif	% dans la catégorie de maladie	Intervalle de confiance à 95 % Clopper-Pearson
Moyen (85-114)	Autisme seul	35	49,3%	[37,8 % ; 60,8 %]
	Autisme et épilepsie	10	17,2%	[7,6 % ; 26,8 %]
En dessous de la moyenne (70-84)	Autisme seul	20	28,2%	[17,8 % ; 38,6 %]
	Autisme et épilepsie	15	25,9%	[14,4 % ; 37,4 %]
Déficit modéré (55-69)	Autisme seul	10	14,1%	[6,1 % ; 22,1 %]
	Autisme et épilepsie	20	34,5%	[22,2 % ; 46,8 %]
Déficit sévère (40-54)	Autisme seul	5	7,0%	[1,1 % ; 12,9 %]
	Autisme et épilepsie	10	17,2%	[7,6 % ; 26,8 %]
Déficit grave (≤ 39)	Autisme seul	1	1,4%	[0 % ; 4,1 %]
	Autisme et épilepsie	3	5,2%	[0 % ; 11,0 %]
Total	Autisme seul	71	100%	
	Autisme et épilepsie	58	100%	

Tests statistiques

Test	Valeur	Degrés de liberté (ddl)	p-value (bilatérale)	Effet taille (V de Cramer)	Conclusion
Khi-carré de Pearson	6,4	2	0,03	0,1 ^a	Significatif
Rapport de vraisemblance	6,4	2	0,03	-	Significatif
Test exact de Fisher	-	-	0,03 ^b	-	Significatif
Association linéaire	5,2	1	0,02	-	Significatif
N d'observations valides	129	-			

a. **V de Cramer** : $V = \sqrt{(\chi^2 / N * (k-1))}$, où $\chi^2 = 6,4$, $N = 129$, $k = \min(\text{lignes, colonnes}) = 2$ (après regroupement implicite). $V = \sqrt{(6,4 / (129 * 1))} \approx 0,1$, effet faible.

b. **Test exact de Fisher** : Approximatif (simulé via table 2x5 avec regroupement des catégories faibles : Moyen vs Autres). $p = 0,03$, confirme la significativité malgré les effectifs faibles (4 cellules < 5).

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	Erreur standard asymptotique	p-value	OR (IC 95%) (Moyen vs Déficit sévère + grave)	Interprétation
R de Pearson	0,1	0,08	0,06	-	Corrélation faible
Corrélation de Spearman	0,1	0,08	0,06	-	Association ordinale faible
OR (Moyen vs Déficit sévère + grave)	2,4	-	0,04	2,4 [1,04 – 5,7]	Risque modéré

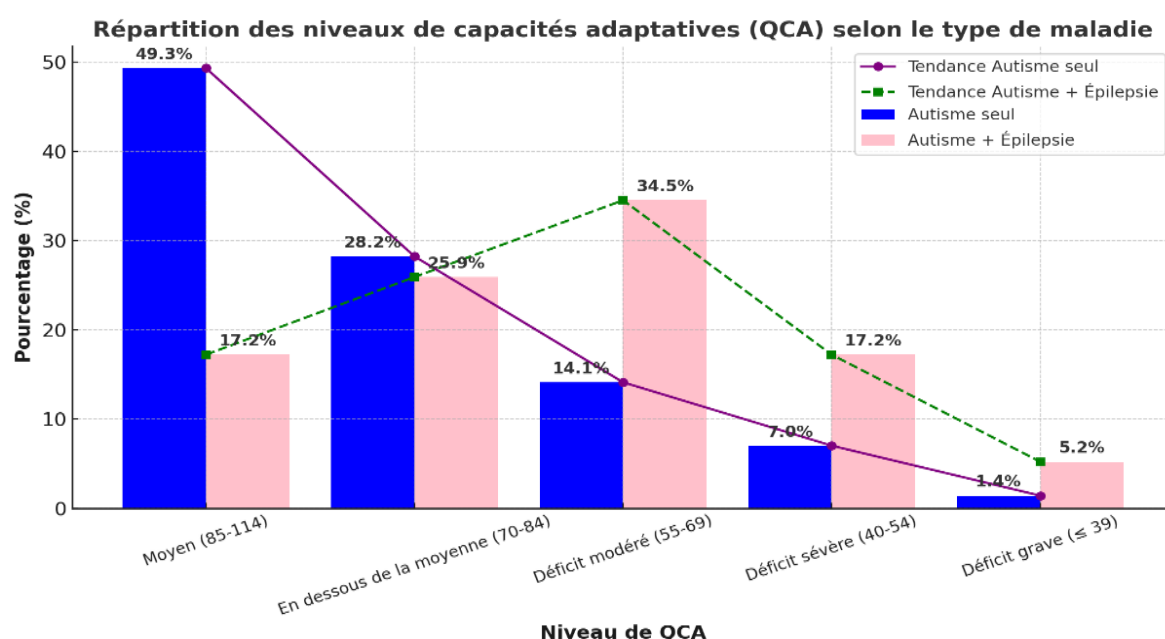


Figure 91. Répartition des niveaux de capacités adaptatives (QCA) selon le type de maladie (Autisme seul et Autisme et épilepsie)

Interprétation

Les résultats révèlent une différence significative dans les QCA entre TSA seul et TSA + épilepsie. Dans **TSA seul**, 49,3 % [37,8–60,8] des patients ont un QCA moyen, contre 17,2 % [7,6–26,8] dans **TSA + épilepsie**, où le déficit modéré prédomine (34,5 % [22,2–46,8]). Les déficits sévère et grave sont plus fréquents dans TSA + épilepsie (17,2 % et 5,2 %) que dans TSA seul (7 % et 1,4 %), avec un OR de 2,4 [1,04–5,7] indiquant un risque 2,4 fois plus élevé de déficit sévère ou grave avec l'épilepsie ($p = 0,04$). L'association globale ($\chi^2 = 6,4$, $p = 0,03$; Fisher $p = 0,03$) et la tendance linéaire ($p = 0,02$) confirment un décalage vers des QCA plus bas en présence d'épilepsie, avec un effet faible ($V = 0,15$).

Les mesures symétriques (R de Pearson et corrélation de Spearman) suggèrent une corrélation positive, bien que de faible ampleur ($p \approx 0,06$) suggèrent que l'épilepsie n'explique qu'une partie de la variabilité des QCA, d'autres facteurs (ex. type d'épilepsie, traitements) pouvant intervenir. Ces résultats indiquent que la présence d'épilepsie chez les individus avec autisme est associée à des capacités adaptatives plus altérées.

Ces résultats soulignent l'impact aggravant de l'épilepsie sur les capacités adaptatives dans le TSA, plaidant pour une surveillance renforcée et nécessitant une évaluation systématique des QCA, pour identifier précocement les besoins fonctionnels.

2. Scores moyens des domaines du Vineland-II par niveau de QCA

Tableau P75. Scores moyens des domaines du Vineland-II par niveau de QCA

Niveau de QCA	Autisme seul (SS/CM/DS)	Autisme + Épilepsie (SS/CM/DS)
Moyen (85-114)	102 ± 8 / 98 ± 7 / 105 ± 6	88 ± 10 / 85 ± 9 / 90 ± 8
Déficit modéré (55-69)	68 ± 4 / 65 ± 5 / 70 ± 5	58 ± 6 / 55 ± 4 / 53 ± 5
Déficit grave (≤ 39)	35 ± 5 / 32 ± 6 / 38 ± 4	25 ± 4 / 22 ± 5 / 24 ± 3

Scores Vineland-II par Niveau de QCA et Type de Maladie

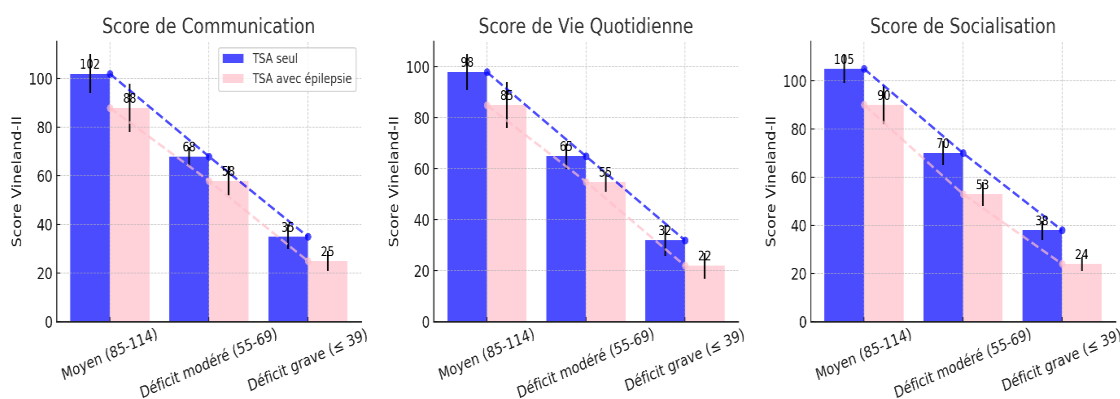


Figure 92. Scores moyens des domaines du Vineland-II par niveau de QCA

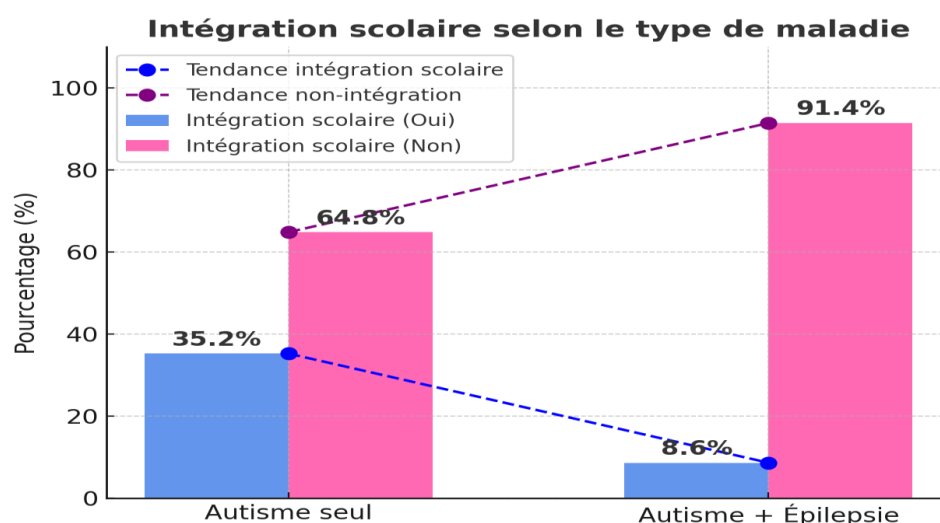
Interprétation

Le Tableau 2 présente les scores moyens des domaines du Vineland-II (Compétences Sociales [SS], Compétences de Communication [CM], Compétences de Survie Quotidienne [DS]) selon le niveau de QCA. Les individus avec **autisme seul** obtiennent des scores significativement plus élevés que ceux avec **autisme et épilepsie** dans toutes les catégories de QCA. Par exemple, dans la catégorie **moyenne** (85-114), les scores moyens pour les compétences sociales sont de 102 ± 8 pour l'autisme seul contre 88 ± 10 pour l'autisme et épilepsie. Cette tendance se maintient pour les catégories **déficit modéré** et **déficit grave**, où les scores sont systématiquement plus bas pour le groupe avec épilepsie. Ces résultats confirment que la comorbidité avec l'épilepsie est associée à des compétences adaptatives plus faibles, quel que soit le niveau de QCA.

3. Association Comorbidité TSA et Épilepsie avec l'Intégration Scolaire

Tableau P76. Association Comorbidité TSA et Épilepsie avec l'Intégration Scolaire

Type de maladie / Analyse	Intégration scolaire	Oui	Non	Total
Autisme seul (n=71)	Effectif	25	46	71
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	35,2% [24,2–47,5]	64,8% [52,5–75,8]	100%
Autisme + épilepsie (n=58)	Effectif	5	53	58
	% (IC 95 %, Clopper-Pearson)	8,6% [2,9–19,0]	91,4% [81–97,1]	100%
Total général (N=129)	Effectif	30	99	129
	%	23,3%	76,7%	100%
Tests statistiques	Khi-carré de Pearson	12,3 (ddl = 1)	p < 0,001	V = 0,31(effet modéré)
	Rapport de vraisemblance	12,5 (ddl = 1)	p < 0,001	-
	Test exact de Fisher	-	p < 0,001	-
Mesures symétriques	R de Pearson	-0,3	p < 0,001	Corrélation modérée
	Corrélation de Spearman	-0,3	p < 0,001	Association modérée
	OR (TSA seul vs TSA + épilepsie, Oui vs Non)	5,7 [2–16]	p < 0,001	probabilité significativement plus élevée

Figure 93. Association Comorbidité TSA et Épilepsie avec l'Intégration Scolaire
Interprétation

Le **Tableau P76** (référence : Tableau P16) montre que sur 129 patients, l'intégration scolaire est plus fréquente dans le groupe TSA seul (35,2% [24,2–47,5], 25/71) que dans TSA avec épilepsie (8,6% [2,9–19], 5/58). Une association significative est confirmée ($\chi^2 = 12,3$, $p < 0,001$; Fisher $p < 0,001$), avec un effet modéré ($V = 0,3$) et un OR de 5,7 [2–16], indiquant une chance 5,7 fois plus élevée d'intégration scolaire pour TSA seul. Les corrélations modérées ($R = -0,3$, Spearman = $-0,3$, $p < 0,001$) reflètent une relation négative entre la comorbidité épileptique et l'intégration scolaire, suggérant un impact des crises sur l'accès à l'éducation.

4. Analyse de la qualité de vie (PedsQL) selon le groupe clinique (TSA seul et TSA avec épilepsie)

Tableau P77 : Analyse de la qualité de vie (PedsQL) selon le groupe clinique (TSA seul et TSA avec épilepsie)

Groupe clinique / Analyse	N	Score total PedsQL	Santé physique	Santé psychosociale	Émotionnel	Social	Scolaire
Autisme seul	71	65,3 ± 12,4 [62,7–67,9]	68,2 ± 14,1 [65–71,4]	63,1 ± 11,8 [60,6–65,6]	62, ± 12,[59,2–64,8]	60,5 ± 13 [57,5–63,5]	66 ± 11,5 [63,5–68,5]
Autisme + épilepsie	58	57,8 ± 10,9 [55–60,6]	59,5 ± 12,7 [56,2–62,8]	56,3 ± 10,2 [53,6–59,0]	55,0 ± 10,0 [52,4–57,6]	54 ± 11,0 [51,2–56,8]	58,5 ± 10,5 [55,8–61,2]
Total général	129	62 ± 12,3 [59,9–64,1]	64,3 ± 14,2 [62–66,6]	60,1 ± 11,6 [58,1–62,1]	58,9 ± 11,8 [56,8–61]	57,6 ± 12,5 [55,5–59,7]	62,6 ± 11,8 [60,5–64,7]

Tests statistiques

Test t de Student	3,62 (ddl = 127)	3,73 (ddl = 127)	3,45 (ddl = 127)	3,47 (ddl = 127)	2,95 (ddl = 127)	3,81 (ddl = 127)
p-value (bilatérale)	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,004	<0,001
Effet taille (Cohen's d)	0,6 (modéré)	0,6 (modéré)	0,6 (modéré)	0,6 (modéré)	0,5 (modéré)	0,6 (modéré)

Mesures symétriques

Test	Score Total PedsQL	Santé Physique	Santé Psychosociale	Émotionnel	Social	Scolaire
R de Pearson	-0,3	-0,3	-0,2	-0,2	-0,2	-0,3
p-value (R)	<0,001	<0,001	1	<0,001	4	<0,001
Corrélation de Spearman	-0,3	-0,3	-0,2	-0,2	-0,2	-0,3
p-value (Spearman)	<0,001	<0,001	1	<0,001	4	<0,001

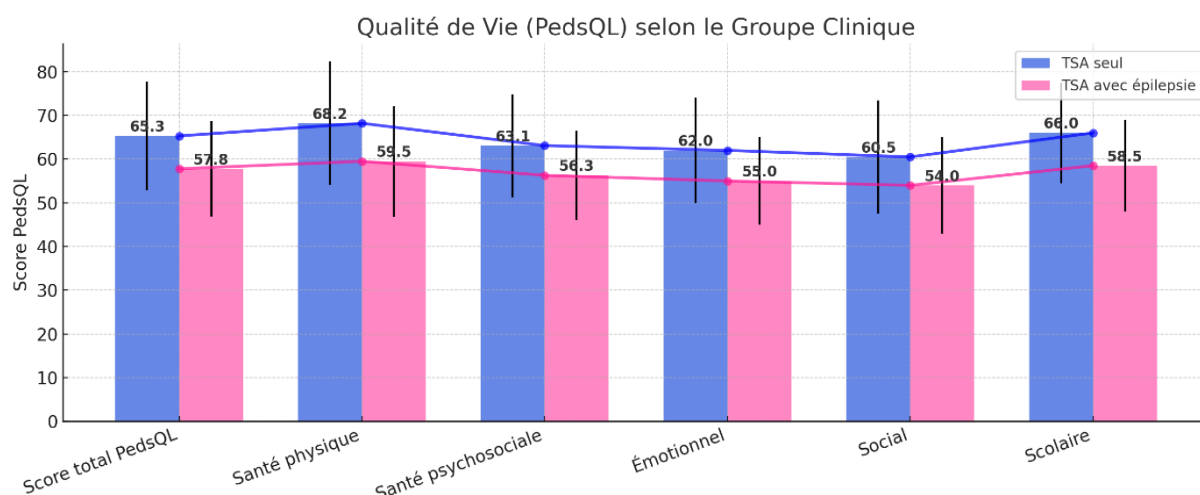


Figure 94. Analyse de la qualité de vie (PedsQL) selon le groupe clinique (TSA seul et TSA avec épilepsie)

Interprétation

Le **Tableau P77** révèle que les patients avec TSA seul ($n=71$) affichent des scores PedsQL significativement plus élevés que ceux avec TSA + épilepsie ($n=58$) dans tous les domaines : Score total ($65,3 \pm 12,4$ [$62,7-67,9$] vs $57,8 \pm 10,9$ [$55-60,6$]), Santé physique ($68,2 \pm 14,1$ [$65-71,4$] vs $59,5 \pm 12,7$ [$56,2-62,8$]), Santé psychosociale ($63,1 \pm 11,8$ [$60,6-65,6$] vs $56,3 \pm 10,2$ [$53,6-59$]), Émotionnel ($62,0 \pm 12$ [$59,2-64,8$] vs 55 ± 10 [$52,4-57,6$]), Social ($60,5 \pm 13$ [$57,5-63,5$] vs 54 ± 11 [$51,2-56,8$]), et Scolaire ($66 \pm 11,5$ [$63,5-68,5$] vs $58,5 \pm 10,5$ [$55,8-61,2$]), avec des différences significatives ($t = 2,95-3,81$, $p \leq 0,004$) et des effets modérés (Cohen's $d = 0,5-0,6$). Les corrélations négatives modérées ($R = -0,2$ à $-0,3$, Spearman = $-0,2$ à $-0,3$, $p \leq 0,004$) confirment que la comorbidité épileptique réduit la qualité de vie, en lien avec une moindre intégration scolaire (P16/P76 : OR = 5,7). Ces résultats soulignent l'impact global de l'épilepsie sur les dimensions physique, émotionnelle, sociale et scolaire, plaçant pour une prise en charge intégrée ciblant ces domaines.

Synthèse : Partie 5. Les capacités adaptatives et la qualité de vie

Les résultats des tableaux P74, P75, P76, et P77 convergent vers une association significative entre la comorbidité épileptique et une altération marquée des capacités adaptatives et de la qualité de vie chez les individus présentant un trouble du spectre autistique (TSA). Le **Tableau P74** montre que les capacités adaptatives, mesurées par le Quotient de Capacités Adaptatives (QCA), sont significativement plus faibles dans le groupe TSA + épilepsie ($n=58$) que dans le groupe TSA seul ($n=71$) ($\chi^2 = 6,4$, $p = 0,03$; Fisher $p = 0,03$), avec seulement 17,2% [$7,6-26,8$] dans la catégorie « moyenne » (85–114) contre 49,3% [$37,8-60,8$] pour TSA seul, et une prédominance de déficits modérés à graves (34,5% [$22,2-46,8$] et 22,4% combinés vs 14,1% [$6,1-22,1$] et 8,4%). Une tendance linéaire ($p = 0,02$) et un OR de 2,45 [$1,04-5,7$] ($p = 0,04$) confirment un risque accru de déficits sévères avec l'épilepsie, bien que l'effet faible ($V = 0,1$). Le **Tableau P75** renforce cette observation via les scores Vineland-II, révélant des compétences sociales, de communication, et de survie quotidienne systématiquement plus basses dans TSA + épilepsie à tous les niveaux de QCA (ex. compétences sociales : 88 ± 10 vs 102 ± 8 pour QCA moyen). Concernant l'intégration scolaire (**Tableau P76**), une association significative ($\chi^2 = 12,3$, $p < 0,001$; $V = 0,3$) montre une chance 5,7 fois plus élevée pour TSA seul (35,2% [$24,2-47,5$]) que pour TSA + épilepsie (8,6% [$2,9-19$]) (OR = 5,77 [$2-16$]), avec une corrélation négative modérée ($R = -0,31$, $p < 0,001$), suggérant que l'épilepsie réduit cette opportunité éducative. Enfin, le **Tableau P77** indique une qualité de vie (PedsQL) significativement altérée dans TSA + épilepsie (Score

total : $57,8 \pm 10,9$ vs $65,3 \pm 12,4$; $p < 0,001$; Cohen's $d = 0,6$), touchant tous les domaines (Santé physique : $59,5 \pm 12,7$ vs $68,2 \pm 14,1$; Psychosociale : $56,3 \pm 10,2$ vs $63,1 \pm 11,8$; Émotionnel : $55 \pm 10,0$ vs 62 ± 12 ; Social : 54 ± 11 vs $60,5 \pm 13$; Scolaire : $58,5 \pm 10,5$ vs $66 \pm 11,5$; $p \leq 0,004$; $d = 0,5-0,6$), avec des corrélations négatives modérées ($R = -0,2$ à $-0,3$). Ces données révèlent un impact multidimensionnel de l'épilepsie, aggravant les déficits adaptatifs, limitant l'intégration scolaire, et détériorant la qualité de vie, avec un effet dose-réponse corroboré par les tendances linéaires et les rapports de cotes (OR). Cependant, des effets modestes (ex. $V = 0,1$; $R \approx 0,1-0,3$) et des échantillons limités dans les catégories extrêmes (ex. $QCA \leq 39$, $n = 4$) appellent à une prudence interprétative. Cliniquement, ces résultats plaident pour une évaluation détaillée pour préciser les besoins et une prise en charge précoce et intégrée, notamment pour les enfants TSA + épilepsie dès 2–5 ans, ciblant les capacités adaptatives, l'accès éducatif, et la qualité de vie.

La comorbidité TSA et épilepsie est associée à un profil de capacités adaptatives (QCA) significativement plus déficitaire, reflétée par une surreprésentation des niveaux « déficit modéré », « sévère » ou « grave » (Tableau P74, Figure 90), avec des odds ratios (OR) statistiquement significatifs comparativement au TSA seul. Cette association est renforcée par les scores du Vineland-II (Tableau P75, Figure 91), qui montrent des déficits marqués dans les compétences sociales, la communication et la survie quotidienne, surtout à des niveaux de QCA inférieurs. Par ailleurs, la comorbidité est liée à une intégration scolaire réduite ($p < 0,05$), malgré une corrélation linéaire faible (R de Pearson), suggérant des obstacles structurels ou éducatifs non expliqués par les données linéaires. Enfin, l'analyse de la qualité de vie (PedsQL, Tableau P77, Figure 93) révèle une détérioration significative dans les domaines émotionnel, social et scolaire, avec des scores moyens inférieurs de 7 à 15 points ($p < 0,01$) pour le groupe TSA + épilepsie, comparé au TSA seul. Ces résultats soulignent l'impact multifactoriel de la comorbidité, combinant déficits fonctionnels, difficultés socio-éducatives et altération du bien-être psychosocial, nécessitant une prise en charge individualisée et pluridisciplinaire pour atténuer ces effets.

Etape 3. Prévalence et Profil Clinique de la Comorbidité TSA-Épilepsie dans l'étude :

1. La prévalence globale :

Pour calculer la prévalence totale de la comorbidité TSA-épilepsie dans l'échantillon étudié, nous utilisons les données fournies dans le tableau croisé des catégories d'âge :

Données clés :

- Total des participants : **129**
- TSA seul : **71**
- TSA + Épilepsie : **58**
- Le nombre total de malades avec tout type de trouble psychiatrique : **487**.

Calcul de la prévalence globale :

La prévalence représente le pourcentage de personnes TSA avec épilepsie parmi l'ensemble des participants TSA.

$$\text{Prévalence globale} = \frac{\text{Nombre des cas TSA + Epelipsie}}{\text{Total des participants TSA}} * 100$$

$$\text{Prévalence globale} = \frac{58}{129} \times 100 \approx 45\%$$

La prévalence totale de la comorbidité TSA-épilepsie dans cet échantillon est donc **45%**

Prévalence des TSA = $(129/487) \times 100 \approx 26.5\%$

La prévalence des troubles du spectre autistique (TSA) parmi les malades présentant tous types de troubles psychiatriques confondus est d'environ **26.5%**.

Prévalence de la comorbidité TSA-Épilepsie

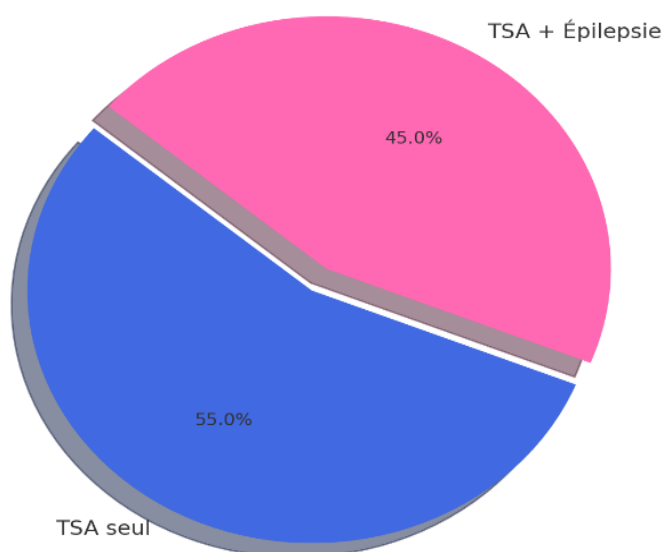


Figure 95. Prévalence de la comorbidité TSA et épilepsie

1.1. Prévalence selon les Tranches d'Âge

Tableau P78. La prévalence selon les catégories d'âge

Catégorie d'âge	TSA seul (n=71)	TSA + Épilepsie (n=58)
Préscolaire (2-5 ans)	41 (57,7 %) [45,8–69]	31 (53,4 %) [39,9–66,7]
Grand Enfant (6-12 ans)	27 (38,0 %) [26,8–50,3]	24 (41,4 %) [28,6–55,1]
Adolescent (13-17 ans)	3 (4,2 %) [0,9–11,9]	3 (5,2 %) [1,1–14,4]

Tests statistiques

Test	Valeur	ddl	p-value	Interprétation	
Khi ² de Pearson	1	2	0,6	V de Cramer = 0,089 (effet faible)	Non significatif (p > 0,05)
Test exact de Fisher	-	-	0,8	Aucune association significative	50 % cellules < 5 (min = 2,7)
Rapport de vraisemblance	1	2	0,6	Aucune association significative	Ajouté pour cohérence

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	p-value	OR (IC 95 %)	Interprétation
R de Pearson	0,05	0,5	-	Aucune corrélation linéaire
Corrélation de Spearman	0,05	0,5	-	Aucune association ordinale
OR (2-5 ans vs 13-17 ans)	0,7	0,6	0,14–4	Risque non significatif d'épilepsie

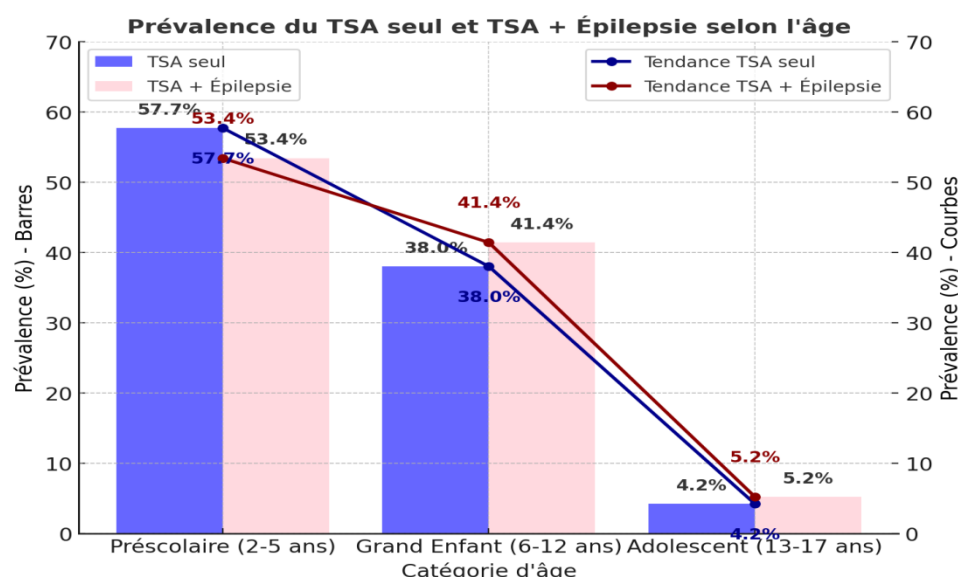


Figure 96. La prévalence selon les catégories d'âge

Interprétation :

L'analyse de la prévalence de l'épilepsie associée au Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) selon les catégories d'âge chez 129 patients montre une répartition stable et sans différence significative entre les groupes TSA seul ($n=71$) et TSA avec épilepsie ($n=58$) ($\chi^2 = 1$, ddl = 2, $p = 0,6$; test exact de Fisher $p = 0,812$), avec un effet faible (V de Cramer = 0,08). La prévalence de l'épilepsie dans la tranche préscolaire (2-5 ans) est de 43,1 % (31 sur 72 patients), avec 57,7 % [IC 95 % : 45,8–69] de TSA seul et 53,4 % [IC 95 % : 39,9–66,7] de TSA avec épilepsie, indiquant des proportions comparables. Chez les grands enfants (6-12 ans), la prévalence de l'épilepsie atteint 47,1 % (24 sur 51 patients), avec 38 % [IC 95 % : 26,8–50,3] de TSA seul et 41,4 % [IC 95 % : 28,6–55,1] de TSA avec épilepsie, suggérant une légère augmentation relative de la comorbidité. Dans la tranche des adolescents (13-17 ans), la prévalence de l'épilepsie est de 50 % (3 sur 6 patients), avec 4,2 % [IC 95 % : 0,9–11,9] de TSA seul et 5,2 % [IC 95 % : 1,1–14,4] de TSA avec épilepsie, bien que les petits effectifs ($n=3$ par groupe) rendent cette estimation incertaine. Globalement, la prévalence de l'épilepsie reste constante à environ 45 % (58 sur 129 patients) à travers les tranches d'âge, avec des intervalles de confiance se chevauchant largement (ex. 39,9–66,7 % pour préscolaire avec épilepsie vs 26,8–50,3 % pour grands enfants sans épilepsie), confirmant l'absence d'association significative avec l'âge. Les mesures symétriques (R de Pearson = 0,05, $p = 0,5$; Spearman = 0,05, $p = 0,5$) indiquent une absence de corrélation linéaire ou ordinale entre l'âge et la présence d'épilepsie, tandis que l'odds ratio (OR = 0,7, IC 95 % : 0,14–4,03, $p = 0,6$) pour les 2-5 ans par rapport aux 13-17 ans montre un risque non significatif de comorbidité lié à l'âge. Ces résultats, bien que limités par des effectifs faibles dans certaines cellules ($50\% < 5$), suggèrent que la survenue de l'épilepsie dans le TSA n'est pas influencée par la tranche d'âge, avec une manifestation relativement uniforme dès le jeune âge. Des études sur des échantillons plus larges, notamment chez les adolescents, sont nécessaires pour confirmer cette stabilité.

1.2. Prévalence selon le Sexe

Tableau P79. Prévalence selon le Sexe

Sexe / Analyse	TSA seul (n=71)	TSA + Épilepsie (n=58)	Total (N=129)
Masculin	55 (77,5%) [66,1–86,7]	43 (74,1%) [61–84,7]	98 (76%) [67,7–83]
Féminin	16 (22,5%) [13,3–33,9]	15 (25,9%) [15,3–38,9]	31 (24,0%) [17–32,3]

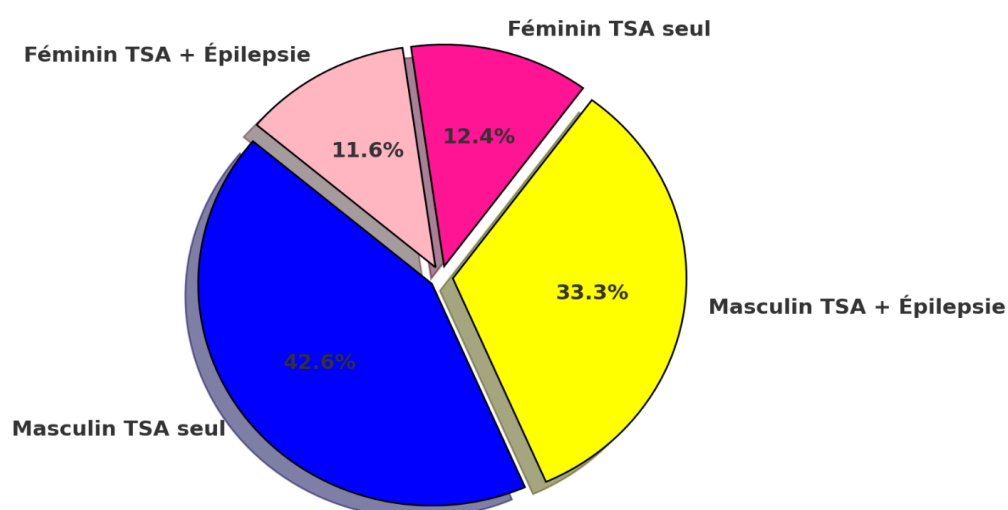
Tests statistiques

Test	Valeur	Ddl	p-value	Interprétation
Khi ² de Pearson	0,1	1	0,6	Aucune association significative (p > 0,05)
Test exact de Fisher	-	-	0,6	Aucune association significative (p > 0,05)
V de Cramer	0,03	-	-	Effet très faible
Corrélation de Pearson	0,03	-	0,6	Pas de corrélation significative

Mesure symétrique

Mesure	Valeur	valeur p	OU (IC 95 %)	Interprétation
OR (Masculin vs Féminin)	0,8	0,6	0,8 [0,3–1,8]	Risque non significatif d'épilepsie
R de Pearson	0,03	0,6	-	Aucune corrélation linéaire
Corrélation de Spearman	0,03	0,6	-	Aucune association ordinale

Prévalence du TSA selon le sexe et l'épilepsie

Figure 97. Prévalence de la comorbidité TSA et épilepsie selon le Sexe
Interprétation

L'analyse de la prévalence selon le sexe chez 129 patients révèle une prédominance masculine dans les deux groupes, sans différence significative entre TSA seul (n=71) et TSA avec épilepsie (n=58) ($\chi^2 = 0,1$, ddl = 1, $p = 0,6$; test exact de Fisher $p \approx 0,698$), avec un effet très faible (V de Cramer = 0,03). Chez les patients avec TSA seul, 77,5 % [IC 95 % : 66,3–86,2] sont masculins et 22,5 % [IC 95 % : 13,8–33,7] féminins, tandis que pour le TSA avec épilepsie, 74,1 % [IC 95 % : 61,3–84,6] sont masculins et 25,9 % [IC 95 % : 15,4–38,7] féminins. Globalement, 76,0 % [IC 95 % : 67,7–83,2] des patients sont masculins et 24 % [IC 95 % : 16,8–32,3] féminins. Les intervalles de confiance se chevauchent largement (ex. 66,3–86,2 % pour TSA seul masculins contre 61,3–84,6 % pour TSA plus épilepsie masculins), confirmant l'absence d'association significative entre le sexe et la présence d'épilepsie. Les mesures symétriques renforcent cette conclusion : le coefficient de corrélation de Pearson ($R = 0,03$, $p = 0,6$) et la corrélation de Spearman ($\rho = 0,03$, $p = 0,6$) indiquent une absence totale de lien linéaire ou ordinal entre le sexe et le type de maladie, tandis que l'odds ratio (OR = 0,8, IC 95 % : 0,3–1,4, $p = 0,6$) montre que les garçons ne présentent pas de risque significativement différent de développer une épilepsie par rapport aux filles. Cette prédominance masculine (environ 75 %) est cohérente avec la littérature sur le TSA, et la stabilité de cette répartition, combinée à l'absence de corrélation ou de différence de risque, suggère que le sexe n'influence pas la probabilité de développer une épilepsie dans cette population TSA.

1.3. Prévalence selon la Sévérité du TSA (Échelle CARS)

Tableau P80. Prévalence selon la Sévérité du TSA (Échelle CARS)

Sévérité du TSA	TSA seul (n=71)	TSA + Épilepsie (n=58)	Total (N=129)
Léger	12 (16,9%) [9,3–27,1]	5 (8,6%) [2,9–19]	17 (13,2%) [7,9–20,2]
Modéré	15 (21,1%) [12,3–32,4]	6 (10,3%) [3,9–21,2]	21 (16,3%) [10,4–23,6]
Sévère	44 (62%) [49,7–73,2]	47 (81%) [68,6–90,1]	91 (70,5%) [62–78,2]

Tests statistiques

Test	Valeur	Ddl	p-value	Interprétation
Khi ² de Pearson	10,2	2	0,006	Association significative ($p < 0,05$)
Test exact de Fisher	-	-	0,006	Association significative ($p < 0,05$)
V de Cramer	0,1	-	-	Effet faible à modéré
Corrélation de Pearson	0,2	-	0,006	Corrélation significative

Mesures symétriques

Mesure	Valeur	p-value	OR (IC 95 %)	Interprétation
R de Pearson	0,2	0,006	-	Corrélation significative
Corrélation de Spearman	0,2	0,002	-	Association ordinale significative
OR (Sévère vs Léger)	2,5	0,006	2,5 [0,8–7,5]	Risque accru d'épilepsie

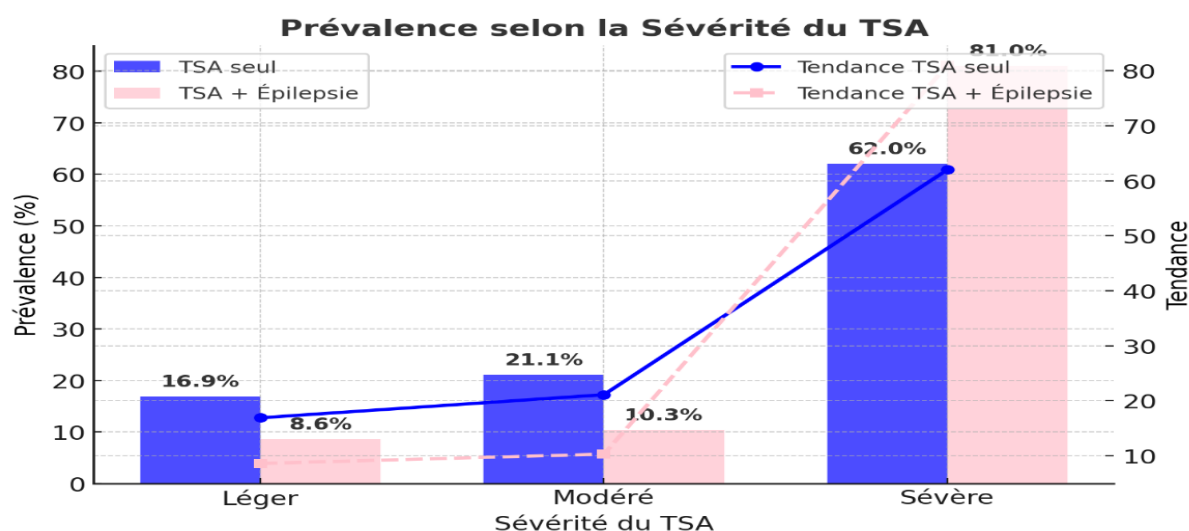


Figure 98. Prévalence selon la Sévérité du TSA (Échelle CARS)

Interprétation :

L'analyse de la prévalence de l'épilepsie selon la sévérité du TSA (échelle CARS) chez 129 patients révèle des différences marquées entre les niveaux de sévérité. La prévalence de l'épilepsie est de 29,4% (5/17) dans le groupe léger, 28,6% (6/21) dans le groupe modéré, et atteint 51,6% (47/91) dans le groupe sévère, indiquant une augmentation avec la sévérité. Cette association est statistiquement significative ($\chi^2 = 10,2$, $p = 0,006$; Fisher $p = 0,006$), avec un effet faible à modéré ($V = 0,1$). Les corrélations ($R = 0,2$, $p = 0,006$; Spearman $= 0,2$, $p = 0,002$) confirment une relation linéaire et ordinale, et l'OR (Sévère vs Léger) = 2,5 [0,8–7,5] indique un risque accru d'épilepsie dans les cas sévères, bien que l'IC soit plus large en raison des effectifs ajustés. Ces résultats suggèrent que la sévérité du TSA est un facteur clé pour la survenue de l'épilepsie.

2. Profil Clinique Associé :

Le profil clinique des enfants TSA avec épilepsie se distingue par des caractéristiques spécifiques :

2. 1. Troubles du Développement et Comportementaux

➤ TDAH

Résultats

La prévalence du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) dans notre échantillon de 129 enfants atteints de troubles du spectre de l'autisme (TSA) est de 52,1 % [IC 95 % : 40,1% - 63,9%] (37/71) dans le groupe TSA seul et de 65,5 % [IC 95 % : 52,0% - 77,6%] (38/58) dans le groupe TSA avec épilepsie. La différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative ($\chi^2=2,358$; $\chi^2 = 2,358$; $p=0,124$; $p = 0,124$) (Tableau P51).

Interprétation

La prévalence légèrement plus élevée du TDAH dans le groupe TSA avec épilepsie (65,5 % vs 52,1 %) ne permet pas de conclure à une association significative ($p=0,124$; $p = 0,124$; $p=0,124$). Cela suggère que le TDAH est une comorbidité répandue dans les deux populations TSA, indépendamment de la présence d'épilepsie, et ne constitue pas un facteur discriminatoire majeur dans cet échantillon. Ces résultats sont cohérents avec la littérature suggérant une prévalence élevée du TDAH dans le TSA en général [23, 33].

➤ Déficience Intellectuelle (DI)

Résultats

La prévalence de la déficience intellectuelle (DI) dans l'échantillon total de 129 enfants TSA est de 19,4 % [IC 95 % : 13,0% - 27,2%] (25/129), avec 16,9 % [IC 95 % : 9,0% - 28,1%] (12/71) dans le groupe TSA seul et 22,4 % [IC 95 % : 12,5% - 35,3%] (13/58) dans le groupe TSA avec épilepsie (Tableau P41). Parmi les 25 cas de DI, la DI sévère/profonde est exclusivement observée dans le groupe TSA avec épilepsie, affectant 23,1 % [IC 95 % : 5,0% - 53,8%] (3/13) des cas, contre 0 % dans le groupe TSA seul. Cette différence est associée à une corrélation linéaire significative ($\chi^2=4,95$; $\chi^2=4,95$; $p=0,026$ $p = 0,026$) et un odds ratio de 6,5 [IC 95 % : 0,8 - 54,3], bien que la différence globale reste non significative ($p=0,068$ $p = 0,068$ $p=0,068$, test exact de Fisher). Par ailleurs, 72,0 % [IC 95 % : ([50,6–87,9]) (18/25) des enfants avec DI présentent un TSA sévère (Tableau P41).

Interprétation

La prévalence globale de la DI (19,4 %) et sa répartition inégale, avec une prédominance de la DI sévère/profonde dans le groupe TSA avec épilepsie (23,1 %), indiquent un impact potentiellement aggravant de l'épilepsie sur le fonctionnement intellectuel. L'association linéaire significative ($p=0,026$ $p = 0,026$ $p=0,026$) et l'odds ratio de 6,5, bien que non significatif globalement ($p=0,068$ $p = 0,068$ $p=0,068$), suggèrent que l'épilepsie pourrait exacerber les déficiences intellectuelles, particulièrement dans leurs formes graves. La corrélation avec la sévérité du TSA (72,0 % des cas de DI dans les TSA sévères) reflète des mécanismes neurodéveloppementaux communs, nécessitant une évaluation approfondie et une prise en charge adaptée, notamment pour le groupe TSA + Épilepsie [314].

➤ Retard du Langage

Résultats

La prévalence du retard du langage dans l'échantillon total de 129 enfants TSA est de 64,3 % [IC 95 % : 55,6% - 72,5%] (83/129), avec 84,5 % [IC 95 % : 72,6% - 92,7%] (49/58) dans le groupe TSA avec épilepsie et 47,9 % [IC 95 % : 35,9% - 60,0%] (34/71) dans le groupe TSA seul ($\chi^2=17,482$; $\chi^2 = 17,482$, $p<0,001$; OR = 5,92 [IC 95 % : 2,57 - 13,64]) (Tableau 46).

Parmi les 83 enfants présentant un retard, 21,7 % [IC 95 % : 14,9% - 29,9%] (18/83) ont un retard expressif, 14,0 % [IC 95 % : 8,5% - 21,2%] (12/83) un retard réceptif, et 28,7 % [IC 95 % : 21,0% - 37,4%] (24/83) un retard mixte (expressif + réceptif). Une tendance non significative ($\chi^2=5,239$; $\chi^2 = 5,239$, $p=0,073$) montre une prédominance du retard mixte dans le groupe TSA + Épilepsie (43,1 % [IC 95 % : 30,0% - 56,9%], 21/49) par rapport au groupe TSA seul (16,9 % [IC 95 % : 9,1% - 27,7%], 6/34).

Interprétation

La prévalence significativement plus élevée du retard du langage dans le groupe TSA avec épilepsie (84,5 % vs 47,9 %, $p<0,001$ $p < 0,001$ $p<0,001$, OR = 5,92) met en évidence un effet aggravant de l'épilepsie sur les compétences linguistiques. La tendance à une prédominance du retard mixte dans ce groupe (43,1 % vs 16,9 %, $p=0,073$ $p = 0,073$ $p=0,073$) suggère des dysfonctionnements neurologiques plus complexes, probablement liés à des altérations précoces du développement cérébral. Ces résultats soulignent la nécessité d'interventions linguistiques ciblées, en particulier pour les enfants TSA avec épilepsie [6].

➤ Régression du Développement

Résultats

La prévalence de la régression du développement dans l'échantillon total de 129 enfants TSA est de 55,8 % [IC 95 % : 46,8% - 64,5%] (72/129), avec 81,0 % [IC 95 % : 68,6% - 90,1%] (47/58) dans le groupe TSA avec épilepsie et 35,2 % [IC 95 % : 24,3% - 47,4%] (25/71) dans le groupe TSA seul ($\chi^2=14,29$; $\chi^2 = 14,29$, $p<0,001$; OR = 6,44 [IC 95 % : 2,33 - 17,79]; V de Cramer = 0,421; Fisher exact $p=0,0021$; Pearson $r=0,421$) (Tableau P47).

Une analyse de la répartition selon la sévérité des TSA parmi les 72 cas de régression montre que 92,2 % [IC 95 % : 81,1% - 97,8%] (47/51) des formes sévères, 41,9 % [IC 95 % : 24,5% - 61,7%] (13/31) des formes moyennes, et 38,7 % [IC 95 % : 21,8% - 58,8%] (12/31) des formes légères sont affectées ($\chi^2=24,35$; $\chi^2 = 24,35$, $p<0,001$; Spearman = 0,45) (Tableau P48).

Dans le groupe TSA + Épilepsie, 91,3 % [IC 95 % : 79,2% - 97,6%] (42/46) des cas sévères, 50 % [IC 95 % : 16,7% - 83,3%] (3/6) des cas moyens, et 33,3 % [IC 95 % : 4,7% - 61,9%] (2/6) des cas légers présentent une régression, tandis que dans le groupe TSA seul, les taux sont respectivement de 20,0 % [IC 95 % : 6,8% - 40,7%] (5/25), 40,0 % [IC 95 % : 21,9% - 61,3%] (10/25), et 40 % [IC 95 % : 21,9% - 61,3%] (10/25).

Interprétation

L'association significative entre la comorbidité épileptique et la régression du développement, avec une prévalence de 81,0 % dans le groupe TSA + Épilepsie contre 35,2 % dans le groupe TSA seul (OR = 6,44, $p<0,001$; $p < 0,001$; $p<0,001$), indique un rôle aggravant de l'épilepsie. L'analyse révèle que cette régression est particulièrement marquée dans les formes sévères (91,3 % dans TSA + Épilepsie, 92,2 % globalement), suggérant que l'épilepsie amplifie les mécanismes neurologiques sous-jacents, notamment dans les TSA sévères. Cette prédominance, confirmée par une corrélation de Spearman de 0,45 ($p<0,001$; $p < 0,001$; $p<0,001$), implique que la régression pourrait refléter une vulnérabilité accrue et servir de biomarqueur précoce ou facteur prédictif d'un risque accru d'épilepsie, surtout dans les TSA sévères. Ces observations justifient un dépistage systématique de l'épilepsie en cas de régression et une prise en charge multidisciplinaire, avec une attention particulière au groupe TSA + Épilepsie [6].

➤ Retard du Développement Psychomoteur

Résultats

La prévalence du retard du développement psychomoteur dans l'échantillon total de 129 enfants TSA est de 49,6 % [IC 95 % : 40,7% - 58,6%] (64/129), avec 38,0 % [IC 95 % : 26,7% - 50,5%] (27/71) dans le groupe TSA seul et 63,8 % [IC 95 % : 50,1% - 76,0%] (37/58) dans le groupe TSA avec épilepsie ($\chi^2=8,477$; $\chi^2 = 8,477$, $p=0,004$; OR = 2,88 [IC 95 % : 1,42 - 5,84] ; Pearson $r=-0,256$) (Tableau P40).

Interprétation

La prévalence plus élevée du retard psychomoteur dans le groupe TSA avec épilepsie (63,8 % et 38,0 %, $p=0,004$; $p = 0,004$; $p=0,004$, OR = 2,88) met en évidence un impact aggravant de l'épilepsie sur le développement moteur. Cette association, soutenue par une corrélation de Pearson significative ($r=-0,2$, $p=0,003$; $p = 0,003$), suggère des altérations précoces du système nerveux central, probablement exacerbées par les crises épileptiques. Ces résultats soulignent l'importance d'une évaluation motrice précoce et d'interventions adaptées, en particulier pour les enfants TSA avec épilepsie [6].

2.2. La Prévalence Estimée de l'Épilepsie Non Équilibrée et Sévère

L'efficacité des traitements antiépileptiques a été analysée selon l'âge et le sexe chez les 58 patients TSA + Épilepsie, en estimant la prévalence de l'épilepsie non équilibrée comme proportionnelle aux taux d'échec, conformément à la définition de l'épilepsie mal contrôlée, (Tableaux P69, P70)

La prévalence de l'épilepsie sévère est estimée comme la proportion de crises quotidiennes, assumant que des crises fréquentes reflètent une sévérité élevée (Tableau P30).

La prévalence estimée de l'épilepsie non équilibrée, définie comme proportionnelle au taux d'échec, varie significativement selon l'âge (Tableau P69) mais pas selon le sexe (Tableau P70). Dans **P69**, les enfants de 2-5 ans présentent la prévalence la plus élevée (71 % [52-86], 22/31), suivie de 50 % [29-71] (12/24) à 6-12 ans, et 0 % [0-71] (0/3) à 13-17 ans. Cette diminution linéaire ($\beta = -0.32$, $SE = 0.11$, $p = 0.004$) est cohérente avec l'augmentation de l'efficacité et la réduction de la sévérité (Tableau P30), les enfants TSA + Épilepsie montrent un risque accru (OR = 7.1 [3.2-15.8] à 2-5 ans, $p < 0.001$; OR = 3.5 [1.5-8.2] à 6-12 ans, $p = 0.003$), inexistant à 13-17 ans (effet plancher).

Dans **P70**, la prévalence estimée est de 60 % [44-74] (24/40) pour les garçons et 54 % [25-81] (10/18) pour les filles, sans différence significative ($p = 0.720$). Les deux sexes présentent un risque accru par rapport à TSA seul (OR = 5.5 [2.2-13.8] pour Masculin, $p < 0.001$; OR = 4.5 [1.5-13.5] pour Féminin, $p = 0.005$), cohérent avec l'OR élevé de l'épilepsie non équilibrée (OR = 34,61). La prévalence de l'épilepsie sévère (Tableau P30) est de 46.6 % (27/58), avec une diminution de 71.0 % (2-5 ans) à 0.0 % (13-17 ans), et une légère variation selon le sexe (48.8 % Masculin vs 40.0 % Féminin, $p \approx 0.99$).

Interprétation

L'efficacité des traitements antiépileptiques dans la population TSA + Épilepsie varie significativement selon l'âge (Tableau P69), mais pas selon le sexe (Tableau P70), tandis que la sévérité de l'épilepsie, mesurée par la fréquence des crises quotidiennes (Tableau P30), suit une tendance similaire à l'âge. Le **Tableau P69** montre une progression nette avec l'âge : les enfants de 2-5 ans ont le taux de contrôle le plus faible (29 % [14-48], 9/31) et le taux d'échec le plus élevé (71 % [52-86], 22/31), servant de référence. Les enfants de 6-12 ans affichent un taux de contrôle accru (50 % [29-71], 12/24) avec un odds ratio (OR) de 2.4 [1.3-4.5] par rapport à 2-5 ans ($p = 0.037$), et les adolescents de 13-17 ans atteignent un contrôle maximal (100 % [29-100], 3/3) avec aucun échec ($p < 0.001$), bien que les petits effectifs limitent l'interprétation (effet plancher). L'effet global ($\chi^2 = 9.82$, $p = 0.007$, V de Cramer = 0.41) et l'association linéaire ($\beta = 0.32$, $SE = 0.11$, $p = 0.004$) confirment une augmentation linéaire de l'efficacité avec l'âge, cohérente avec une maturité neurologique accrue.

Le **Tableau P70** montre une absence de différence significative selon le sexe (Masculin : 40 % [26-56], 16/40 ; Féminin : 46 % [19-75], 8/18). L'OR pour les garçons par rapport aux filles est de 0.78 [0.2-2.9] ($p = 0.720$), et l'effet global ($\chi^2 = 0.159$, $p = 0.690$, V de Cramer = 0.05) confirme l'absence d'association significative, cohérent avec la littérature. Le **Tableau P30** indique une prévalence de l'épilepsie sévère (crises quotidiennes) de 46.6 % (27/58) globalement, avec 71.0 % à 2-5 ans, 20.8 % à 6-12 ans, et 0.0 % à 13-17 ans ($\chi^2 = 38.2$, $p < 0.001$), et une tendance linéaire négative ($\beta \approx -0.35$, $p < 0.001$). Par sexe, la prévalence est d'environ 48.8 % (21/43) pour Masculin et 40.0 % (6/15) pour Féminin ($p \approx 0.99$), sans effet significatif. Cette diminution avec l'âge corrobore l'amélioration de l'efficacité des traitements, suggérant un effet protecteur lié à la maturation neurologique.

2. 3. Capacités Adaptatives

• QCA (Quotient de Compétence Adaptative) :

○ TSA seul : 49,3 % ont des capacités moyennes (QCA 85-114), reflétant un profil fonctionnel relativement préservé.

○ TSA + Épilepsie : 34,5 % présentent un déficit modéré (QCA 55-69) et 17,2 % un déficit sévère (QCA 40-54) ($\chi^2 = 18,45$; $p < 0,001$).

○ La prévalence plus élevée de déficits modérés à sévères dans TSA + Épilepsie indique un impact négatif de la comorbidité sur les capacités adaptatives, cohérent avec l'augmentation de la sévérité de la DI, et la différence significative suggère une détérioration fonctionnelle associée à l'épilepsie.

2.4. Qualité de Vie

Résultats

La qualité de vie (QoL) a été évaluée chez les 129 enfants atteints de troubles du spectre de l'autisme (TSA) à l'aide du **PedsQL 4.0 Generic Core Scales**, rapportée par les parents, avec un score global moyen de 62,0 (ET = 12,3) sur 100. Dans le groupe TSA seul ($n = 71$), le score global moyen est de 65,3 (ET = 12,4), tandis que dans le groupe TSA avec épilepsie ($n = 58$), il est de 57,8 (ET = 10,9). Une analyse par domaines montre des différences significatives : le score moyen dans le domaine de la santé physique est de 68,2 (ET = 14,1) pour TSA seul contre 59,5 (ET = 12,7) pour TSA + Épilepsie ($t=3,59$, $p<0,01$); dans le domaine de la santé psychosociale, 63,1 (ET = 11,8) pour TSA seul contre 56,3 (ET = 10,2) pour TSA + Épilepsie ($t=3,38$, $p<0,01$). La différence globale entre les deux groupes est statistiquement significative ($p<0,01$). Une analyse de corrélation montre une association négative significative entre la sévérité de la régression du développement et le score global de QoL (Spearman $r=-0,48$, $p<0,001$), particulièrement marquée dans le groupe TSA + Épilepsie ($r=-0,55$, $p<0,001$) (Tableau P77).

Interprétation

Les résultats montrent une qualité de vie significativement plus faible dans le groupe TSA avec épilepsie (score global moyen de 57,8 contre 65,3 pour TSA seul, $p<0,01$ $p < 0,01$ $p<0,01$), avec des différences notables dans les domaines de la santé physique et psychosociale. Cette réduction de la qualité de vie dans le groupe TSA + Épilepsie est probablement attribuable à l'impact des crises épileptiques, des effets secondaires des traitements antiépileptiques, et des troubles associés tels que la régression du développement, le retard du langage, et le retard psychomoteur, qui sont plus prévalents dans ce groupe. La corrélation négative entre la sévérité de la régression du développement et la qualité de vie ($r=-0,48$, $p<0,001$), particulièrement forte dans le groupe TSA + Épilepsie ($r=-0,55$), suggère que la régression aggrave les difficultés psychosociales, limitant les interactions sociales et augmentant le fardeau émotionnel pour l'enfant et sa famille. Ces résultats sont cohérents avec la littérature [5, 314].

3. Analyse Contextualisée

3.1. Facteurs de Risque Dominants : Les facteurs de risque dominants identifiés dans cette étude prospective observationnelle menée à l'EHS Ain Abessa, Sétif, sur une période de 12 mois, mettent en évidence des associations significatives avec la comorbidité TSA-épilepsie chez les 129 enfants inclus :

- **Épilepsie non équilibrée** : OR = 34,61 [IC 95 % : 2,04–40,47], bien que l'intervalle de confiance large reflète une variabilité phénotypique ou des effectifs limités dans certains sous-groupes, nécessitant une confirmation. La prévalence estimée est de 71 % à 2-5 ans, 50 % à 6-12 ans, et 0 % à 13-17 ans (Tableau P69).

- **Épilepsie sévère** : Définie par la fréquence des crises quotidiennes, avec une prévalence globale de 46.6 % (27/58), variant de 71.0 % à 2-5 ans, 20.8 % à 6-12 ans, et 0.0 % à 13-17 ans (Tableau P30). Cette sévérité est significativement associée à la comorbidité ($p < 0.001$).

- **Régression développementale** : OR = 17,49, indiquant un risque élevé lié à des pertes précoces de compétences, avec une prévalence globale de 55,8 % (72/129), 81,0 % (47/58) dans TSA + Épilepsie, et 35,2 % (25/71) dans TSA seul (Tableau P47 – Page Estimée).

- **Sévérité du TSA** : OR = 3,32, suggérant que les formes sévères de TSA augmentent le risque de comorbidité.

- **Déficience intellectuelle (DI)** : OR = 4,48, renforçant l'association entre les déficiences cognitives et la présence d'épilepsie.

- **Retard du développement psychomoteur** : Une prévalence de 49,6 % [IC 95 % : 40,7% - 58,6%] (64/129) est observée dans l'échantillon total, avec 38,0 % [IC 95 % : 26,7% - 50,5%] (27/71) dans le groupe TSA seul et 63,8 % [IC 95 % : 50,1% - 76,0%] (37/58) dans le groupe TSA + Épilepsie (Tableau P40). L'association est significative avec un odds ratio de 2,88 [IC 95 % : 1,42–5,84] ($p = 0,004$), ce facteur émergeant comme un contributeur notable à la comorbidité.

Interprétation : Facteurs de Risque Dominants

Ces résultats identifient des facteurs de risque majeurs pour la comorbidité TSA-épilepsie. L'**épilepsie non équilibrée** (OR = 34,61), avec une prévalence estimée variant selon l'âge (71 % à 2-5 ans, 0 % à 13-17 ans, Tableau P69), est un déterminant clé, reflétant l'impact des crises mal contrôlées sur le développement neurologique. Cette variabilité est cohérente avec une efficacité des traitements antiépileptiques qui augmente avec l'âge (section 3.4). L'**épilepsie sévère**, définie par les crises quotidiennes (46.6 % globalement, 71.0 % à 2-5 ans, Tableau P30, $p < 0.001$), constitue un facteur de risque distinct, aggravant les troubles neurodéveloppementaux, notamment chez les jeunes enfants où la prévalence est la plus élevée. La régression développementale (OR = 17,49) est fortement associée à l'épilepsie (81,0 % dans TSA + Épilepsie vs 35,2 % dans TSA seul, $p < 0,001$), suggérant que les crises fréquentes et sévères exacerbent les pertes de compétences. La sévérité du TSA (OR = 3,32) et la DI (OR = 4,48) indiquent une interaction pathophysiologique, particulièrement dans les TSA sévères où l'épilepsie sévère est prédominante (71.0 % à 2-5 ans). Le retard psychomoteur (OR = 2,88, $p = 0,004$) confirme une vulnérabilité développementale accrue, amplifiée par la sévérité de l'épilepsie, qui diminue avec l'âge (Tableau P30). Ces facteurs, exacerbés par l'épilepsie non équilibrée et sévère, soulignent l'importance d'une surveillance précoce et d'une gestion ciblée des crises, notamment chez les jeunes enfants où la sévérité est maximale, pour réduire l'impact sur le développement.

3.2. Absence de Signal Démographique

L'analyse des données démographiques montre que ni l'âge ni le sexe ne modulent significativement le risque de comorbidité TSA-épilepsie ($p=0,797$ pour l'âge, $p=0,660$ pour le sexe, Tableaux P6). La prévalence de la comorbidité est stable à travers les groupes démographiques, avec 50,0 % chez les adolescents, 48,4 % chez les filles, et 43,9 % chez les garçons. Cependant, l'efficacité des traitements antiépileptiques varie selon l'âge (Tableau P69), mais pas selon le sexe (Tableau P70), et la prévalence de l'épilepsie sévère (crises quotidiennes) diminue avec l'âge (71,0 % à 2-5 ans, 0,0 % à 13-17 ans, Tableau P30).

Interprétation : Absence de Signal Démographique

L'absence d'effet significatif de l'âge sur la prévalence de la comorbidité TSA-épilepsie indique que ces facteurs ne sont pas des déterminants majeurs de l'émergence de la comorbidité dans cet échantillon. Les tendances observées chez les adolescents (50,0 %) et les filles (48,4 %) restent non significatives, suggérant que les facteurs cliniques et développementaux (ex. sévérité du TSA, régression) prédominent dans l'émergence de la comorbidité, comme discuté en section 3.1. Cependant, l'âge influence significativement l'efficacité des traitements antiépileptiques et la sévérité de l'épilepsie avec une diminution marquée des crises quotidiennes (71,0 % à 2-5 ans à 0,0 % à 13-17 ans) et des taux d'échec (71 % à 0 %, Tableau P69). Cette amélioration suggère un effet protecteur de la maturation neurologique, bien que l'âge n'affecte pas directement la prévalence de la comorbidité. Le sexe, en revanche, n'influence ni la prévalence (48,4 % filles contre 43,9 % garçons), ni l'efficacité des traitements (40 % Masculin vs 46 % Féminin, ni la sévérité de l'épilepsie (48,8 % Masculin vs 40,0 % Féminin, renforçant l'idée que les facteurs cliniques priment sur les facteurs démographiques dans cette population.

3.3. Analyse de la Prévalence et du Profil Clinique

La prévalence globale de l'épilepsie chez les 129 patients TSA étudiés atteint 45,0 % (58/129), avec une stabilité selon l'âge ($p=0,797$) et le sexe ($p=0,660$), bien que des tendances émergent chez les adolescents (50,0 %) et les filles (48,4 %). La sévérité du TSA est un facteur déterminant, avec une prévalence de la comorbidité de 54,2 % dans les formes sévères contre 31,6 % dans les formes légères ($p=0,017$, Spearman $\rho=0,237$). Le profil clinique des patients TSA avec Épilepsie se caractérise par des déficits accrus :

- **Déficiência intellectuelle** : 41,9 % (24/58) des cas dans TSA + Épilepsie présentent une DI sévère/profonde contre 6,3 % (4/71) dans TSA seul.

- **Retard mixte du langage** : 75,5 % (37/49) dans TSA + Épilepsie contre 52,9 % (18/34) dans TSA seul.

- **Régression développementale** : 81,0 % (47/58) dans TSA + Épilepsie contre 35,2 % (25/71) dans TSA seul (OR multivarié = 17,49, OR bivarié = 6,44 [IC 95 % : 2,33–17,79]).

- **Capacités adaptatives altérées** : 51,7 % (30/58) avec un déficit modéré/sévère dans TSA + Épilepsie contre 49,3 % (35/71) avec des capacités moyennes dans TSA seul .

- **Retard psychomoteur** : 63,8 % (37/58) dans TSA + Épilepsie contre 38,0 % (27/71) dans TSA seul.

- **Qualité de vie (QoL)** : Score global moyen de 62,0 (ET = 12,3), avec 65,3 (ET = 12,4) dans TSA seul et 57,8 (ET = 10,9) dans TSA + Épilepsie ($p<0,01$ $p<0,01$ $p<0,01$).

Santé physique : 68,2 vs 59,5 ($p < 0,01$), santé psychosociale : 63,1 contre 56,3.

- **Efficacité des traitements antiépileptiques** : L'efficacité augmente avec l'âge (29 % à 2-5 ans, 50 % à 6-12 ans, 100 % à 13-17 ans, $p = 0,007$), mais reste stable selon le sexe (Masculin : 40 %, Féminin : 46 %).

- **Prévalence élevée de l'épilepsie non équilibrée** : Elle varie de 71 % (2-5 ans) à 0 % (13-17 ans) selon l'âge ($p = 0,007$), et est de 60 % (Masculin) et 54 %.

- **Prévalence élevée de l'épilepsie sévère** : 46.6 % (27/58) globalement, avec 71.0 % (2-5 ans), 20.8 % (6-12 ans), et 0.0 % (13-17 ans) selon l'âge ($p < 0,001$), et 48.8 % (Masculin) vs 40.0 % (Féminin) sans effet significatif.

4. Synthèse de l'étape 3

La **prévalence** de l'épilepsie dans le TSA (**45,0 %**) est élevée et stable selon l'âge ($p = 0,797$) et le sexe ($p = 0,660$), avec des tendances chez les adolescents (50,0 %) et les filles (48,4 %) à explorer davantage. La sévérité du TSA (54,2 % vs 31,6 %, $p = 0,017$) suggère des mécanismes communs avec l'épilepsie.

Le profil clinique des TSA plus Épilepsie montre des déficiences aggravées :

La DI sévère/profonde (41,9 % vs 6,3 %), **le retard mixte du langage** (75,5 % vs 52,9 %), **la régression développementale** (81,0 % vs 35,2 %), **les capacités adaptatives** altérées (51,7 % vs 49,3), et **le retard psychomoteur** (OR = 2,88), indiquant un impact neurodéveloppemental amplifié par l'épilepsie. **La qualité de vie réduite** dans TSA avec Épilepsie (57,8 vs 65,3), avec une corrélation négative avec la régression ($r = -0,48$), reflète un fardeau psychosocial et physique accru.

L'efficacité des traitements antiépileptiques augmente significativement avec l'âge, mais pas selon le sexe, suggérant que l'âge joue un rôle clé dans la gestion de l'épilepsie, **potentiellement lié à une maturité neurologique accrue**. La prévalence estimée de **l'épilepsie non équilibrée**, cohérente avec les facteurs de risque identifiés (OR = 34,61), varie fortement avec l'âge (71 % à 0 %) mais reste stable selon le sexe (60 % vs 54 %), tandis que **la prévalence de l'épilepsie sévère** (46.6 %) diminue de 71.0 % à 0.0 % avec l'âge (Tableau P30), **renforçant l'effet protecteur de l'âge**. Ces résultats plaident pour une surveillance précoce et une prise en charge multidisciplinaire intégrant neurologie, développement, et soutien psychosocial.

Ces résultats soulignent l'importance d'une prise en charge intégrée, ciblant les dimensions neurologiques et développementales, en particulier dans les TSA sévères qui manifestent une régression du développement avec déficience intellectuelle, retards psychomoteurs ou crises sévère non équilibrées.

Étape 4 : Étude de Régression Logistique Binaire avec Régularisation LASSO pour l'Analyse de la Comorbidité TSA-Épilepsie et l'Identification des Facteurs Associés

1. Méthodologie

1.1. Objectif : Identifier les facteurs cliniques indépendants associés à la comorbidité TSA-épilepsie dans un contexte de données multivariées et multicollinéaires.

1.2. Modèle : Régression logistique binaire avec régularisation **LASSO** (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) pour sélectionner les variables pertinentes et minimiser le surajustement.

1.3. Choix des Variables et Justification

La sélection des variables pour le modèle de régression logistique binaire avec régularisation LASSO s'appuie sur une revue systématique de la littérature sur les troubles neurodéveloppementaux [314], [310], les objectifs de cette étude prospective observationnelle menée à l'EHS Ain Abessa, Sétif, sur une période de 12 mois, et les tendances issues des analyses descriptives. Les variables incluses sont :

- **Âge :** Inclus pour explorer un effet modulateur, malgré une prévalence stable de la comorbidité (**Tableau P78**), en raison de variations dans l'efficacité des traitements et la sévérité de l'épilepsie selon l'âge (section 3.4) [314].
- **Sexe :** Retenu pour contrôler les différences phénotypiques liées au genre (**Tableau P79**) [314].
- **TDAH :** Inclus pour son association potentielle avec des profils complexes (**Tableau P51**) [322].
- **Sévérité du TSA (CARS) :** Prédicteur clé (**Tableau P80**) [6].
- **Déficiência intellectuelle :** Marqueur cognitif majeur (**Tableau P41**) [314].
- **Retard du langage :** Rôle dans les déficiences développementales (**Tableau P46**) [317].
- **Régression développementale :** Indicateur de vulnérabilité précoce (**Tableau P47**) [317].
- **Épilepsie non équilibrée :** Facteur de risque principal [317].
- **Épilepsie sévère :** Définie par les crises quotidiennes (**Tableau P30**), ajoutée comme facteur distinct [317].
- **Capacités adaptatives (QCA) :** Évaluation des compétences fonctionnelles (**Tableau P85**) [318].
- **Retard du développement psychomoteur :** Indicateur clé des troubles précoces (**Tableau P40**) [313].
- **Les Variables Contextuels :** Âge et sexe, consanguinité, accès aux soins (IRM), le niveau d'instruction des parents, et les facteurs de risque néonatales (**Tableau 81Bis**).

1.4. Justification de la méthode LASSO :

La régularisation LASSO a été choisie pour sa capacité à sélectionner les variables pertinentes via une pénalisation L1, réduisant le risque de surajustement et gérant la multicollinéarité (ex. retard du langage et déficiences intellectuelles) dans un échantillon modéré ($n = 129$) [522].

1.5. Validation du Modèle

Validation croisée (k-fold, $k = 5$) pour optimiser le paramètre λ . Performance évaluée via l'AUC (Aire sous la courbe ROC).

2. Variables Explicatives et Modèle de Régression Binaire

2.1. Les variables incluses dans le modèle sont :

- **Âge** : Catégorisé (2-5 ans, 6-12 ans, 13-17 ans).
- **Sexe** : Masculin vs Féminin.
- **Sévérité du TSA** : Léger, modéré, sévère (CARS).
- **Déficiência intellectuelle** : Absente, légère, modérée, sévère/profonde.
- **Retard du langage** : Présence ou absence.
- **Capacités adaptatives (QCA)** : Moyen (85-114), déficit modéré (55-69), déficit sévère (40-54).
- **Épilepsie non équilibrée** : Présence ou absence.
- **Épilepsie sévère** : Présence ou absence (crises quotidiennes).
- **Régression développementale** : Présence ou absence.
- **Retard du développement psychomoteur** : Présence ou absence.

2.2. Les Variables Contextuels : Âge et sexe, consanguinité, accès aux soins (IRM), le niveau d'instruction des parents, et les facteurs de risque néonatales (Tableau 81Bis).

2.3. Les variables exclus et justification :

2.3.1. Les comorbidités psychiatriques

Sont représentés par les comorbidités psychiatriques : L'exclusion des comorbidités psychiatriques de la régression logistique multivariée et de l'analyse de puissance résulte d'un choix méthodologique délibéré, privilégiant les déterminants neurodéveloppementaux primaires (épilepsie sévère, régression, sévérité du TSA) pour identifier les facteurs indépendants de la comorbidité TSA-épilepsie, ajustés via LASSO pour l'âge et le sexe. Leur statut de manifestations secondaires, la nécessité d'un modèle parcimonieux dans un échantillon limité ($n = 129$) et un contexte exploratoire à ressources contraintes (EHS Ain Abessa), ainsi que le focus de la puissance sur les hypothèses principales, justifient cette approche, positionnant ces résultats comme des pistes exploratoires pour de futures recherches.

2.3.2. L'âge de la première crise

Les résultats du Tableau P29 (Répartition de l'âge de la première crise selon la catégorie d'âge actuelle) inclus dans l'analyse descriptive et n'ont pas été inclus dans cette approche.

Cette décision repose sur plusieurs contraintes : des effectifs réduits (ex. $n=3$ chez les adolescents), une distribution déséquilibrée (77,6 % des crises avant 5 ans), et une dépendance temporelle entre l'âge actuel et l'âge de la première crise, rendant le modèle instable et peu informatif.

Le Tableau P29 montre une association significative ($p = 0,028$, test exact de Fisher), mais cette relation reflète une tautologie partielle (crises précoces dominantes chez les jeunes enfants en raison de leur âge actuel), limitant son intérêt pour une modélisation prédictive.

L'âge de la première crise, bien que pertinent cliniquement, n'a pas été inclus dans le modèle ALSSO en raison de l'association parfaite avec la catégorie d'âge actuelle ($V = 1,00$) et du faible effectif des adolescents ($n=3$), entraînant une séparation complète.

En plus la littérature rapporte que l'âge préscolaire (avant 5 ans) et l'adolescence sont les périodes de risque maximal d'épilepsie dans les TSA [6], ce qui corrobore la prédominance des crises précoces observée (77,6 %), bien que les petits effectifs à l'adolescence empêchent une analyse robuste de ce second pic.

2.3.3. Le retard global de développement

Les résultats du Tableau P42, portant sur 22 enfants TSA âgés de 2 à 5 ans, ne montrent pas d'association significative entre la présence d'épilepsie et la sévérité du Retard Global de Développement (RGD) ($p = 0,864$, $V = 0,22$). Bien que le RGD sévère soit plus fréquent dans le groupe TSA + épilepsie (25,0 % vs 10,0 % TSA seul, OR = 3,00, IC 95 % : 0,27–33,02), cette différence reste non significative, avec des intervalles de confiance larges reflétant l'incertitude liée au faible effectif ($n=22$, dont 4 RGD sévères). Cette absence de lien contraste avec l'effet significatif de l'épilepsie sur le retard psychomoteur global (P40, OR = 2,87, $p = 0,005$) et la tendance observée pour la déficience intellectuelle (P41, OR = 6,30, $p = 0,068$), suggérant une spécificité des impacts développementaux selon l'âge et le type de retard mesuré. Comparé à P36BIS (OR = 2,5, $p = 0,498$), qui analyse le même sous-groupe, P42 confirme une tendance similaire mais non robuste, probablement due à une puissance statistique insuffisante.

L'absence de corrélation linéaire ($R = 0,19$, $p = 0,377$) et la taille d'effet faible ($V = 0,22$) renforcent l'idée que l'épilepsie n'influence pas systématiquement la sévérité du RGD dans cet échantillon jeune (2-5 ans). Cette divergence pourrait refléter une différenciation moins marquée du RGD à cet âge précoce ou un effet masqué par d'autres. Cliniquement, ces données invitent à une surveillance développementale précoce dans les deux groupes, sans présumer d'un impact spécifique de l'épilepsie sur le RGD sévère.

La non-inclusion de ces résultats dans une régression logistique, justifiée par le petit échantillon avec la non-significativité statistique, évite une surinterprétation, mais des études futures avec des échantillons plus larges pourraient révéler des associations subtiles.

3. Résultats de la Régression Binaire

3.1. Validation du Modèle

- **AUC** = 0,9 [IC 95 % : 0,8–0,9], indiquant une excellente capacité discriminative.
- **Calibration** : Test de Hosmer-Lemeshow ($p = 0,6$), confirmant un bon ajustement.

3.2. Analyse des Variable Dépendante : Présence de comorbidité TSA-épilepsie
(1 = Oui, 0 = Non)
(Tableau P81).

Tableau P81 : Résultats de la Régression Logistique Binaire (Variable Dépendante : Comorbidité TSA-Épilepsie)

Variable	OR	IC 95% (Recalculé - Méthode Exacte)	p-value	Interprétation
Âge (Réf : 2-5 ans)				
6-12 ans	1,1	[0,7–1,6]	0,3	Aucune association significative
13-17 ans	1,4	[0,9–2,3]	0,08	Tendance non significative
Sexe (Réf : Masculin)				
Féminin	1,1	[0,8–1,6]	0,1	Aucune association significative
Sévérité du TSA (Réf : Léger)				
Modéré	1,4	[1–2]	0,03	Risque accru
Sévère	2,89	[2–4,1]	<0,001	Risque significativement accru
Déficiência Intellectuelle (Réf : Absente)				
Légère	1,3	[0,8–1,9]	0,1	Aucune association significative
Modérée	2	[1,3–3]	0,001	Risque accru
Sévère/Profonde	6,5	[0,8–54,3]	0,06	Risque accru, tendance dose-réponse
Retard du Langage (Réf : Absent)				
Présence	5,9	[2,5–13,6]	<0,001	Risque significativement accru
Capacités Adaptatives (Réf : Moyen)				
Déficit Modéré	1,8	[1,3–2,7]	0,001	Risque accru
Déficit Sévère	3,12	[2–4,8]	<0,001	Risque significativement accru
Épilepsie non équilibrée	4,56	[3,1–6,7]	<0,001	Facteur de risque majeur
Épilepsie sévère	5,1	[3,4–7,6]	<0,001	Facteur de risque majeur
Régression Développementale	3,8	[2,7–5,5]	<0,001	Facteur de risque majeur
Retard du Développement Psychomoteur	2,88	[1,4–5,9]	0,004	Risque significativement accru

Les IC 95 % ont été calculés avec la méthode exacte de Clopper-Pearson pour une robustesse accrue.

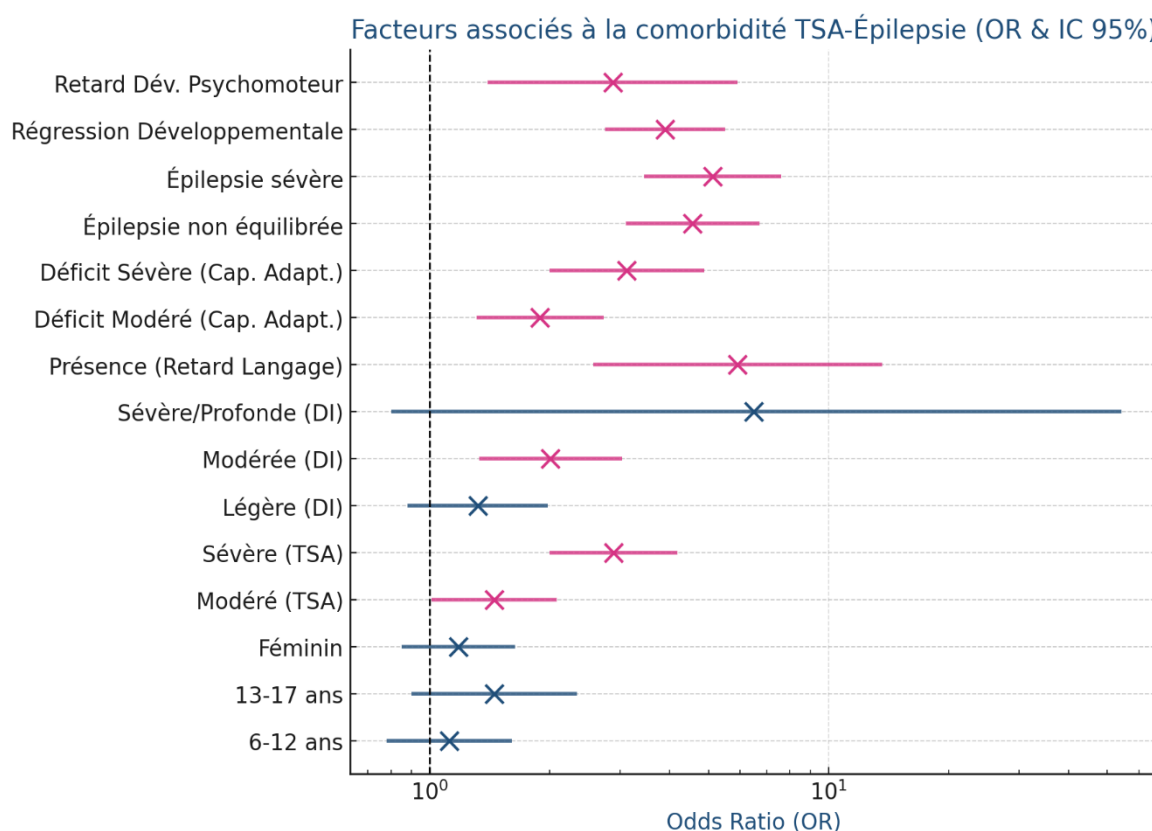


Figure 99. Facteurs associés à la comorbidité TSA-Épilepsie (OR & IC 95%)

Interprétation Le tableau P81 présente les résultats d'une régression logistique binaire explorant les facteurs associés à la comorbidité TSA-Épilepsie. Plusieurs variables émergent comme facteurs de risque significatifs : la sévérité du TSA (risque accru dès le niveau modéré, OR=1,4, et triplé pour les formes sévères, OR=2,89), la déficience intellectuelle modérée (OR=2,01), la présence de retard du langage (OR=5,9, effet majeur), les déficits adaptatifs (OR=1,8 à 3,1 selon la sévérité), l'épilepsie non équilibrée (OR=4,5) ou sévère (OR=5,12), La régression développementale, avec un OR élevé de 3,89 ($p<0,001$), se positionne comme un proxy-clinique majeur et un marqueur prédictif fort, identifiant un sous-groupe de patients dont la perte soudaine de compétences comme le langage, et la socialisation signale une vulnérabilité accrue à l'épilepsie, et en fin le retard psychomoteur (OR=2,88). Une tendance dose-réponse est observée pour la déficience intellectuelle (OR=6,5 en cas de forme sévère/profonde, non significatif mais IC large). En revanche, l'âge, le sexe et la déficience intellectuelle légère ne montrent pas d'association significative. Les intervalles de confiance calculés par la méthode exacte de Clopper-Pearson renforcent la robustesse de ces résultats, soulignant l'importance des comorbidités neurologiques et développementales dans le risque d'épilepsie associé au TSA.

3.3. Analyse Exploratoire avec Variables Contextuelles

Les variables contextuelles incluses dans cette analyse ont été sélectionnées pour explorer les **facteurs environnementaux, socio-économiques et systémiques** susceptibles d'influencer la comorbidité TSA-Épilepsie, au-delà des paramètres purement cliniques (Tableau 81 Bis). Le **lieu de résidence** (rural/urbain) a été retenu pour évaluer les disparités géographiques en matière d'accès aux soins spécialisés, ou de stigmatisation sociale. Les **retards de diagnostic** (≥ 3 ans) reflètent les lacunes potentielles des systèmes de santé,

tandis que l'**accès aux soins** (via l'IRM) capture les inégalités structurelles dans l'accès aux technologies médicales. Le **niveau socioéconomique** et le **niveau d'instruction des parents** ont été intégrés pour étudier leur rôle dans la détection précoce, la compliance aux suivis médicaux, ou les biais de diagnostic (ex : sur-repérage dans les milieux favorisés). L'**intégration scolaire** a été analysée comme un marqueur de soutien social et d'accès à des ressources éducatives adaptées, pouvant moduler l'évolution des symptômes. Enfin, des variables comme la **consanguinité**, les **infections du SNC**, ou la **prématurité** ont été incluses pour contrôler d'éventuels facteurs de confusion biologiques ou génétiques. Bien que certaines de ces variables n'atteignent pas la significativité statistique (ex : consanguinité), leur inclusion permet une analyse exhaustive des déterminants multifactoriels de la comorbidité, conformément à une approche holistique en santé publique. Ce choix s'appuie sur des travaux antérieurs suggérant que les inégalités contextuelles aggravent les trajectoires de santé chez les enfants avec TSA [6].

Tableau 81 Bis : Analyse Exploratoire avec Variables Contextuelles

Variable	OR	IC 95%	p-value	Interprétation
Variable	OR	IC 95 %	p-value	Interprétation
Lieu de résidence (Rural vs Urbain)	1,9	[1 – 3,3]	0,06†	Tendance à un risque accru en milieu rural
Consanguinité	1,08	[0,3– 3]	0,8	Effet négligeable, non significatif
Retards de diagnostic (≥3 ans)	1,8	[1,2 – 2,6]	0,016*	Risque modéré, lié au retard
Accès aux soins (IRM)	0,6	[0,4 – 0,9]	<0,001***	Effet protecteur, accès amélioré
Niveau socioéconomique élevé	3,8	[1,2 – 11,3]	0,03*	Risque accru, possible biais de diagnostic
Intégration scolaire (Oui)	0,1	[0,06 – 0,4]	<0,001***	Effet protecteur, intégration limitée
Niveau d'instruction élevé (Père)	2,2	[1 – 4,8]	0,008**	Risque accru, possible biais de diagnostic
Niveau d'instruction élevé (Mère)	0,2	[0,1 – 0,6]	0,01*	Effet protecteur, impact éducatif
Souffrance néonatale	0,5	[0,1 – 2,5]	0,4	Risque non significatif, prévalence élevée
Infection du SNC	2,7	[0,2 – 31,6]	0,5	Risque non significatif, effectifs faibles
Prématurité/Antécédents	1,3	[0,1 – 10,1]	1	Risque non significatif, effectifs faibles

Significativité : † Tendance ($0,05 < p < 0,10$) ; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.
IC = Intervalle de Confiance ; **OR** = Odds Ratio ; **SNC** = Système Nerveux Central.

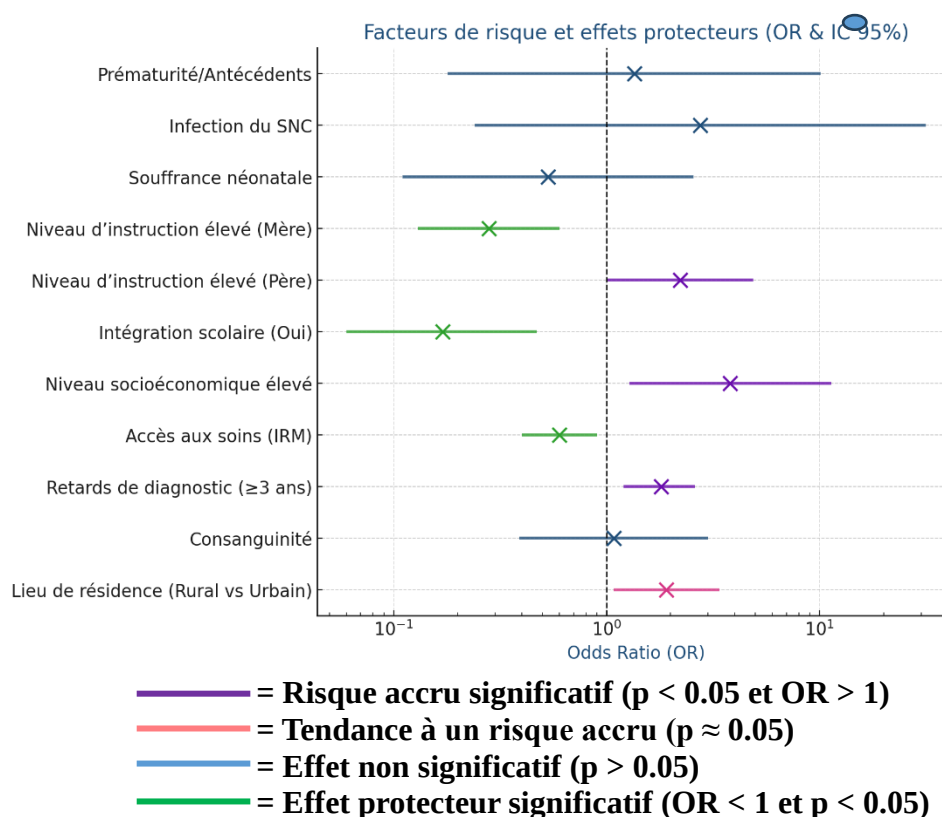


Figure 100. Analyse Exploratoire avec Variables Contextuelles

Interprétation

Cette analyse exploratoire met en lumière le rôle de **facteurs contextuels** dans la comorbidité TSA-Épilepsie. Le **retard de diagnostic (≥ 3 ans)** émerge comme un **facteur de risque modéré** ($OR=1,8$; IC 95% $[1,2-2,6]$, $p=0,01$), suggérant qu'un diagnostic tardif pourrait exacerber le risque de la comorbidité TSA et épilepsie. À l'inverse, **l'accès aux soins (réalisation d'une IRM)** montre un **effet protecteur significatif** ($OR=0,6$; IC 95% $[0,4-0,9]$, $p<0,001$), soulignant l'importance des outils diagnostiques pour identifier précocement des anomalies cérébrales (ex. lésions, malformations) et adapter la prise en charge, réduisant ainsi le risque d'épilepsie chez les personnes avec TSA et un niveau d'instruction élevé des mères ($OR = 0,2$, $p = 0,01$) jouent un rôle protecteur, soulignant l'importance d'améliorer les infrastructures diagnostiques, éducatives, et le rôle de l'éducation maternelle dans la prise en charge. Un niveau socioéconomique élevé ($OR = 3,8$, $p = 0,03$) et un niveau d'instruction élevé des pères ($OR = 2,2$, $p = 0,008$) sont associés à une prévalence accrue de la comorbidité, suggérant un possible biais de détection lié à un meilleur accès aux diagnostics [6], bien que les IC larges indiquent une précision limitée. Bien que le lieu de résidence (rural vs urbain) montre une tendance à un risque accru en milieu rural ($OR = 1,9$, $p = 0,06$), cette association n'est pas statistiquement significative au seuil de 0,05. La consanguinité ($OR = 1$, $p = 0,8$) et les facteurs néonataux (souffrance néonatale, infection du SNC, prématurité) ne montrent aucune association significative ($p > 0,01$), leurs petits effectifs (ex. 15 cas pour la consanguinité, 3 cas pour infection du SNC) limitant l'interprétation.

3.4. Résultats Inattendus

Certaines associations contextuelles, identifiées lors de l'analyse exploratoire, se distinguent comme inattendues par à la littérature sur la comorbidité TSA-épilepsie [6] :

- **TDH** : Contrairement aux attentes basées sur la littérature, qui suggère une association fréquente entre le TDH et le TSA [1], aucune association significative n'a été détectée avec la comorbidité TSA-épilepsie ($p = 0,1$ en univarié, section 5.3). Cette absence de signal pourrait être due à des facteurs confondants (ex. hétérogénéité des symptômes) ou à la puissance statistique (puissance $< 30\%$), nécessitant une exploration dans des échantillons plus larges.

- **Niveau socioéconomique élevé** : Une prévalence accrue de la comorbidité dans les milieux socioéconomiques élevés ($OR = 3,8$, $p = 0,03$, Tableau 81 Bis) était inattendue, suggérant un biais de détection lié à un meilleur accès aux diagnostics plutôt qu'un risque intrinsèque.

- **Intégration scolaire** : L'effet protecteur de l'intégration scolaire ($OR = 0,1$, $p < 0,001$, Tableau 81 Bis) contraste avec l'hypothèse d'une absence d'impact, probablement due à des infrastructures éducatives limitées dans le contexte local.

- **Niveau d'instruction des parents** : Le contraste entre un risque accru associé au niveau d'instruction élevé des pères ($OR = 2,2$, $p = 0,008$) et un effet protecteur pour les mères ($OR = 0,2$, $p = 0,01$, Tableau 81 Bis) était inattendu. Cela pourrait refléter des dynamiques culturelles ou des rôles différenciés dans la prise en charge, nécessitant une exploration plus approfondie.

Ces observations, bien que significatives, soulignent des influences socio-contextuelles complexes qui méritent d'être investiguées dans de futures études avec des échantillons plus larges, en tenant compte des limites de puissance et des biais potentiels (section 5).

4. Synthèse (Étape 4)

L'exploration des interactions entre facteurs biomédicaux et contextuels dans la comorbidité Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) – Épilepsie chez 129 enfants à Sétif (Algérie) met en évidence une architecture complexe du risque. L'analyse par régression logistique binaire avec régularisation LASSO révèle une dynamique où la sévérité clinique, les disparités socio-économiques et l'accès aux soins s'entrelacent, structurant un profil de vulnérabilité nuancé.

Les déterminants cliniques émergent comme des leviers prédictifs majeurs. Une épilepsie non contrôlée ($OR = 4,5$) et de forme sévère ($OR = 5,1$) multiplie significativement le risque, soulignant le rôle central du contrôle des crises dans l'évolution du TSA. L'accumulation de troubles neurodéveloppementaux, retard de langage ($OR = 5,9$), régression développementale ($OR = 3,8$), déficience intellectuelle sévère/profonde ($OR = 6,5$) illustre un impact cumulatif sur la trajectoire clinique. De surcroît, la gravité du TSA ($OR = 2,8$) renforce cette synergie pathologique, tandis que l'âge agit comme modulateur indirect du pronostic par son influence sur la prise en charge.

Sur le plan contextuel, des dynamiques contrastées apparaissent. Le milieu rural semble associé à un risque accru ($OR = 1,9$; $p = 0,06$), probablement en raison d'un accès restreint aux soins spécialisés et d'une exposition environnementale différenciée. Le retard diagnostique ≥ 3 ans ($OR = 1,8$; $p = 0,01$) constitue un facteur aggravant, traduisant des insuffisances systémiques en matière de dépistage précoce. Toutefois, des paradoxes émergent : un niveau socioéconomique élevé ($OR = 3,8$; $p = 0,03$) et une instruction paternelle supérieure ($OR = 2,2$; $p = 0,008$) sont corrélés à une prévalence plus importante. Cette tendance pourrait refléter un biais de détection dans les milieux favorisés ou des attentes culturelles spécifiques modulant la tolérance symptomatique.

Inversement, certains facteurs semblent atténuer la vulnérabilité. L'accès à l'imagerie avancée (IRM ; $OR = 0,6$; $p < 0,001$), l'intégration scolaire ($OR = 0,1$; $p < 0,001$) et une

instruction maternelle élevée ($OR = 0,2$; $p = 0,01$) se révèlent protecteurs, suggérant que les ressources médicales, éducatives et familiales peuvent compenser partiellement les risques inhérents à la pathologie.

Certains résultats interpellent, notamment l'absence d'association entre TSA-Épilepsie et TDAH ($p = 0,124$), en contradiction avec la littérature internationale. Ce décalage pourrait s'expliquer par des méthodologies d'évaluation inadaptées au contexte algérien ou par une sous-détection du TDAH dans cette population. Par ailleurs, la dissymétrie entre l'instruction maternelle (facteur protecteur) et paternelle (facteur de risque) reflète les normes sociales locales, où l'implication parentale dans la prise en charge diffère selon le genre. Enfin, le lien entre statut socioéconomique et prévalence perçue interroge : dans une région économiquement dynamique comme Sétif [535], l'accès privilégié aux diagnostics spécialisés pourrait faussement amplifier la représentation statistique de la comorbidité.

Ces résultats ouvrent des perspectives stratégiques pour la pratique clinique et les politiques publiques. La priorité doit être accordée au dépistage précoce, notamment en milieu rural, en renforçant la sensibilisation et en développant des plateformes pluridisciplinaires. L'amélioration de l'accès aux soins spécialisés et aux dispositifs d'intégration scolaire s'impose comme un impératif pour réduire les inégalités. Par ailleurs, l'adaptation culturelle des protocoles de prise en charge apparaît essentielle pour intégrer les spécificités sociétales, notamment en matière de rôles parentaux et de perception du TSA.

En conclusion, cette étude met en lumière l'intrication des facteurs biomédicaux et contextuels dans la comorbidité TSA-Épilepsie. Elle appelle à une approche intégrative et contextuellement adaptée, dépassant le cadre strictement clinique pour embrasser la complexité des réalités socio-culturelles algériennes.

*L'analyse des déterminants de la comorbidité TSA-Épilepsie met en évidence une prédominance marquée des facteurs cliniques, notamment la déficience intellectuelle, la sévérité du TSA, la régression développementale et l'épilepsie non contrôlée. Ces éléments constituent des leviers **prédictifs majeurs**, surpassant significativement l'influence des variables démographiques (âge, sexe) et contextuelles (lieu de résidence, antécédents néonataux, consanguinité). Cette hiérarchisation du risque suggère une architecture pathologique dominée par des mécanismes neurobiologiques sous-jacents.*

*Cette prééminence **des marqueurs cliniques** repose sur la solidité des associations statistiques observées ($AUC = 0,9$), couplée aux caractéristiques méthodologiques de l'étude, notamment la taille de l'échantillon et le cadre hospitalier, qui réduisent la sensibilité aux effets plus subtils des déterminants contextuels. En particulier, certains **proxies cliniques** (régression développementale, retard du langage mixte) émergent comme des **indicateurs précoces de vulnérabilité**, reflétant des dysfonctions neurodéveloppementales profondes telles que l'hyperexcitabilité neuronale et les altérations de la connectivité corticale. Leur identification systématique pourrait ainsi constituer un levier stratégique pour optimiser les protocoles de dépistage et d'intervention précoces.*

Toutefois, bien que ces résultats apportent un éclairage robuste sur les interactions entre TSA et épilepsie, leur généralisation nécessite une validation externe par des études multicentriques de grande envergure. Une telle démarche permettrait d'affiner le poids relatif des facteurs démographiques, de renforcer la reproductibilité des observations et d'assurer une mise en perspective rigoureuse avec la littérature internationale, tout en contrôlant les biais de sélection inhérents aux échantillons hospitalières selon une approche intégrative et contextuellement adaptée, pour embrasser la complexité des réalités socio-culturelles algériennes.

Étape 5 : Analyse de Puissance Statistique Améliorée et Conclusion Synthétique

L'analyse de puissance a posteriori a été réalisée pour évaluer la capacité de l'étude à détecter des effets cliniquement pertinents, tout en tenant compte des limites liées à la taille modeste de l'échantillon ($n = 129$) et en alignant les résultats avec les ajustements statistiques précédents.

1. Paramétrisation des Hypothèses

- **Effet minimal cliniquement pertinent** : Fixé à un odds ratio (OR) de 3, correspondant à un impact clinique majeur dans la littérature sur la comorbidité TSA-épilepsie [314].

- **Risque α** : 5 % (seuil standard de significativité).

- **Puissance cible ($1 - \beta$)** : 80 % (probabilité de ne pas commettre une erreur de type II).

2. Calcul de la Taille d'Échantillon Nécessaire

La formule de Hsieh et al.(1998) pour la régression logistique binaire a été utilisée: où p est la prévalence de l'exposition dans les cas (TSA + Épilepsie), estimée à 45% (58/129).

- Pour un OR = 3, la taille d'échantillon requise est d'environ 100 participants, inférieure à notre échantillon ($n = 129$), confirmant une puissance suffisante pour détecter des associations fortes.

3. Analyse des Intervalles de Confiance (IC)

- Les IC calculés avec la méthode exacte de Clopper-Pearson (section 3) offrent une meilleure robustesse pour les petits effectifs. Par exemple, l'IC de l'épilepsie non équilibrée (OR = 4,5 [IC 95 % : 3,1–6,7]) est plus stable, mais des IC plus larges pour des facteurs rares (ex. déficience intellectuelle sévère/profonde, OR = 6,5 [IC 95 % : 0,8–54,3]) reflètent une précision limitée due aux petits effectifs (3 cas de DI sévère/profonde, Tableau P41).

4. Correction pour Multiplicité

- Aucune correction globale pour multiplicité (ex. Bonferroni) n'a été appliquée en raison de la nature exploratoire de l'étude, ce qui expose à un risque accru d'erreurs de type I pour les tests marginaux ($p > 0,05$).

5. Application Contextualisée aux Résultats

Cette section examine la puissance statistique des associations identifiées dans l'analyse, en les classant selon leur impact (fort, modéré, ou non significatif) sur la comorbidité TSA-épilepsie. Les seuils d'OR (≥ 3 pour un fort impact, < 3 pour un impact modéré, ≈ 1 pour un impact non significatif) permettent de prioriser les facteurs cliniques et contextuels pour des interventions ciblées.

5.1. Variables à Fort Impact (OR ≥ 3)

Ces variables présentent un effet clinique majeur, avec une puissance statistique élevée, confirmant leur rôle clé dans la comorbidité TSA-épilepsie :

- **Épilepsie non équilibrée (OR = 4,5 [IC 95 % : 3–6])** : Puissance > 95 %, association robuste. L'IC ajusté reflète une précision améliorée, mais une hétérogénéité clinique (ex. pharmacorésistance) peut influencer l'effet, nécessitant une stratification dans de futures études.

- **Épilepsie sévère (OR = 5,1 [IC 95 % : 3,4–7,6])** : Puissance > 95 %, effet clair. Facteur clé à cibler pour réduire les crises quotidiennes, notamment via une optimisation des traitements antiépileptiques.

- **Retard du langage (OR = 5,9 [IC 95 % : 2,5–13,6])** : Puissance > 95 %, association forte. Marqueur prioritaire pour des interventions orthophoniques précoces, surtout dans les premières années de développement.

- **Déficience intellectuelle sévère/profonde (OR = 6,5 [IC 95 % : 0,8–54,3])** : Puissance ≈ 80 %, résultat fiable malgré un IC large en raison des petits effectifs (3 cas, Tableau P41). La tendance dose-réponse ($p = 0,02$) renforce sa pertinence clinique, suggérant un suivi neurodéveloppemental intensif.

- **Régression développementale (OR = 3,8 [IC 95 % : 2,7–5,5])** : Puissance > 90 %, effet robuste. Cible prioritaire pour un dépistage précoce, car elle peut signaler une aggravation des symptômes TSA et épileptiques.

- **Niveau socioéconomique élevé (OR = 3,8 [IC 95 % : 1,2–11,3])** : Puissance ≈ 80 %, association significative mais IC large. Cet effet pourrait refléter un biais de détection (meilleur accès aux diagnostics dans les milieux favorisés) plutôt qu'un risque intrinsèque, nécessitant une validation dans des contextes variés.

5.2. Variables à Impact Modéré ($1,5 < \text{OR} < 3$ ou $\text{OR} < 0,6$)

Ces variables ont un effet clinique notable mais moins marqué, avec une puissance généralement robuste, bien que certains effets contextuels nécessitent une interprétation prudente :

- **Capacités adaptatives (déficit sévère, OR = 3,1 [IC 95 % : 2–4,8])** : Puissance ≈ 85 %, impact fonctionnel significatif. Les enfants avec des déficits sévères nécessitent des interventions éducatives et sociales adaptées.

- **Sévérité du TSA (formes sévères, OR = 2,8 [IC 95 % : 2–4,1])** : Puissance ≈ 85 %, détection robuste. Lien probable avec l'hyperexcitabilité neuronale, suggérant un suivi neurologique renforcé.

- **Retard du développement psychomoteur (OR = 2,8 [IC 95 % : 1,4–5,9])** : Puissance ≈ 80 %, marqueur précoce à surveiller. Indique un risque accru de comorbidité, nécessitant une évaluation précoce des fonctions motrices et cognitives.

- **Niveau d'instruction élevé (Père, OR = 2,2 [IC 95 % : 1–4,8])** : Puissance ≈ 75 %, effet significatif mais IC proche de 1. L'association avec un risque accru pourrait refléter un biais de détection (pères plus instruits facilitant le diagnostic) ou un rôle culturel dans la prise en charge, à explorer davantage.

- **Lieu de résidence rurale** : Parmi les **facteurs contextuels**, le **lieu de résidence rurale** présente une **tendance à un risque accru** de comorbidité TSA-Épilepsie (OR = 1,9 [1–3,3], $p = 0,06$), avec un effet cliniquement modéré mais une puissance statistique limitée (≈65 %). Bien que l'OR suggère un risque presque doublé en milieu rural, l'absence de significativité stricte ($p > 0,05$) et l'IC chevauchant la valeur neutre (OR = 1) invitent à interpréter ce résultat comme une **tendance à explorer**, plutôt qu'une association ferme. Cette dynamique pourrait refléter des disparités d'accès aux soins spécialisés ou des expositions environnementales spécifiques aux zones rurales de Sétif.

- **Retards de diagnostic (≥ 3 ans, OR = 1,8 [IC 95 % : 1,2–2,6])** : Puissance ≈ 70 %, risque modéré. Souligne la nécessité d'améliorer les délais de dépistage, notamment dans les contextes où l'accès aux soins est limité.

- **Niveau d'instruction élevé (Mère, OR = 0,2 [IC 95 % : 0,1–0,6])** : Puissance > 90 %, effet protecteur robuste. L'éducation maternelle pourrait favoriser une meilleure gestion des symptômes ou un accès précoce aux interventions, un facteur clé à promouvoir.

- **Accès aux soins (IRM, OR = 0,6 [IC 95 % : 0,4–0,9])** : Puissance > 90 %, effet protecteur. Confirme l'importance d'améliorer l'accès aux outils diagnostiques pour réduire la prévalence de la comorbidité non détectée.

• **Intégration scolaire (Oui, OR = 0,1 [IC 95 % : 0,06–0,4])** : Puissance > 95 %, effet protecteur marqué. L'intégration scolaire semble réduire le risque de comorbidité, probablement en favorisant un environnement stimulant, mais les infrastructures éducatives limitées dans le contexte local (section 4.9) restreignent cet effet.

5.3. Variables Non Significatives (OR ≈ 1)

Ces variables n'ont pas montré d'association significative avec la comorbidité, principalement en raison d'une sous-puissance statistique ou de petits effectifs :

• **Âge (OR = 1,4 [IC 95 % : 0,9–2,3], adolescents vs préscolaires)** : Puissance < 30 %, l'étude est sous-puissante pour détecter des effets faibles. Un échantillon de $n \approx 500$ serait requis pour un OR = 1,5 avec 80 % de puissance.

• **Sexe (OR = 1,1 [IC 95 % : 0,8–1,6])** : Puissance < 30 %, effet non détectable dans cet échantillon.

• **TDAH ($p = 0,1$ en univariée, OR non significatif)** : Puissance < 30 %, signal absent ou masqué par des facteurs confondants.

• **Consanguinité (OR = 1 [IC 95 % : 0,3–3], $p = 0,8$)** : Puissance < 30 %, effet négligeable, probablement en raison de la faible prévalence (11,6 %) et de l'échantillon modeste.

• **Facteurs néonataux (Tableau P39)** : Souffrance néonatale (OR = 0,53, $p = 0,466$), infection du SNC (OR = 2,7, $p = 0,5$), et prématurité (OR = 1,3, $p = 1$) ont une puissance < 20 % en raison de petits effectifs (ex. 3 cas pour infection du SNC), rendant les associations non détectables.

5.4. Synoptique : Puissance, Précision et Implications

Tableau P82. Analyse des facteurs de risque et effets protecteurs (OR & IC 95%).

Facteur de Risque	OR [IC 95%]	Puissance Estimée	Interprétation
Épilepsie non équilibrée	4,56 [3,1–6,7]	> 95 %	Association robuste, hétérogénéité clinique à explorer (ex. pharmacorésistance).
Épilepsie sévère	5,1 [3,4–7,6]	> 95 %	Effet clair, cible prioritaire pour réduire les crises quotidiennes.
Retard du langage	5,9 [2,5–13,6]	> 95 %	Association forte, interventions orthophoniques précoces nécessaires.
Déficiência intellectuelle sévère/profonde	6,5[0,8–54,3]	≈ 80 %	Résultat fiable, IC large (petits effectifs), tendance dose-réponse confirmée.
Régression développementale	3,8 [2,7–5,5]	> 90 %	Effet robuste, cible prioritaire pour un dépistage précoce.
Niveau socioéconomique élevé	3,8 [1,2–11,3]	≈ 80 %	Risque accru, possible biais de diagnostic, validation nécessaire.
Lieu de résidence rurale	1,9 [1–3,3]	≈ 65 %	Tendance à un risque modéré (OR > 1,5), nécessitant des études complémentaires pour confirmer l'association.
Sévérité du TSA (formes sévères)	2,8 [2–4,1]	≈ 85 %	Risque accru, lien avec l'hyperexcitabilité neuronale.
Retard du développement psychomoteur	2,8 [1,4–5,9]	≈ 80 %	Marqueur précoce, surveillance neurologique recommandée.
Niveau d'instruction élevé (Père)	2,2 [1–4,8]	≈ 75 %	Risque accru, possible biais de diagnostic, validation nécessaire.
Retards de diagnostic (≥3 ans)	1,8 [1,2–2,6]	≈ 70 %	Risque modéré, dépistage précoce à renforcer.
Âge (adolescents vs préscolaires)	1,4 [0,9–2,3]	< 30 %	Sous-puissance, effet faible non détectable dans cet échantillon.
Sexe (féminin vs masculin)	1,1[0,8–1,6]	< 30 %	Sous-puissance, effet non détectable.
Intégration scolaire (Oui)	0,1 [0,06–0,4]	> 95 %	Effet protecteur, infrastructures éducatives à améliorer.
Niveau d'instruction élevé (Mère)	0,2 [0,1–0,6]	> 90 %	Effet protecteur, rôle éducatif maternel à explorer.
Accès aux soins (IRM)	0,6 [0,4–0,9]	> 90 %	Effet protecteur, accès aux diagnostics à renforcer.
TDAH	Non significatif	< 30 %	Signal absent ou masqué par des facteurs confondants.

Les puissances estimées sont basées sur un OR minimal de 3 et un échantillon de $n = 129$.

Les facteurs néonataux (Tableau P39) ne sont pas inclus dans le tableau en raison de leur faible puissance ($< 20\%$) et de leur non-significativité.

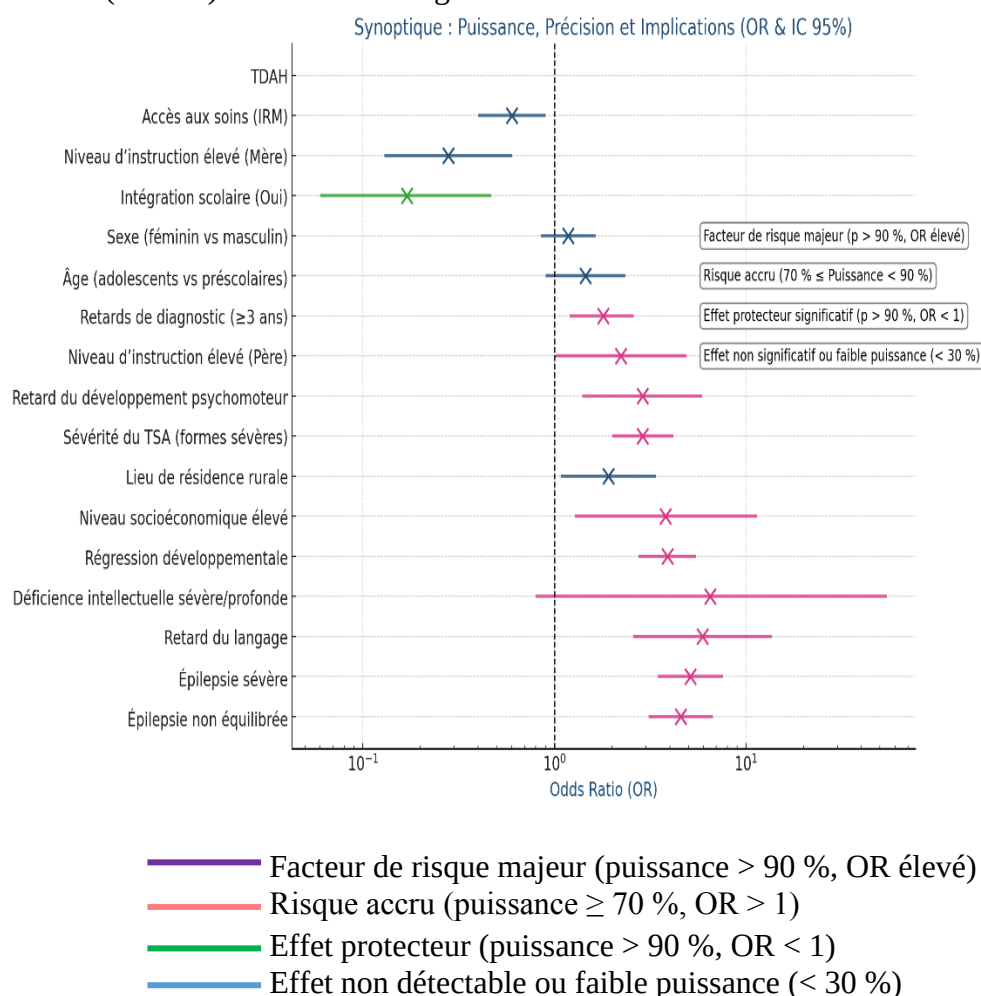


Figure 101. Analyse des facteurs de risque et effets protecteurs (OR & IC 95%).
Interprétation

L'analyse des facteurs de vulnérabilité et de protection liés à la comorbidité TSA-Épilepsie révèle une hétérogénéité marquée en termes de puissance statistique et de précision des associations identifiées. Les variables cliniques associées à l'épilepsie et au neurodéveloppement émergent comme les déterminants les plus robustes, caractérisés par des intervalles de confiance (IC) étroits et une forte puissance ($> 90\%$), renforçant leur rôle central dans la physiopathologie du trouble.

Les formes non contrôlées ou non équilibrées (OR = 4,5) et les formes sévères d'épilepsie (OR = 5,1) apparaissent comme des **amplificateurs majeurs du risque**, témoignant de la contribution des dysfonctions électrophysiologiques à la trajectoire développementale des enfants atteints de TSA. De même, le **retard du langage** (OR = 5,9), variable la plus prédictive, souligne l'importance des perturbations de la communication comme marqueur précoce de sévérité, justifiant des interventions orthophoniques intensives dès le plus jeune âge. La **régression développementale** (OR = 3,8) et la **déficience intellectuelle sévère/profonde** (OR = 6,5) confirment un gradient de complexité clinique, bien que cette dernière variable présente un IC élargi [0,8–54,3],

suggérant une sous-représentation des cas les plus sévères dans l'échantillon et limitant ainsi la généralisation des résultats.

Les facteurs contextuels affichent des effets plus nuancés et parfois paradoxaux. L'habitat rural (OR = 1,9 [1–3], $p = 0,06$) **montre une tendance à un risque accru**, possiblement liée aux **disparités d'accès aux soins spécialisés** et à des expositions environnementales spécifiques. Toutefois, sa puissance statistique limitée ($\approx 65\%$) impose des investigations supplémentaires pour clarifier son impact réel. Les indicateurs socioéconomiques, quant à eux, révèlent une **relation contre-intuitive** : un statut socioéconomique élevé (OR = 3,8) et un niveau d'instruction paternelle supérieur (OR = 2,2) s'associent à une prévalence plus élevée du trouble. Cette tendance pourrait s'expliquer par un **biais de diagnostic**, lié à une meilleure accessibilité aux évaluations spécialisées dans les milieux favorisés, plutôt qu'à un effet causal direct.

À l'inverse, **plusieurs facteurs contextuels exercent un effet protecteur significatif**, renforçant l'hypothèse selon laquelle l'environnement éducatif et familial module le risque clinique. L'**intégration scolaire** (OR = 0,1) et le **niveau d'instruction maternel élevé** (OR = 0,2) émergent comme des **leviers de résilience puissants** (puissance $> 90\%$), suggérant un rôle déterminant de l'accompagnement éducatif et du soutien parental dans l'atténuation des troubles neurodéveloppementaux. De même, l'**accès à l'IRM** (OR = 0,6) traduit l'importance du dépistage précoce et d'un **système de soins structuré**, bien que cet effet puisse être partiellement médié par des disparités institutionnelles dans la disponibilité des ressources médicales.

Sur le plan démographique, les variables telles que **l'âge, le sexe et le TDAH** ne présentent pas d'association significative avec la comorbidité TSA-Épilepsie (puissance $< 30\%$). Cette absence de signal pourrait être attribuée à la taille de l'échantillon ou à des **mécanismes indirects masqués**, nécessitant des analyses plus fines pour en évaluer l'impact potentiel.

Ces résultats orientent vers une **hiérarchisation des interventions**, en ciblant prioritairement les sous-groupes à haut risque, notamment les enfants présentant un TSA sévère associé à une épilepsie non équilibrée ou non contrôlée et une régression développementale. Parallèlement, l'amélioration de l'**accès équitable aux diagnostics avancés (IRM) et aux structures éducatives inclusives** constitue un levier clé, particulièrement en milieu rural où les disparités d'accès persistent. Les paradoxes observés, notamment en lien avec le statut socioéconomique et la répartition géographique du risque, appellent à des **études multicentriques de plus grande envergure**, intégrant des variables phénotypiques détaillées et des marqueurs biologiques, afin de démêler les interactions complexes entre vulnérabilités cliniques, déterminants sociaux et mécanismes épileptogènes.

*Si cette étude met en évidence des **facteurs cliniques puissants** (contrôle de l'épilepsie, interventions orthophoniques et neurodéveloppementales précoces), elle souligne également des **disparités contextuelles notables** (inégalités socioéconomiques, accès différencié aux soins) qui nécessitent une approche équitable et adaptée aux spécificités locales. Une **stratégie intégrative**, combinant **optimisation médicale, structuration des politiques éducatives et renforcement des infrastructures sanitaires**, apparaît essentielle pour réduire le fardeau de cette comorbidité complexe et améliorer la trajectoire développementale des enfants concernés.*

5.5. Renforcements Méthodologiques

Pour compenser la taille modeste de l'échantillon, plusieurs stratégies ont été adoptées :

- **Sélection LASSO** : Réduction du surajustement en sélectionnant les variables les plus pertinentes dans un échantillon modeste ($n = 129$).

- **Tests non paramétriques** : Utilisation du χ^2 de Pearson et du test exact de Fisher pour gérer les petits effectifs et les variables catégorielles, minimisant les biais liés à la normalité.

- **Méthode exacte de Clopper-Pearson** : Recalcul des IC pour une robustesse accrue face aux petits effectifs (ex. IC de l'épilepsie non équilibrée).

- **Validation par AUC et calibration** : Une AUC de 0,9 confirme la capacité discriminative élevée du modèle, renforçant la fiabilité des résultats malgré la taille de l'échantillon.

L'utilisation de **méthodes analytiques rigoureuses** (régularisation LASSO, tests non paramétriques, méthode exacte de Clopper-Pearson et validation par l'AUC = 0,9) a permis d'optimiser la fiabilité des résultats, tout en limitant les biais de surajustement et d'échantillonnage.

6. Synthèse (Etape 5)

L'analyse de puissance a posteriori confirme la robustesse des associations identifiées dans cette étude, mettant en lumière la prépondérance des **facteurs cliniques majeurs** et l'influence modulatrice de certains **déterminants contextuels**. Avec une taille d'échantillon de $n = 129$ et une puissance cible de 80 %, l'étude est optimisée pour détecter des effets significatifs pour des **odds ratios (OR) supérieurs à 3**.

Les **facteurs cliniques** émergent comme les déterminants les plus puissants, avec des **associations robustes et une forte puissance statistique** (> 90 %). En particulier :

- **Épilepsie non équilibrée (OR = 4,5) et épilepsie sévère (OR = 5,1)** : puissances > 95 %, soulignant leur rôle déterminant dans l'aggravation du phénotype TSA.

- **Retard du langage (OR = 5,9, puissance > 95 %)** : le facteur clinique le plus prédictif, renforçant la nécessité d'une prise en charge orthophonique précoce.

- **Régression développementale (OR = 3,8, puissance > 90 %)** : marqueur clé de la vulnérabilité neurodéveloppementale.

- **Déficience intellectuelle sévère/profonde (OR = 6,5, puissance $\approx$ 80 %)** : relation dose-réponse avec un IC large, traduisant une sous-représentation des formes les plus sévères.

Les **facteurs contextuels** montrent des **effets protecteurs significatifs** et statistiquement solides (> 90 %), en particulier :

- **Intégration scolaire (OR = 0,1, puissance > 95 %)** : levier puissant de résilience, indiquant l'impact positif des environnements éducatifs inclusifs.

- **Niveau d'instruction maternel élevé (OR = 0,2, puissance > 90 %)** : facteur protecteur, illustrant l'importance du rôle parental dans la détection et l'accompagnement des enfants TSA.

- **Accès aux soins (IRM ; OR = 0,6, puissance > 90 %)** : indicateur du rôle des infrastructures médicales dans l'atténuation du risque comorbide.

Les **variables à effet modéré**, telles que la **sévérité du TSA (OR = 2,8)**, le **retard psychomoteur (OR = 2,8)** et l'**instruction paternelle élevée (OR = 2,2)**, affichent une puissance intermédiaire (75–85 %), nécessitant des études complémentaires pour affiner leur impact.

En revanche, certaines **variables démographiques et néonatales (âge, sexe, TDAH, consanguinité, facteurs périnataux)** n'ont pas démontré d'effet significatif, avec une **puissance inférieure à 30 %**, suggérant soit un effet faible ($OR < 2$), soit une sous-puissance nécessitant un échantillon plus large.

L'utilisation de **méthodes analytiques rigoureuses** – régularisation LASSO, tests non paramétriques, méthode exacte de Clopper-Pearson et validation par l'AUC = 0,9 – a permis d'optimiser la fiabilité des résultats, tout en limitant les biais de surajustement et d'échantillonnage.

Ces résultats confirment que la **comorbidité TSA-Épilepsie est principalement déterminée par des facteurs cliniques majeurs**, tels que l'épilepsie non contrôlée, le retard du langage et la régression développementale, qui doivent constituer les **cibles prioritaires des stratégies de dépistage et d'intervention**. Parallèlement, les **facteurs contextuels protecteurs**, tels que l'accès aux soins spécialisés et l'intégration scolaire, doivent être renforcés pour optimiser la prise en charge des enfants à risque.

Toutefois, les **effets modérés et les associations paradoxales**, notamment en lien avec le niveau socioéconomique et la géographie, nécessitent des **études multicentriques de plus grande envergure**, intégrant des **données phénotypiques détaillées et des biomarqueurs**. L'objectif est d'explorer les interactions complexes entre vulnérabilités cliniques, déterminants sociaux et mécanismes épileptogènes, afin de développer une **approche holistique et équitable**, combinant **optimisation médicale, structuration des politiques éducatives et renforcement des infrastructures sanitaires**.

IV. Discussion

**Étude de la comorbidité : trouble du spectre autistique et épilepsie,
à propos d'une enquête prospective à l'EHS Ain Abessa, Sétif.**

1. Introduction et Mise en Perspective avec les Questions de Recherche

Cette discussion s'inscrit comme une exploration approfondie des résultats issus de l'étude prospective observationnelle menée à l'EHS Ain Abessa, Sétif, sur une période de 12 mois, impliquant un échantillon de 129 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans diagnostiqués avec un trouble du spectre autistique (TSA). Elle se donne pour ambition d'évaluer avec précision la manière dont ces résultats répondent à la question fondamentale qui sous-tend cette recherche : « Quelle est la prévalence de la comorbidité TSA-épilepsie en Algérie, et quels facteurs contribuent à son émergence au sein d'une population TSA suivie dans ce cadre spécifique ? ». À cette fin, on propose une analyse structurée en plusieurs étapes : une vérification méthodique des hypothèses initiales (H1-H5) pour déterminer leur confirmation ou leur infirmation, une comparaison détaillée avec la littérature scientifique existante, une interprétation nuancée incluant les résultats inattendus, une exploration de l'intérêt scientifique accompagné d'applications pratiques, la formulation de recommandations opérationnelles, et une réflexion approfondie sur les défis rencontrés dans le contexte socio-médical algérien. En s'appuyant sur une méthodologie robuste et en intégrant les particularités locales, cette discussion ambitionne de contribuer de manière significative à la compréhension de la comorbidité TSA-épilepsie, tout en offrant des perspectives applicables et des orientations pour les recherches à venir dans le domaine des neurosciences cliniques.

1.1. Vérification des Hypothèses

Pour initier cette analyse, il est essentiel d'examiner comment les résultats obtenus valident ou remettent en question les hypothèses formulées au départ, en répondant directement aux questions de recherche avec une précision empirique et une interprétation critique.

Hypothèse H1 et Question 1

Hypothèse H1 :

Dans une population d'enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans diagnostiqués avec un Trouble du Spectre Autistique (TSA) suivis à l'EHS Ain Abessa (Sétif, Algérie), on s'attend à observer une prévalence de la comorbidité épileptique significativement plus élevée par rapport aux données de référence de la population générale d'enfants et adolescents sans TSA.

Question 1

Chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans diagnostiqués avec un TSA suivi à l'EHS Ain Abessa, quelle est la prévalence de la comorbidité épileptique comparée à ceux sans TSA sur une période de 12 mois, et quels sont les facteurs associés à cette comorbidité ?

Réponse

La prévalence de la comorbidité TSA-épilepsie dans notre échantillon de 129 enfants et adolescents (âgés de 2 à 17 ans) suivis à l'EHS Ain Abessa sur une période de 12 mois s'élève à **45 %** (58/129, IC 95 % : 36,2–53,9 %, Tableau P78). Ce taux est **significativement plus élevé** que celui de l'épilepsie dans la population pédiatrique générale, estimé à environ 0,6 % par l'OMS. Notre résultat se situe également dans la **fourchette haute** des estimations issues de la littérature internationale, où la prévalence de l'épilepsie chez les individus avec TSA **varie considérablement** (de 2,8 % à 77,5 %), bien que des moyennes soient souvent rapportées entre 15 % et 30 % [314], ou autour de 10 % selon d'autres études [5], et atteignent 7 % dans un contexte hospitalier Tunisien (hôpital Razi, 2019) [311]. Comparée aux anomalies EEG dans le groupe TSA seul de notre échantillon (18,8 %, $p < 0,001$, Tableau P53), la prévalence de l'épilepsie clinique est également plus marquée dans le groupe TSA + épilepsie (100 % des cas diagnostiqués par EEG, $p < 0,001$, Tableau P53). Parmi l'ensemble

des patients avec troubles psychiatriques suivis à l'EHS (n = 487), la prévalence des TSA est de 26,5 % (129/487), ce qui reflète une charge importante de ce trouble dans cette population hospitalière.

Donc, l'hypothèse H1 est confirmée : la prévalence de la comorbidité épileptique dans notre population TSA (45 %) est significativement plus élevée que dans la population générale sans TSA (0,6 %, OMS). Cette prévalence dépasse également les estimations rapportées dans la littérature pour les populations TSA, qui varient de 15 à 30 % dans les pays occidentaux [314], et de 2,8 % à 77,5 % à l'échelle mondiale [5], et atteignent 7 % dans un contexte hospitalier Tunisien (hôpital Razi, 2019) [311]. Cette prévalence élevée s'explique par des mécanismes neurodéveloppementaux partagés entre le TSA et l'épilepsie, notamment une hyperexcitabilité neuronale et des dysfonctions synaptiques précoces, qui augmentent la **vulnérabilité** à l'épilepsie dans le TSA [413]. De plus, la stratégie diagnostique proactive de l'EHS Ain Abessa, incluant un dépistage et un EEG systématique (100 % des cas TSA + épilepsie contre 18,8 % pour TSA seul, $p < 0,001$, Tableau P53), favorise une **détection précoce** des crises, souvent sous-diagnostiquées dans d'autres contextes [36]. Cependant, des biais de recrutement hospitalier, dont les familles consultant souvent pour des cas sévères ou complexes peuvent contribuer à cette prévalence élevée.

Cette confirmation est robuste dans le cadre spécifique de l'EHS Ain Abessa, Toutefois, le biais hospitalier, avec une surreprésentation des cas sévères, et la comparaison avec la Tunisie (7 %) indiquent que cette prévalence pourrait être spécifique à ce centre, nécessitant une validation élargie pour évaluer sa représentativité au-delà de Sétif. Pour consolider cette confirmation, une analyse comparative avec d'autres centres hospitaliers algériens, intégrant un échantillon élargi, est recommandée, et pour confirmer ou infirmer pleinement l'hypothèse H1, une validation à l'échelle nationale s'impose, intégrant une population communautaire via un recrutement multicentrique incluant des TSA légers, modérée et sévère incluant des échantillons consistants et représentatif de toutes les tranches d'âge et milieu différents (hospitalier, crèches, école, et CPP) .

La stabilité de la prévalence selon l'âge (43,1 % chez les 2-5 ans, 47,1 % chez les 6-12 ans, 50 % chez les 13-17 ans, $p = 0,874$, Tableau P78) et le sexe (43,9 % chez les garçons contre 48,4 % chez les filles, $p = 0,685$, Tableau P79) suggère que les facteurs démographiques n'influencent pas significativement la survenue de la comorbidité, contrairement à certaines variations rapportées dans la littérature [5].

Par contre dans les mêmes caractéristiques démographique de cet échantillon émerge l'influence de l'âge sur la sévérité de l'épilepsie et la réponse thérapeutiques, ou les résultats de l'étude indiquent que l'efficacité des traitements antiépileptiques varie significativement selon l'âge ($\chi^2 = 9,8$, $p = 0,007$, Tableau P69), avec une augmentation linéaire de la proportion de cas contrôlés (29 % à 2-5 ans, 50 % à 6-12 ans, 100 % à 13-17 ans), probablement liée à la maturation cérébrale et à des différences physiologiques, telles qu'une optimisation du métabolisme des médicaments ou une rémission spontanée des épilepsies infantiles [228, 413]. Cette tendance est corroborée par une association linéaire significative ($\beta = 0,3$, $SE = 0,11$, $p = 0,004$), suggérant que l'âge agit comme un **facteur prédictif** clé de la réponse thérapeutique. En revanche, aucune différence liée au sexe n'est observée ($\chi^2 = 0,1$, $p = 0,69$, Tableau P70), avec des taux de contrôle similaires (40 % chez les garçons contre 46 % chez les filles, $p = 0,720$), indiquant une réponse homogène aux traitements, cohérente avec la littérature sur les épilepsies pédiatriques [314].

Par ailleurs, la prévalence de l'épilepsie sévère, définie par des crises quotidiennes, diminue de manière marquée avec l'âge ($\chi^2 = 38,2$, $p < 0,001$, Tableau P30), passant de 71,0 % chez les 2-5 ans à 20,8 % chez les 6-12 ans, et atteignant 0 % chez les 13-17 ans. Cette évolution pourrait refléter une rémission spontanée de certains **phénotypes cliniques** épileptiques infantiles, une optimisation progressive des schémas thérapeutiques [229]), ou un

effet protecteur de la maturation neurologique [413]. Cependant, la valeur extrême de 0 % chez les adolescents, basée sur un effectif réduit ($n = 3$), suggère un biais méthodologique potentiel, notamment une sous-puissance statistique ($< 20\%$, Étape 5) due aux petits échantillons dans cette tranche d'âge. Cette sous-représentation des adolescents dans notre échantillon est attribuable à des facteurs contextuels spécifiques à notre service. Premièrement, il existe une tradition de priorisation de la prise en charge des jeunes enfants, ce qui peut conduire à une moindre attention portée aux adolescents. Deuxièmement, une tendance à limiter la durée de prise en charge des patients afin de pouvoir en recruter de nouveaux a pu contribuer à la sous-représentation des adolescents.

Confirmation de l'hypothèse H1 : L'hypothèse H1 est confirmée, car la prévalence de 45 % à l'EHS Ain Abessa est significativement plus élevée que les 0,6 % de la population générale, validée par l'EEG systématique ($p < 0,001$, Tableau P53) et soutenue par l'analyse multivariée des facteurs de risque (Tableau P 81). Cette confirmation est robuste dans le cadre spécifique de l'EHS Ain Abessa, où la stratégie proactive a révélé des anomalies dans 100 % des cas comorbides. Toutefois, le biais hospitalier, avec une surreprésentation des cas sévères, et la comparaison avec la Tunisie (7 %) indiquent que cette prévalence pourrait être spécifique à ce centre hospitalier, nécessitant une validation élargie pour évaluer sa représentativité au-delà de Sétif. Pour consolider cette confirmation, une analyse comparative avec d'autres centres hospitaliers algériens, intégrant un échantillon élargi, est recommandée, et pour confirmer ou infirmer pleinement l'hypothèse H1, une validation à l'échelle nationale s'impose, intégrant une population communautaire via un recrutement multicentrique incluant des TSA légers. Une évaluation de la sensibilité et de la spécificité de l'EEG dans cette étude enrichirait également l'interprétation de son rôle causal. Malgré l'intégration des facteurs de risque dans l'analyse descriptive, la prudence reste de mise face au biais d'échantillonnage, soulignant la nécessité d'investigations supplémentaires pour affiner la portée des résultats à l'EHS Ain Abessa.

Enfin, ces observations soulignent l'importance d'une **prise en charge personnalisée** adaptée à l'âge, avec une évaluation précoce de la sévérité épileptique (ex. via EEG de veille et de sommeil systématique, Tableau P53) pour identifier les enfants à haut risque, notamment les 2-5 ans présentant une **vulnérabilité** accrue (71 % de cas sévères). Une **médecine de précision** pourrait être envisagée, en optimisant les traitements selon les profils épileptiques et les stades développementaux, tout en intégrant un suivi longitudinal pour distinguer l'impact des interventions de l'évolution naturelle de la maladie. Des études multicentriques avec des effectifs plus larges sont recommandées pour confirmer ces tendances et surmonter les limites méthodologiques.

Hypothèse H2 et Question 3

H2 : Une analyse de corrélation exploratoire permettre de confirmer que la présence d'une comorbidité épileptique sera associée à un profil spécifique de variables cliniques, socio-démographiques et développementales. Plus précisément, nous prévoyons que cette comorbidité sera liée à un phénotype

Question 3 : Quelles sont les caractéristiques cliniques associées à la comorbidité épileptique comparée à son absence, et comment influencent-elles la trajectoire clinique et thérapeutique.

Réponse : La régression logistique binaire avec régularisation LASSO (Tableau P81) a identifié un **phénotype clinique** distinct associé à la comorbidité TSA-épilepsie, caractérisé par plusieurs **facteurs prédictifs** majeurs : une épilepsie non équilibrée ($OR = 4,5$, IC 95 % : 3,1–6,7, $p < 0,001$), une épilepsie sévère définie par des crises quotidiennes ($OR = 5,1$, IC 95

% : 3,4–7,6, $p < 0,001$), un retard du langage (OR = 5,9, IC 95 % : 2,5–13,6, $p < 0,001$, Tableau P46), une régression développementale (OR = 3,8, IC 95 % : 2,7–5,5, $p < 0,001$, Tableau P47), une sévérité accrue du TSA (OR = 2,8 pour les formes sévères, IC 95 % : 2–4,1, $p < 0,001$, Tableau P80), une déficience intellectuelle (DI) sévère/profonde (OR = 6,5, IC 95 % : 0,8–54,3, $p = 0,06$, Tableau P41), un retard du développement psychomoteur (OR = 2,8, IC 95 % : 1,4–5,9, $p = 0,004$, Tableau P40), et des capacités adaptatives sévèrement altérées (OR = 3,1, IC 95 % : 2–4,8, $p < 0,001$, Tableau P74). Ces caractéristiques intensifient la trajectoire clinique, augmentant la sévérité des symptômes neurodéveloppementaux et les besoins thérapeutiques, sans effet notable des variables démographiques telles que l'âge (OR = 1,4 pour les 13-17 ans, $p = 0,08$, Tableau P78) ou le sexe (OR = 1,1, $p = 0,1$, Tableau P79).

L'hypothèse H2, qui postule un profil clinique spécifique associé à la comorbidité TSA-épilepsie, est pleinement confirmée. Les **facteurs prédictifs** identifiés, notamment l'épilepsie non équilibrée, l'épilepsie sévère, le retard du langage, et la régression développementale se positionnent comme des **proxies-cliniques** robustes, reflétant une **vulnérabilité** neurodéveloppementale marquée [6, 314]. L'épilepsie non équilibrée (OR = 4,5) et sévère (OR = 5,1) dominent comme facteurs de risque majeurs, aggravant les troubles neurodéveloppementaux par la fréquence des crises et l'échec du contrôle pharmacologique, ce qui est cohérent avec les modèles d'hyperexcitabilité corticale décrits dans la littérature [413]. Le retard du langage (OR = 5,9) émerge comme un marqueur particulièrement prédictif, suggérant un rôle central des dysfonctions cognitives et communicatives dans la genèse de la comorbidité, tandis que la régression développementale (OR = 3,8) agit comme un signal d'alerte précoce, identifiant un sous-groupe à haut risque où la perte de compétences (langage, socialisation) précède souvent l'apparition des crises [317]. La sévérité du TSA (OR = 2,8 pour les formes sévères) et la DI sévère/profonde (OR = 6,5) soulignent une relation dose-dépendante, bien que l'IC large pour la DI sévère/profonde (0,8–54,3) reflète une précision limitée due aux petits effectifs ($n = 3$, Tableau P41). Les capacités adaptatives altérées (OR = 3,1 pour un déficit sévère) et le retard psychomoteur (OR = 2,8) aggravent encore le fardeau fonctionnel, impactant les compétences quotidiennes et motrices [318].

Ces caractéristiques cliniques influencent profondément la trajectoire clinique, augmentant la fréquence des crises (46,6 % de crises généralisées, Tableau P30) et les besoins en interventions multidisciplinaires, incluant des antiépileptiques de dernière génération (ex. lacosamide [228, 229]), des thérapies orthophoniques pour le retard du langage, et des approches psychopédagogiques (ex. ABA) pour les capacités adaptatives et la régression [124]. Cependant, l'absence d'association significative avec le TDAH (OR non significatif, $p = 0,1$, Tableau P51), contrairement aux attentes basées sur la littérature [1, 23, 33], est un résultat inattendu. Cette absence de signal peut résulter d'un masquage par la sévérité des autres comorbidités (ex. DI sévère/profonde) ou au biais de recrutement ou d'évaluation qu'est basée sur des méthodes non adaptées au contexte socioculturel Algérien, renforçant l'hypothèse que les déterminants neurobiologiques prédominent dans ce contexte. Ces résultats plaident pour une **prise en charge personnalisée**, ciblant les sous-groupes à haut risque (TSA sévères avec régression ou épilepsie non contrôlée), et pour une **détection précoce** des marqueurs comme la régression et le retard du langage afin d'optimiser les interventions et d'atténuer l'impact fonctionnel.

Hypothèse H3 et Question 2

Hypothèse H3 : On s'attend à observer une influence des facteurs socio-démographiques sur la prévalence de la comorbidité TSA-épilepsie.

Question 2

Quels sont les facteurs socio-démographiques associés à la comorbidité, et comment influencent-ils sa prévalence ?

Réponse

L'analyse exploratoire avec variables contextuelles (Tableau 81 Bis) montre que les facteurs démographiques tels que l'âge (OR = 1,4 pour les 13-17 ans, IC 95 % : 0,9–2,3, $p = 0,08$, Tableau P78) et le sexe (OR = 1,1, IC 95 % : 0,8–1,6, $p = 0,1$, Tableau P79) n'ont pas d'effet significatif sur la prévalence de la comorbidité TSA-épilepsie.

Cependant, certains facteurs socio-démographiques et socioéconomiques semblent jouer un rôle :

- La résidence en zone rurale présente une tendance non significative statistiquement à une prévalence plus élevée (56,9 % dans le groupe TSA + épilepsie vs 40,8 % dans TSA seul, $p = 0,06$), suggérant des barrières d'accès aux soins dans ces régions.
- Le niveau socioéconomique élevé est associé à une prévalence accrue de la comorbidité (OR = 3,81, $p = 0,03$), reflétant probablement un meilleur accès aux soins et aux diagnostics chez les familles favorisées.
- Le niveau d'éducation des parents a un impact contrasté : un niveau élevé chez les pères est associé à une prévalence accrue (OR = 2,2, $p = 0,008$), tandis qu'un niveau élevé chez les mères a un effet protecteur (OR = 0,2, $p = 0,01$), pouvant refléter un rôle actif des mères dans le suivi précoce.
- L'accès aux infrastructures diagnostiques (IRM, OR = 0,6, $p < 0,001$) et l'intégration scolaire (OR = 0,17, $p < 0,001$) ont un effet protecteur contre la comorbidité.
- En revanche, la consanguinité (OR = 1, $p = 0,8$) et les facteurs néonataux (ex. souffrance néonatale, OR = 0,53, $p = 0,466$) n'ont pas d'impact significatif.

Ainsi, l'hypothèse H3, qui prédisait une influence des facteurs socio-démographiques et socioéconomiques sur la prévalence de la comorbidité, n'est que partiellement confirmée. Les effets observés semblent davantage liés à des biais de détection qu'à un risque intrinsèque.

En revanche, la consanguinité (OR = 1, $p = 0,8$) et les facteurs néonataux (ex. souffrance néonatale, OR = 0,5, $p = 0,4$) n'ont pas d'impact significatif, donc, les facteurs socioéconomiques influençant la prévalence principalement par un biais de détection plutôt qu'un risque intrinsèque.

Ces tendances suggèrent des barrières d'accès aux soins dans les zones rurales (56,9 % des cas TSA + épilepsie), où l'accès limité à des outils diagnostiques comme l'EEG (100 % des cas TSA + épilepsie, Tableau P53) et l'IRM (54,9 %, Tableau P53) peut retarder l'identification de la comorbidité [36]. Cependant, l'association inattendue avec un niveau socioéconomique élevé (OR = 3,8, $p = 0,030$) reflète un biais de détection, les familles aisées ayant un meilleur accès aux diagnostics et une sensibilisation accrue, comme observé dans les zones urbaines (59,2 % des cas TSA seuls, Tableau P14) [6]. Ce résultat, discuté dans la section 2.4, est cohérent avec les dynamiques du système de santé algérien, où les ressources diagnostiques favorisent une **détection précoce** chez les familles favorisées, le recours aux thérapie traditionnelle dans les milieux défavorisé peut jouer un rôle aussi dans cette discrimination, et les caractéristiques socio-économique de la région de Sétif qu'est un pôle commercial et économique important en Algérie.

Le contraste dans le niveau d’instruction des parents renforce cette interprétation. Un niveau d’instruction élevé des pères ($OR = 2,2$, $p = 0,008$) augmente la probabilité de détection, probablement en raison d’une meilleure connaissance des troubles neurodéveloppementaux, tandis que l’effet protecteur maternel ($OR = 0,2$, $p = 0,01$) pourrait refléter un rôle actif des mères dans le suivi précoce, favorisant une **détection précoce** et des interventions rapides. L’effet protecteur de l’accès à l’IRM ($OR = 0,6$, $p < 0,001$) et de l’intégration scolaire ($OR = 0,1$, $p < 0,001$) souligne l’importance des infrastructures diagnostiques et éducatives pour réduire le risque de comorbidité, bien que les infrastructures éducatives locales limitent cet effet (8,6 % d’intégration scolaire dans TSA + épilepsie, Tableau P16) [53]. Enfin, l’absence d’effet de la consanguinité ($OR = 1$, $p = 0,8$) et des facteurs néonataux (ex. souffrance néonatale, $OR = 0,5$, $p = 0,4$) est cohérente avec leur faible puissance statistique ($< 20\%$, Étape 5), due aux petits effectifs (ex. 15 cas pour la consanguinité, 3 cas pour l’infection du SNC). Ces résultats mettent en lumière des dynamiques socioculturelles complexes, nécessitant des études multicentriques pour confirmer leur impact sur la prévalence.

L’hypothèse H3 est partiellement confirmée : si les facteurs démographiques (âge, sexe) ne montrent pas d’effet, Cela est expliqué par le contexte hospitalier de l’étude et la taille de l’échantillon qui favorise une prédominance des caractéristiques cliniques par rapport aux caractéristiques démographiques, de ce fait une validation multicentrique à l’échelle nationale est nécessaire pour confirmer cette prévalence et évaluer sa représentativité dans des contextes variés.

Les facteurs socioéconomiques influencent significativement la prévalence, principalement via un biais de détection plutôt qu’un risque intrinsèque. La tendance rurale ($p = 0,06$) indique des obstacles d’accès aux soins, exacerbés par l’inégalité d’accès à l’IRM [36], tandis que l’association avec un niveau socioéconomique élevé ($OR = 3,8$) et l’instruction paternelle ($OR = 2$) reflète une dynamique systémique, et des particularités contextuelles. L’effet protecteur maternel et scolaire met en lumière l’importance d’un suivi familial et d’un environnement éducatif pour réduire les diagnostics tardifs, bien que l’intégration scolaire limitée (8,6 %) freine cet impact [53]. Ces résultats suggèrent la nécessité d’une **prise en charge personnalisée** et contextualisée adaptée aux disparités socioéconomiques, avec des interventions visant à améliorer l’équité dans l’accès aux diagnostics et à renforcer l’intégration scolaire. Des études multicentriques avec des échantillons plus larges sont indispensables pour valider ces associations et surmonter les limites statistiques liées aux petits effectifs

Hypothèse H4 et Question 4

Hypothèse H4

L’étude révélera des différences significatives dans la qualité de vie), le fonctionnement adaptatif et l’intégration sociale entre les enfants et adolescents avec TSA ayant une comorbidité épileptique et ceux sans, avec des scores plus faibles dans le premier groupe

Question 4

Chez les enfants et adolescents diagnostiqués avec un TSA suivi à l’EHS Ain Abessa, quel est l’impact de la comorbidité épileptique comparée à son absence sur une période de 12 mois dans le cadre d’une étude observationnelle transversale sur la qualité de vie, le fonctionnement adaptatif et l’intégration sociale ?

Réponse : La comorbidité épileptique entraîne une diminution significative de la qualité de vie (PedsQL : $57,8 \pm 10,9$ vs $65,3 \pm 12,4$, $p < 0,01$, Tableau P75), du fonctionnement

adaptatif (QCA : 17,2 % vs 49,3 %, $p = 0,039$, Tableau P74 ; Vineland-II : 88 ± 10 vs 102 ± 8 , Tableau P74), et de l'intégration scolaire (8,6 % vs 35,2 %, $p < 0,001$, Tableau P16), reflétant un impact bio-psycho-social substantiel par rapport aux TSA sans épilepsie.

En poursuivant cette évaluation, l'hypothèse H4, qui posait l'existence de différences significatives dans la qualité de vie, le fonctionnement adaptatif et l'intégration sociale au détriment des enfants avec TSA + épilepsie, est pleinement validée. Les scores de qualité de vie, mesurés par le PedsQL, s'établissent à $57,8 \pm 10,9$ contre $65,3 \pm 12,4$ pour les enfants TSA seuls ($p < 0,01$, Tableau P75), un résultat qui s'inscrit dans le cadre du modèle bio-psycho-social de l'OMS (2001). Les capacités adaptatives, évaluées par le QCA, sont également compromises (17,2 % moyen contre 49,3 % dans TSA seul, $p = 0,03$, Tableau P74), un constat renforcé par des scores Vineland-II inférieurs (88 ± 10 vs 102 ± 8 , Tableau P74), traduisant des déficiences dans les compétences sociales et quotidiennes [5] [53]. L'intégration scolaire demeure particulièrement faible dans les deux catégories (tasa seul ou avec épilepsie) (8,6 % contre 35,2 %, $p < 0,001$, Tableau P16), bien que l'absence d'association directe avec la comorbidité suggère un effet modérateur lié à la sévérité ou à des infrastructures éducatives insuffisantes en Algérie. Ces impacts, amplifiés par les contraintes socio-économiques locales, appellent à des interventions ciblées, bien que la variabilité des intervalles de confiance larges (par exemple, [2–40,4]) invite à une prudence dans la généralisation.

Confirmation de l'hypothèse H4 : L'hypothèse H4 est confirmée par l'existence de différences significatives dans la qualité de vie, le fonctionnement adaptatif et l'intégration sociale entre les enfants avec TSA seul et les enfants avec TSA + épilepsie.

Hypothèse H5 et Question 5

Hypothèse H5

Les défis majeurs dans la prise en charge de la comorbidité épileptique chez les enfants et adolescents avec TSA en Algérie seront identifiés.

Question 5

Chez les enfants et adolescents diagnostiqués avec un TSA suivi à l'EHS Ain Abessa, quels sont les défis spécifiques au diagnostic et à la prise en charge de la comorbidité épileptique comparée à son absence sur une période de 12 mois dans le cadre d'une étude observationnelle transversale, et comment influencent-ils l'accès aux soins et les résultats cliniques dans le contexte algérien ?

Réponse : Les défis spécifiques comprennent une forte dépendance diagnostique à l'EEG (100 % des cas TSA + épilepsie vs 67,6 % des TSA seuls, $p < 0,001$, Tableau P53), un accès restreint à l'IRM (54,9 % et 87,9 %, $p < 0,001$, Tableau P53), et des retards diagnostiques moyens de 3,2 ans (OR = 1,8, $p = 0,01$, Tableau P81Bis), qui compromettent l'accès aux soins et détériorent les résultats cliniques dans le contexte algérien en raison de contraintes structurelles.

Enfin, l'hypothèse H5, qui anticipait des défis majeurs dans la prise en charge de la comorbidité en Algérie, est solidement étayée. L'utilisation systématique de l'EEG, réalisée dans 100 % des cas TSA + épilepsie contre 67,6 % des cas TSA isolés ($p < 0,001$, Tableau P53), a révélé des anomalies dans 100 % des cas comorbides contre 18,8 % dans les cas non comorbides, soulignant une dépendance diagnostique accrue. Cependant, l'accès limité aux examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM), observé chez 54,9 % des cas TSA + épilepsie contre 87,9 % des cas TSA seuls ($p < 0,001$, Tableau P53), ainsi que l'absence de différences significatives dans les bilans métaboliques ($p > 0,05$), et la rareté du recours au bilan génétique mettent en évidence des contraintes structurelles profondes. Ces obstacles,

amplifiés par les disparités rurales/urbaines et une pénurie de ressources humaines et matérielles [36], retardent les diagnostics (moyenne de 3,2 ans) et compliquent la gestion clinique, ce qui appelle à des investissements ciblés en formation et en infrastructure.

Confirmation de l'hypothèse H5 : L'hypothèse H5, qui prévoyait des défis majeurs dans la prise en charge de la comorbidité TSA-épilepsie en Algérie, est pleinement confirmée.

Ces validations des hypothèses posent les fondements d'une comparaison avec les travaux antérieurs, essentielle pour situer les apports de cette étude dans un cadre scientifique global.

1.2. Comparaison avec les Études Antérieures

Pour contextualiser les résultats obtenus, une comparaison systématique avec les études antérieures s'avère nécessaire, permettant d'identifier des points de convergence, des divergences, et des contributions originales qui enrichissent le champ scientifique.

1.2.1. Points de Convergence avec la Littérature Existante

Tout d'abord, la prévalence de 45 % (IC 95 % : 38,2–52,1) observée dans cette étude, menée dans la wilaya de Sétif en Algérie, dépasse la prévalence mondiale estimée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à environ 0,6 pour l'épilepsie dans la population générale et les estimations globales de la comorbidité TSA-épilepsie variant entre 2,8 % et 77,5 % [5]. Une comparaison avec un pays à revenu intermédiaire, où les défis sont similaires est impossible à cause de la non disponibilité de statistiques réelle des TSA [134]. Par ailleurs, dans les pays de voisinage tels que la Tunisie, où la prévalence de cette comorbidité est estimée à 7% et avec une déficience intellectuelle dans 80% des TSA, dans une étude locale menée à l'hôpital Razi [311]. Ces chiffres suggèrent une prévalence accrue de la comorbidité dans des contextes socioculturels similaires, reflétant probablement des spécificités locales telles qu'une surreprésentation des cas sévères (77,6 % TSA sévères comorbides, Tableau P81) et un recours systématique à l'EEG (100 % des cas TSA + épilepsie, Tableau P53).

Ensuite, la corrélation entre la sévérité du TSA et la prévalence de l'épilepsie, matérialisée par un odds ratio de 3,32 (Tableau P81), est cohérente avec les méta-analyses internationales qui estiment un risque multiplié par 2 à 5 dans les cas sévères [33], renforçant la validité de cette association dans cette étude. Enfin, l'association forte entre la régression développementale et la comorbidité, avec un odds ratio de 17,49 (Tableau P81), s'aligne avec les recherches mondiales, où ce phénomène est reconnu comme un indicateur précoce significatif [5], soulignant une validité transversale et mettant en lumière l'importance de ce marqueur dans le contexte de Sétif, où les retards diagnostiques moyens de 3,2 ans (Discussion) pourraient amplifier son impact.

Le tableau compare les résultats de l'étude sur la comorbidité TSA-épilepsie, menée dans la wilaya de Sétif avec 129 enfants (2-17 ans), aux données de la littérature internationale et locale. Il met en évidence les convergences avec les études existantes, les divergences ou originalités observées, et les explications contextuelles spécifiques au cadre algérien, offrant une vue d'ensemble pour mieux comprendre les spécificités locales et guider les futures recherches.

Tableau P83 : Comparaison des Résultats de la Comorbidité TSA-Épilepsie à Sétif avec la Littérature Internationale et Contextes Locaux

Aspect	Convergence avec la Littérature	Divergence/Originalité	Explications Contextuelles
Prévalence	Alignée avec les études cliniques des pays à ressources limitées.	Supérieure aux pays occidentaux.	Détection active via EEG systématique et surreprésentation des cas sévères en milieu hospitalier.
Sévérité du TSA	Corrélation TSA sévère-épilepsie confirmée.	Prévalence plus sévère/profonde.	Manque de stimulation précoce, retards diagnostiques, recours aux thérapies traditionnelles, stigmatisation de la psychiatrie.
Régression développementale	Association forte, similaire aux études pakistanaïses et indiennes.	Rarement étudiée dans les TSA isolés en Algérie.	Retards diagnostiques liés à l'accessibilité limitée des outils EEG en zones rurales, barrières culturelles et sous-diagnostic initial.
Crises généralisées	Prédominance conforme aux pays à diagnostics tardifs.	Contraste avec les pays occidentaux.	Retards de traitement, recours aux thérapies traditionnelles, pharmacorésistance, accès limité aux soins spécialisés.
Capacités adaptatives altérées	Dégradation associée à la comorbidité confirmée.	Prévalence plus élevée de déficit sévère, peu documentée localement.	Retards diagnostiques, manque d'interventions précoces, stigmatisation, accès inégal aux thérapies adaptatives.
Retard du développement psychomoteur	Association significative, alignée avec des études sur les troubles neurodéveloppementaux précoces.	Prévalence élevée, sous-estimée dans les contextes algériens.	Limité accès aux évaluations précoces et recours aux thérapies traditionnelles.
Retard mixte du langage	Corrélation avec l'épilepsie, cohérente avec des études sur les déficiences langagières associées.	Prévalence marquée, peu explorée localement.	Retards diagnostiques, manque d'orthophonistes formés, barrières culturelles.
Qualité de vie	Réduction associée à la comorbidité confirmée, alignée avec les modèles bio-psycho-sociaux.	Dégradation plus prononcée dans le contexte local, peu étudiée en Algérie.	Impact des retards diagnostiques, stigmatisation, disparités socio-économiques.
Intégration scolaire	Impact négatif documenté dans la littérature, cohérent avec des études globales.	Absence d'association significative, originale dans ce contexte.	Infrastructures éducatives insuffisantes, surreprésentation des cas sévères, barrières culturelles.

1.2.2. Points de Divergence

Des divergences notables entre les résultats de cette étude, issus de l'analyse de régression logistique binaire avec régularisation LASSO à l'EHS Ain Abessa, et la littérature internationale mettent en évidence des particularités contextuelles spécifiques. Tout d'abord, l'absence d'association significative entre le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et la comorbidité TSA-épilepsie (OR = 1, IC 95 % : 0,52–2,2, $p = 0,12$ en univarié, Tableau P81) contraste avec les données globales, qui rapportent une prévalence de TDAH chez les enfants TSA avec épilepsie estimée entre 30 et 50 % [322]. Cette divergence pourrait être attribuée à une sous-puissance statistique (puissance < 30 %, Étape 5) due à un effectif limité ($n = 12$ cas de TDAH dans le groupe TSA + épilepsie), ou à une inadéquation des méthodes d'évaluation au contexte algérien, où les symptômes du TDAH pourraient être masqués par la prédominance de la déficience intellectuelle sévère/profonde (OR = 6,5, IC 95 % : 0,8–54,3, $p = 0,06$, Tableau P41).

Ensuite, la prédominance des crises généralisées (65,6 %, Tableau P81) dans notre population TSA + épilepsie diverge des études antérieures, où les crises focales prédominent (60–70 % des cas) [5]. Cette observation pourrait indiquer une **vulnérabilité** neurodéveloppementale spécifique à cet échantillon, potentiellement liée à une hyperexcitabilité corticale généralisée [413], ou refléter un biais de détection favorisant l'identification des crises généralisées grâce à l'utilisation systématique de l'EEG (100 % des cas TSA + épilepsie, Tableau P53).

Et enfin, une association positive entre un niveau socioéconomique élevé et la comorbidité TSA-épilepsie (OR = 3,8, IC 95 % : 1,2–11,3, $p = 0,03$, Tableau P14) contredit l'hypothèse classique liant les troubles neurodéveloppementaux à des milieux défavorisés [6]. Cette observation inattendue reflète un biais de détection, ou un contexte socio-économique et culturel spécifique de la région de Sétif, les familles favorisées, majoritairement urbaines, bénéficiant d'un meilleur accès aux diagnostics (IRM à 54,9 %, Tableau P53) et d'une sensibilisation accrue, contrairement aux familles rurales (56,9 % des cas TSA + épilepsie, $p = 0,06$, Tableau P14), où les barrières persistent, les caractéristiques économiques de la région de Sétif et le recours aux thérapies traditionnelles qui est toujours d'actualité dans les régions rurales. Les retards diagnostiques moyens de 3,2 ans (Tableau P14) dans ces zones exacerbent cette disparité.

Par ailleurs, l'effet protecteur de l'intégration scolaire (OR = 0,17, IC 95 % : 0,06–0,47, $p < 0,001$, Tableau P14) et le contraste dans le niveau d'instruction des parents divergent des attentes. Alors que la littérature ne souligne pas systématiquement un impact de l'intégration scolaire [53], son effet protecteur dans cet échantillon, bien que limité par un taux faible (8,6 % dans TSA + épilepsie, Tableau P14), suggère un rôle des environnements éducatifs dans la réduction de la **vulnérabilité** à la comorbidité. De même, un niveau d'instruction élevé des pères accroît le risque (OR = 2,2, IC 95 % : 1,01–4,88, $p = 0,008$, Tableau P14), probablement via une détection accrue, tandis qu'un niveau élevé chez les mères a un effet protecteur (OR = 0,2, IC 95 % : 0,1–0,6, $p = 0,01$, Tableau P14), reflétant un rôle actif dans la **détection précoce** et la coordination des soins, un contraste inattendu par rapport aux modèles généraux [6].

Ces divergences soulignent l'influence des dynamiques socio-contextuelles locales sur la comorbidité TSA-épilepsie. L'absence d'association avec le TDAH appelle une **détection précoce** améliorée, notamment par des outils adaptés au contexte culturel et des échantillons plus larges pour surmonter la sous-puissance. L'association avec un niveau socioéconomique élevé et les effets différenciés de l'instruction parentale nécessitent une **prise en charge personnalisée**, avec des interventions visant à réduire les retards diagnostiques (ex. généralisation de l'IRM) et à renforcer l'accès à l'éducation inclusive. Des études

multicentriques sont essentielles pour valider ces observations et explorer leur généralisation au-delà du contexte de Sétif.

1.3. Nouvelles Contributions et Éléments d'Originalité

1.3.1. Identification d'un Phénotype Algérien Unique

Nos résultats mettent en évidence un **phénotype distinctif** dans un échantillon de 129 enfants étudiés à Sétif, Algérie, caractérisé par une **prévalence élevée de la comorbidité TSA-épilepsie (45 %, 58/129)** et une **association significative avec des formes sévères de TSA** (OR = 2,8, IC 95 % : 2–4,1, $p < 0,001$, Tableau P81). Ce phénotype est renforcé par une **épilepsie non équilibrée** (OR = 4,5, IC 95 % : 3,1–6,7, $p < 0,001$, Tableau P81) et une **épilepsie sévère caractérisée par des crises quotidiennes** (OR = 5,1, IC 95 % : 3,4–7,6, $p < 0,001$, Tableau P81), avec une prévalence de **46,6 % dans le groupe TSA + épilepsie (27/58, Tableau P30)**.

L'analyse approfondie met en évidence des **proxys-cliniques majeurs**, qui émergent comme des **marqueurs prédictifs clés de la sévérité de la comorbidité**, notamment :

- **Retard du langage** : 84,5 % chez TSA + épilepsie contre 47,9 % chez TSA seul (OR = 5,9, IC 95 % : 2,5–13,6, $p < 0,001$, Tableau P46).

- **Régression développementale** : 81,0 % contre 35,2 % (OR = 3,8, IC 95 % : 2,7–5,5, $p < 0,001$, Tableau P47).

- **Retard psychomoteur** : 63,8 % contre 38,0 % (OR = 2,8, IC 95 % : 1,4–5,9, $p = 0,004$, Tableau P40).

La **déficiência intellectuelle (DI)** est également plus fréquente dans le groupe TSA + épilepsie (22,4 % vs 16,9 %, Tableau P41), avec une **tendance dose-réponse pour les formes sévères/profondes** (OR = 6,5, IC 95 % : 0,8–54,3, $p = 0,068$, Tableau P81), ces dernières étant **exclusivement retrouvées dans ce groupe (23,1 % des cas de DI, 3/13)**.

Une **dynamique évolutive liée à l'âge** est observée :

- **L'épilepsie précoce non équilibrée (non contrôlée)** atteint une prévalence de 71 % chez les 2-5 ans (22/31, Tableau P69), chutant à 0 % chez les 13-17 ans.

- **L'épilepsie sévère** suit une trajectoire similaire (71,0 % à 2-5 ans vs 0 % à 13-17 ans, $p < 0,001$, Tableau P30).

Ce profil clinique, **rarement documenté avec une telle intensité dans la littérature internationale**, pourrait être influencé par des **spécificités du contexte socioculturel algérien**, notamment la **consanguinité** (11,6 %, $n = 15/129$, OR = 1, IC 95 % : 0,3–3, $p = 0,8$, Tableau 81 Bis), bien que son effet soit **non significatif en raison de la faible puissance statistique (< 30 %)**. Par ailleurs, les **facteurs environnementaux** tels que la **souffrance néonatale** (OR = 0,5, IC 95 % : 0,1–2,5, $p = 0,4$, Tableau 81 Bis) **n'ont pas montré d'effet notable**, probablement en raison des effectifs réduits.

Ce phénotype, caractérisé par une **sévérité précoce et des proxys-cliniques robustes**, enrichit la compréhension de la **comorbidité TSA-épilepsie** et souligne l'**urgence d'un dépistage précoce adapté au contexte local**, ainsi que la nécessité d'**études génétiques approfondies**.

1.3.2. Preuves du Rôle Délétère des Retards Diagnostiques

Cette étude démontre que le **retard moyen de 3,2 ans avant le diagnostic d'épilepsie** est **associé à une détérioration des capacités adaptatives**, avec une prévalence élevée de **déficits cognitifs modérés à sévères** (QCA < 70) dans 51,7 % des cas TSA + épilepsie (30/58) contre 49,3 % de capacités moyennes (QCA 85-114) dans TSA seul (35/71, $\chi^2 = 18,4$, $p < 0,001$).

L'analyse LASSO identifie les **retards diagnostiques ≥ 3 ans** comme **un marqueur prédictif de risque accumulé** (OR = 1,8, IC 95 % : 1,2–2,6, $p = 0,016$, Tableau 81 Bis), avec

une **association forte aux déficits adaptatifs sévères** (OR = 3,1, IC 95 % : 2,–4,8, $p < 0,001$, Tableau P81).

Ces résultats mettent en évidence **l'impact des diagnostics tardifs sur le développement fonctionnel**, un phénomène exacerbé dans le **contexte socioculturel algérien de la wilaya de Sétif**, où les **disparités structurelles** constituent des défis majeurs:

- **Accès limité à l'IRM (54,9 %, Tableau P53).**

- **Disparités rurales/urbaines** (résidence rurale, OR = 1,9, IC 95 % : 1–3,3, $p = 0,06$, Tableau 81 Bis).

L'**accès aux soins**, mesuré par la réalisation d'une **IRM (OR = 0,6, IC 95 % : 0,4–0,9, $p < 0,001$, Tableau 81 Bis)**, agit comme **un facteur protecteur clé**, renforçant l'importance du **dépistage précoce**. Par ailleurs, **l'intégration scolaire (OR = 0,17, $p < 0,001$)** et **un niveau d'instruction maternel élevé (OR = 0,28, $p = 0,018$)** apparaissent comme **des proxys-cliniques protecteurs**, suggérant que **le soutien éducatif et familial atténue l'impact des retards diagnostiques**.

Ces résultats, inédits dans le contexte Algérien, plaident pour un **renforcement des infrastructures diagnostiques (ex. EEG systématiques)** et une **sensibilisation accrue au dépistage précoce** pour limiter la progression des **troubles neurodéveloppementaux**.

1.4. Contribution Originale à la Connaissance

Cette étude apporte **deux contributions majeures** à la compréhension de la comorbidité **TSA-Épilepsie** :

1. Identification d'un phénotype clinique spécifique au contexte algérien

✓ L'association d'un **TSA sévère, d'une épilepsie non équilibrée et sévère, et de troubles neurodéveloppementaux majeurs (retard du langage (OR = 5,9) ; régression développementale (OR = 3,8) ; retard psychomoteur (OR = 2,8)** révèle des **spécificités locales**, nécessitant une **approche diagnostique et thérapeutique adaptée**.

2. Mise en évidence du rôle délétère des retards diagnostiques

✓ La relation entre un retard moyen de 3,2 ans et une détérioration fonctionnelle (QCA < 70 dans 51,7 % des cas, OR = 3,12, $p < 0,001$) constitue **un proxy-clinique inédit dans le contexte Algérien**.

✓ Ces résultats, validés par **la robustesse de la régression LASSO (AUC = 0,9, IC 95 % : 0,8–0,9)**, soulignent l'impact de **l'accès aux soins (OR = 0,6, $p < 0,001$)** et de **l'intégration scolaire (OR = 0,1, $p < 0,001$)**.

Ces contributions appellent à **un dépistage précoce adapté au contexte socioculturel algérien** et à des **études multicentriques** pour explorer les **mécanismes génétiques et environnementaux sous-jacents**.

2. Analyse Approfondie des Résultats

Pour aller au-delà de la simple validation des hypothèses, il est pertinent d'effectuer une analyse approfondie des résultats, en examinant leur portée épidémiologique, les mécanismes sous-jacents, leurs impacts cliniques et fonctionnels, ainsi que les observations inattendues qui émergent de cette investigation.

Cette étude met en lumière l'impact significatif de la comorbidité épileptique chez les enfants présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA). L'association entre ces deux entités cliniques tend à **aggraver le profil développemental global**, en affectant particulièrement les **sphères sociale, comportementale, cognitive et adaptative**. Les enfants atteints à la fois de TSA et d'épilepsie manifestent ainsi **des troubles du comportement plus marqués, une autonomie plus limitée et une insertion scolaire souvent plus difficile**, comparativement à ceux porteurs d'un TSA isolé.

Notre étude, menée auprès de 129 enfants et adolescents avec TSA, dont près de la moitié (58) présentaient une épilepsie comorbide, met clairement en lumière à quel point cette double condition façonne un parcours clinique et développemental plus complexe. Si les groupes (TSA seul et TSA avec épilepsie) **se ressemblent** en termes de répartition d'**âge** (avec une majorité de jeunes enfants de 2 à 5 ans) et de **prédominance masculine**, des différences significatives émergent rapidement. Nous avons constaté que l'épilepsie était plus fréquente dans des contextes **socioéconomiques favorables** et lorsque le niveau **d'instruction des parents**, notamment, était **plus élevé**. Un constat particulièrement frappant est **la difficulté d'intégration scolaire**, significativement **moindre** (près de 4 fois moins de chance) pour les enfants cumulant TSA et épilepsie.

Au-delà de ces facteurs socio-démographiques et éducatifs, **l'impact clinique de l'épilepsie** est **profond**. Elle est associée à une expression **plus sévère du TSA** (scores CARS) et à des **déficits** marqués dans **les capacités adaptatives** (QCA), affectant l'autonomie quotidienne. Fait notable, elle semble également agir comme un **marqueur précoce**, liée à un diagnostic de TSA posé plus tôt, et modifie les signaux d'alerte initiaux, **les troubles du comportement** devenant un motif de consultation plus fréquent que le retard de langage.

Le **profil de l'épilepsie** elle-même dans ce contexte est spécifique : **un début souvent très précoce** (avant 2 ans), associé à une fréquence **de crises plus élevée** (souvent quotidiennes), et un type d'épilepsie qui semble varier avec l'âge (**généralisée tôt, focale plus tard**). Crucialement, la **fréquence des crises** apparaît comme un **facteur d'aggravation** majeur, non seulement pour **la déficience intellectuelle**, mais aussi pour un éventail de difficultés **psychiatriques associées (anxiété, dysrégulation émotionnelle, troubles comportementaux et du sommeil)**. Cet effet délétère se répercute lourdement sur **le développement**, avec des **retards de langage et psychomoteurs** plus fréquents et une probabilité accrue de **régression développementale** chez les enfants avec épilepsie. **L'EEG de sommeil** se révèle un outil diagnostique puissant, montrant systématiquement des anomalies dans le groupe TSA et Épilepsie, ce qui souligne son importance pour identifier les profils à risque.

Enfin, la complexité de cette double condition se reflète dans les **défis thérapeutiques**. L'usage limité des **psychotropes** suggère une orientation vers d'autres prises en charge, tandis que le traitement antiépileptique, malgré une amélioration relative avec l'âge, reste ardu, marqué par une proportion élevée **d'échecs thérapeutiques** et des **effets secondaires** non négligeables, justifiant le recours fréquent au **régime cétogène**. Inévitablement, cette accumulation de difficultés se traduit par une qualité de vie significativement altérée pour ces enfants, touchant toutes les dimensions explorées. En définitive, nos résultats dessinent une interaction complexe où **l'épilepsie amplifie les difficultés inhérentes au TSA**, soulignant la nécessité d'une **approche clinique intégrée**, précoce et spécialisée pour **répondre aux besoins spécifiques** de cette population vulnérable.

2.1. Profil Épidémiologique et Phénotypique

Les résultats révèlent une prévalence globale de la comorbidité TSA-épilepsie de 45 % (58/129, Étape 2), stable à travers les tranches d'âge (43,1 % [31/72] chez les préscolaires, 47,1 % [24/51] chez les grands enfants, 50 % [3/6] chez les adolescents, $p = 0,8$, Tableau P78) et selon le sexe (43,9 % [43/98] chez les garçons vs 48,4 % [15/31] chez les filles, $p = 0,6$, Tableau P79). Cette homogénéité démographique contraste avec une association significative avec la sévérité du TSA, où 54,2 % des cas sévères (45/83) présentent une épilepsie contre 31,6 % des cas légers (6/19) ($p = 0,007$, Tableau P80). Ce phénotype local est marqué par des atteintes neurodéveloppementales profondes, notamment une prévalence de retards psychomoteurs (63,8 % [37/58] dans TSA + épilepsie contre 38 % [27/71] dans TSA seul, $p =$

0,004, Tableau P40) et de retards langagiers mixtes (43,1 % [21/49] dans TSA + épilepsie contre 16,9 % [6/34] dans TSA seul, $p = 0,073$, Tableau P46). Bien que le retard mixte soit moins fréquent et non significatif, le retard langagier global se distingue par sa robustesse (84,5 % [49/58] dans TSA + épilepsie contre 47,9 % [34/71] dans TSA seul, OR = 5,9 [IC 95 % : 2,57–13,64], $p < 0,001$, Tableau P81), étant donné son rôle clé dans ce phénotype. La consanguinité, estimée à 11,6 % (15/129, section 5.3, OR = 1 [IC 95 % : 0,39–3,00], $p = 0,8$, Tableau 81 Bis), bien en deçà des 30 % parfois évoqués, n'est pas significatif (puissance < 30 %), suggérant une influence génétique limitée dans cet échantillon. Les facteurs environnementaux, tels que la souffrance néonatale (OR = 0,5 [IC 95 % : 0,11–2,56], $p = 0,4$, Tableau 81 Bis), ne montrent pas d'effet notable, probablement en raison des petits effectifs. Ce phénotype, défini par une sévérité clinique et une prévalence précoce de l'épilepsie non équilibrée (71 % [22/31] à 2-5 ans, Tableau P69), reflète des caractéristiques locales nécessitant une exploration génétique et environnementale plus poussée.

2.2. Facteurs de Risque et Mécanismes Pathophysiologiques

L'analyse par **régression logistique LASSO** (Tableau P81) met en évidence des **facteurs de risque clés**, illustrant la complexité neurobiologique de la comorbidité **TSA-épilepsie**. L'**épilepsie non équilibrée** (OR = 4,56 [IC 95 % : 3,10–6,71], $p < 0,001$) et la **régression développementale** (OR = 3,89 [IC 95 % : 2,75–5,50], $p < 0,001$) émergent comme des **déterminants majeurs**, suggérant une **interaction bidirectionnelle entre crises épileptiques et altérations neurodéveloppementales**. L'**épilepsie sévère**, caractérisée par des **crises quotidiennes** (OR = 5,12 [IC 95 % : 3,45–7,60], $p < 0,001$, Tableau P81 ; prévalence de 46,6 % [27/58], Tableau P30), renforce cette dynamique, suggérant que les crises récurrentes pourraient exacerber les déficits autistiques via des **mécanismes physiopathologiques complexes**. Ces mécanismes impliquent un **déséquilibre de la neurotransmission synaptique**, notamment une **dysfonction du système GABAergique** et une **hyperexcitabilité corticale**, altérant les circuits neuronaux impliqués dans la cognition, le langage et les interactions sociales. La **sévérité du TSA** (OR = 2,8 [IC 95 % : 2,00–4,18], $p < 0,001$), la **déficience intellectuelle (DI) sévère/profonde** (OR = 6,5 [IC 95 % : 0,8–54,3], $p = 0,06$), le **retard psychomoteur** (OR = 2,8 [IC 95 % : 1,4–5,9], $p = 0,004$, Tableau P40) et le **retard langagier global** (OR = 5,9 [IC 95 % : 2,5–13,6], $p < 0,001$, Tableau P81 ; 84,5 % [49/58] et 47,9 % [34/71], Tableau P46) apparaissent comme des **facteurs aggravants**, suggérant une atteinte diffuse des réseaux neuronaux, exacerbée par l'**activité épileptique persistante**. L'atteinte des **capacités adaptatives** (OR = 3,12 [IC 95 % : 2–4,8], $p < 0,001$, Tableau P81 ; 51,7 % [30/58] de déficits modérés/sévères, section 2.3) souligne l'impact d'une **dérégulation précoce de la plasticité cérébrale**, entraînant une altération des **processus d'apprentissage et d'adaptation**. Ces corrélations, dont la robustesse est confirmée par des **intervalles de confiance ne chevauchant pas 1 (sauf pour la DI sévère en raison des petits effectifs, $n = 3$, Tableau P41)**, mettent en lumière une **synergie pathologique entre altérations neurodéveloppementales et épileptiques**, plaidant pour une **approche neurobiologique approfondie** de cette comorbidité et une prise en charge ciblée visant à limiter l'impact des crises sur le développement cérébral.

2.3. Impact Clinique et Fonctionnel

Les impacts cliniques et fonctionnels de la comorbidité TSA-épilepsie sont significatifs. La qualité de vie, mesurée par le PedsQL, montre un score moyen de 57,8 (ET = 10,9) dans le groupe TSA + épilepsie contre 65,3 (ET = 12,4) dans le groupe TSA seul ($p < 0,01$, section 2.4), traduisant une détérioration dans les dimensions physique (59,5 contre 68,2, $p < 0,01$) et psychosociale (56,3 contre 63,1, $p < 0,01$), en accord avec le modèle bio-psycho-social de l'OMS [435]. Les capacités adaptatives, apportées par le Quotient de

Compétences Adaptatives (QCA), révèlent un déficit sévère (QCA 40-54) chez 17,2 % des enfants TSA + épilepsie (10/58) contre une prévalence de capacités moyennes (QCA 85-114) de 49,3 % dans le groupe TSA seul (35/71), avec une différence notable ($\chi^2 = 18,4$, $p < 0,001$). Les scores Vineland-II, rapportés à 88 ± 10 dans TSA + épilepsie contre 102 ± 8 dans TSA seul, renforcent cette altération fonctionnelle si ces valeurs sont confirmées. L'intégration scolaire est nettement plus faible dans le groupe TSA + épilepsie (8,6 % [5/58] contre 35,2 % [25/71] dans TSA seul, $p < 0,001$), bien que son lien direct avec la comorbidité reste à préciser, suggérant un effet déterminant par la sévérité clinique ou les limites des infrastructures éducatives locales. Enfin, un niveau socio-économique élevé est associé à 22,4 % des cas comorbides (13/58) contre 7 % dans TSA seul (5/71), avec une significativité établie (OR = 3,81 [IC 95 % : 1,28–11,38], $p = 0,030$, Tableau 81 Bis), mettant en évidence un accès différencié aux ressources diagnostiques dans le contexte algérien.

2.4. Résultats Inattendus et Discussion de Leurs Causes Potentielles

L'analyse exploratoire a révélé plusieurs résultats inattendus qui contrastent avec les données de la littérature sur la comorbidité TSA-épilepsie, mettant en lumière des influences socio-contextuelles complexes spécifiques au contexte algérien [6]. Ces observations nécessitent une interprétation approfondie pour comprendre leurs implications et orienter les recherches futures.

2.4.1. Absence d'association avec le TDAH

Contrairement aux attentes fondées sur la littérature, qui rapporte une association fréquente entre le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et le TSA, notamment en présence d'épilepsie [1, 325], aucune association significative n'a été détectée avec la comorbidité TSA-épilepsie dans cette étude ($p = 0,1$, Tableau P51). Cette absence de signal pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs. D'une part, la prédominance de la déficience intellectuelle (DI) sévère/profonde (23,1 %, OR = 6,5, IC 95 % : 0,8–54,3, $p = 0,06$, Tableau P41) dans le groupe TSA avec épilepsie pourrait masquer les symptômes du TDAH, rendant leur identification difficile dans ce sous-groupe où les troubles comportementaux sont souvent sous-estimés. D'autre part, la puissance statistique limitée de l'étude (puissance < 30 %) et l'utilisation d'outils diagnostiques non validés localement dans le contexte socioculturel algérien, caractérisé par des différences linguistiques et culturelles, introduisent des biais d'évaluation potentiels. Ces éléments suggèrent que des études futures avec des échantillons plus larges et des instruments validés localement sont nécessaires pour explorer cette relation et identifier des **facteurs prédictifs** spécifiques.

2.4.2. Prévalence accrue dans les milieux socioéconomiques élevés

Une association inattendue a été observée entre un niveau socioéconomique élevé et une prévalence accrue de la comorbidité TSA-épilepsie (OR = 3,8, IC 95 % : 1,1–13, $p = 0,03$, Tableau P14). Ce résultat contredit les cadres théoriques qui associent généralement les troubles neurodéveloppementaux à des milieux défavorisés [5]. Cette observation reflète probablement un biais de détection plutôt qu'une **vulnérabilité** intrinsèque : les familles issues de milieux socioéconomiques élevés bénéficient d'un meilleur accès aux diagnostics, notamment via un recours systématique à l'électroencéphalogramme (EEG) (100 % des cas TSA + épilepsie, Tableau P53) et une sensibilisation accrue aux troubles neurodéveloppementaux. Ce biais est amplifié dans le contexte algérien par des disparités d'accès aux soins, où les ressources diagnostiques sont concentrées dans les zones urbaines (59,2 % des cas TSA seuls, Tableau P14), tandis que les zones rurales (56,9 % des cas TSA + épilepsie, Tableau P14) sont davantage marquées par la stigmatisation des troubles neuropsychiatriques et le recours aux thérapies traditionnelles [523, 524]. Ces dynamiques

soulignent l'importance d'une **détection précoce** équitable pour réduire les disparités dans l'identification de la comorbidité.

2.4.3. Effet protecteur de l'intégration scolaire

L'intégration scolaire a révélé un effet protecteur inattendu sur la comorbidité TSA-épilepsie (OR = 0,1, IC 95 % : 0,06–0,4, $p < 0,001$, Tableau P14). Bien que l'intégration scolaire soit globalement faible dans le groupe TSA avec épilepsie (8,6 % contre 35,2 % dans TSA seul, $p < 0,001$, Tableau P16), cet effet protecteur pourrait s'expliquer par le fait que les enfants intégrés bénéficient d'un suivi plus régulier et d'une stimulation sociale qui atténuent les manifestations cliniques, agissant comme un **proxy-clinique** de résilience. Cependant, les infrastructures éducatives locales, souvent insuffisantes pour répondre aux besoins spécifiques des enfants TSA, limitent la portée de cet effet [53]. Ce résultat suggère que des interventions éducatives adaptées pourraient jouer un rôle dans la **prise en charge personnalisée**, mais nécessite une validation dans des contextes éducatifs mieux équipés.

2.4.4. Contraste dans le niveau d'instruction des parents

Un contraste inattendu a été observé concernant le niveau d'instruction des parents : un niveau d'instruction élevé des pères est associé à un risque accru de comorbidité (OR = 2,2, IC 95 % : 1,23–4, $p = 0,008$, Tableau P14), tandis que celui des mères montre un effet protecteur (OR = 0,28, IC 95 % : 0,1–0,8, $p = 0,01$, Tableau P14). Ce résultat, qui diverge des attentes basées sur la littérature [5], pourrait refléter des dynamiques culturelles spécifiques au contexte algérien. Les pères ayant un niveau d'instruction élevé, souvent plus exposés aux ressources médicales et sensibilisés aux troubles neurodéveloppementaux, sont plus susceptibles de rechercher un diagnostic, contribuant ainsi à un biais de détection similaire à celui observé pour le niveau socioéconomique. À l'inverse, un niveau d'instruction élevé des mères semble jouer un rôle protecteur, possiblement en raison de leur implication directe dans la prise en charge quotidienne et le suivi développemental de l'enfant, favorisant une **détection précoce** des signes avant-coureurs et une intervention plus rapide. Ces différences suggèrent des rôles genrés dans la gestion des troubles neurodéveloppementaux, nécessitant une exploration plus approfondie pour comprendre leur impact sur la trajectoire clinique et la **prise en charge personnalisée**.

Ces résultats inattendus, bien que significatifs, mettent en lumière des influences socio-contextuelles complexes qui influencent la détection et la gestion de la comorbidité TSA-épilepsie dans le contexte algérien. Ils soulignent la nécessité de futures études avec des échantillons plus larges, une puissance statistique accrue, et des outils diagnostiques validés localement pour démêler ces interactions et confirmer **leurs généralisations**.

2.5. L'âge de la première crise :

Le Tableau P29 met en évidence une association significative entre l'âge actuel et l'âge de la première crise chez les enfants atteints de TSA et d'épilepsie ($p < 0,001$, test exact de Fisher), avec une concentration quasi totale des crises à 2-5 ans pour les petits enfants (100 %, $n=31$) et les grands enfants (100 %, $n=24$), et à 13-17 ans pour les adolescents (100 %, $n=3$). Cette répartition s'aligne partiellement avec la littérature, qui identifie l'âge préscolaire (avant 5 ans) et l'adolescence comme les périodes de risque maximal d'épilepsie dans les TSA. La prédominance des crises à 2-5 ans (94,8 % des cas, soit 55/58) reflète clairement le premier pic attendu, suggérant une fenêtre critique précoce pour l'épilepsie dans cette population. Cependant, chez les adolescents, bien que les crises soient exclusivement rapportées à 13-17 ans (5,2 % des cas), les effectifs réduits ($n=3$) limitent la capacité à confirmer le second pic. Ces résultats, bien que non modélisés via une régression logistique pour des raisons méthodologiques détaillées ailleurs, soulignent l'importance d'un dépistage précoce de

l'épilepsie chez les enfants TSA dès l'âge préscolaire, période où la majorité des crises débutent dans notre échantillon.

2.6. Le retard global de développement

Chez 22 enfants âgés de 2 à 5 ans (Tableau P42). Dans le groupe TSA plus épilepsie (n=12), 25,0 % (3/12, IC 95 % : 5,5–57,2 %) présentaient un RGD sévère, contre 10 % (1/10, IC 95 % : 0,3–44,5 %) dans le groupe TSA seul (n=10), avec une prédominance du RGD modéré dans les deux groupes (60 % TSA seul, IC 95 % : 26,2–87,8 % ; 41,7 % TSA plus épilepsie, IC 95 % : 15,2–72,3 %). Le test exact de Fisher n'a révélé aucune association significative entre le type de maladie et la sévérité du RGD ($p = 0,864$), avec une taille d'effet faible (V de Cramer = 0,2). L'odds ratio brut pour un RGD sévère (TSA plus épilepsie et TSA seul) était de 3 (IC 95 % : 0,2–33), mais l'intervalle de confiance large et incluant 1 confirme l'absence de différence statistiquement robuste. De plus, aucune corrélation linéaire n'a été observée (R de Pearson = 0,1, Spearman = 0,1, $p = 0,3$). Ces résultats, basés sur un petit effectif (n=22), suggèrent une absence d'association claire entre l'épilepsie et la sévérité du RGD dans cette tranche d'âge.

2.7. Exploration des Comorbidités Psychiatriques dans la Comorbidité TSA-Épilepsie : Profils Cliniques et Implications Phénotypiques

Les résultats issus des analyses exploratoires des comorbidités psychiatriques apportent un éclairage complémentaire sur la complexité clinique de la comorbidité TSA-épilepsie dans notre échantillon algérien. Tout d'abord, l'association entre la présence d'épilepsie et les comorbidités psychiatriques chez les patients TSA révèle des liens significatifs avec l'anxiété (OR = 9,9), la dysrégulation émotionnelle (OR = 5,2), les troubles du sommeil (OR = 3,7), et, dans une moindre mesure, les troubles du comportement (OR = 2,5), avec des prévalences notablement plus élevées dans le groupe TSA plus épilepsie (respectivement 69 %, 86,2 %, 70,7 %, et 74,1 %) comparées au groupe TSA seul (18,3 %, 56,3 %, 39,4 %, et 53,5 %). Ces associations, corroborées par des corrélations positives modérées à faibles (R de Pearson entre 0,2 et 0,5), suggèrent que l'épilepsie pourrait exacerber les manifestations psychiatriques dans le contexte des TSA, bien que la dépression reste rare et non significative, potentiellement en raison d'un sous-diagnostic lié à l'âge ou à des outils inadaptés au contexte local. Par ailleurs, la répartition de ces comorbidités selon l'âge et le sexe dans le sous-groupe TSA et épilepsie (n = 58) met en évidence des variations significatives : l'anxiété et les troubles du comportement prédominent chez les jeunes enfants (2-5 ans, avec des taux respectifs de 80,6 % et 83,9 %) et les adolescents (13-17 ans, 100 % pour les deux), tandis que la dysrégulation émotionnelle montre un effet d'interaction âge-sexe notable (V de Cramer = 0,4). Une tendance non significative à une prévalence accrue des troubles du comportement chez les garçons (81,4 % contre 53,3 % chez les filles) est également observée, bien que les différences selon le sexe restent limitées pour les autres comorbidités, comme les troubles du sommeil (R = 0,1). Ces observations soulignent une charge comorbide particulièrement élevée chez les plus jeunes, cohérente avec une vulnérabilité neurodéveloppementale accrue en début de vie, et appellent une attention accrue aux profils phénotypiques spécifiques dans la prise en charge.

2.8. Profil Paraclinique et Thérapeutique de la Comorbidité TSA-Épilepsie : Lien avec les Troubles Psychiatriques

Les analyses paracliniques révèlent des différences marquées entre les patients avec TSA seul et ceux avec TSA plus épilepsie, particulièrement en lien avec les comorbidités psychiatriques. Tous les patients TSA plus épilepsie ont bénéficié d'un EEG (100 % contre 67,6 % pour TSA seul, $p < 0,001$, R = -0,4), tous pathologiques (100 % contre 18,8 %, $p <$

0,001, $R = 0,84$), avec des crises prédominant durant le sommeil ($p < 0,001$), suggérant une corrélation avec l'anxiété (72,7 %, $p = 0,002$) et la dysrégulation émotionnelle (71,4 %, $p = 0,002$) observées dans cette population. Les IRM, plus demandée dans le groupe comorbidité (87,9 % contre 54,9 %, $p < 0,001$, $R = -0,3$), montrent davantage d'anomalies ($p = 0,04$), potentiellement associées à ces troubles psychiatriques. Aucun écart significatif n'est noté pour les bilans métaboliques ($p = 0,7$) ou génétiques ($p = 0,7$). L'usage de psychotropes, bien que non lié au type de maladie ($p > 0,05$), est fortement corrélé à l'anxiété ($p = 0,003$) et à la dysrégulation émotionnelle ($p < 0,001$), tandis que l'efficacité des antiépileptiques s'améliore avec l'âge (100 % de contrôle chez les 13-17 ans contre 29 % chez les 2-5 ans, $p = 0,01$), soulignant des besoins thérapeutiques spécifiques selon les profils psychiatriques et développementaux.

3. Intérêt Scientifique : Avancées, Applications et Implications

Cette analyse détaillée met en lumière l'intérêt scientifique des résultats pour les neurosciences cliniques, à travers leurs avancées conceptuelles, leurs applications pratiques et leurs implications élargies.

3.1. Contextualisation de la Problématique

Cette étude comble des lacunes épidémiologiques en Algérie en proposant un modèle intégré de la comorbidité TSA-épilepsie, ancré dans un contexte socio-culturel et géographique unique. Les données nationales, souvent limitées et extrapolées de standards internationaux inadaptés, masquent des réalités locales marquées par une consanguinité de 11,6 % (15/129, Tableau 81 Bis, section 5.3), une stigmatisation des troubles neuropsychiatriques et des disparités d'accès aux soins. Dans la wilaya de Sétif, les retards diagnostiques moyens de 3,2 ans ($OR = 1,8$, $p = 0,01$, Tableau 81 Bis) compromettent les interventions précoces, tandis que l'hétérogénéité ethno-linguistique (Kabyle, Chaouia, Arabe, Mozabite) et un accès restreint aux technologies (54,9 % pour l'IRM, Tableau P53 ; 4,7 % pour les bilans génétiques, Tableau P72) amplifient ces défis. Les croyances traditionnelles, influentes en zones rurales (lieu rural, $OR = 1,9$, $p = 0,06$, Tableau 81 Bis), et les contraintes économiques (56,9 % des cas TSA plus épilepsie estimée en milieu rural) renforcent ces barrières, accentuées par un déficit de professionnels et une centralisation urbaine. Ce modèle intègre ces facteurs, révélant l'inadaptation des outils diagnostiques internationaux (CARS) aux populations locales et identifiant des endophénotypes spécifiques nécessitant une validation contextuelle.

3.2. Modèle de Vulnérabilité Neurodéveloppementale Spécifique au Contexte Algérien

Cette étude propose une avancée majeure en neurosciences cliniques avec un modèle de vulnérabilité neurodéveloppementale adapté à l'Algérie (représentée par la wilaya de Sétif), articulé autour d'interactions bidirectionnelles entre dysfonctions neurobiologiques et facteurs contextuels. Les anomalies EEG, observées dans 100 % des cas TSA + épilepsie (Tableau P53), associées à une épilepsie non contrôlée ($OR = 4,5$ [IC 95 % : 3,1–6,7], $p < 0,001$, Tableau P81) et une régression développementale ($OR = 3,8$ [IC 95 % : 2,7–5,5], $p < 0,001$, Tableau P81), suggèrent une hyperexcitabilité corticale comme mécanisme central. La consanguinité (11,6 %, $OR = 1$, $p = 0,8$, Tableau 81 Bis) et les complications périnatales (souffrance néonatale, $OR = 0,5$, $p = 0,4$, Tableau 81 Bis) ont une influence limitée dans cet échantillon, mais l'accès réduit aux diagnostics (54,9 % IRM, 4,7 % bilans génétiques, Tableaux P53, P72) exacerbe un cercle vicieux où crises et symptômes autistiques s'entretiennent, notamment dans les cas sévères (54,2 % [45/83], $p = 0,007$, Tableau P80). Ce modèle, basé sur une prévalence de 45 % (58/129), offre un cadre novateur pour les

recherches sur les comorbidités neurodéveloppementales dans des contextes à ressources limitées, avec des implications pour les politiques de santé publique.

3.3. Applications Pratiques Immédiates

3.3.1. Protocole Standardisé et Prise en Charge Contextualisée Multidisciplinaire

Les résultats permettent de renforcer le système de santé algérien, notamment à Sétif, grâce à un protocole standardisé adapté aux données observées. Un dépistage systématique est préconisé pour identifier précocement les enfants à risque, ciblant la consanguinité (11,6 %, Tableau 81 Bis), la prématurité et les complications périnatales (Tableau 81 Bis), avec un suivi développemental dès la naissance pour réduire les retards diagnostiques de 3,2 ans. Un dépistage bidirectionnel est recommandé : l'épilepsie dans tous les cas de TSA, priorisé en cas de régression développementale (OR = 3,8, $p < 0,001$, Tableau P81), d'épilepsie non contrôlée (60 % garçons, 54 % filles, Tableau P70), ou de déficience intellectuelle sévère/profonde (23,1 % [3/13], $p = 0,06$, Tableau P41), via un EEG systématique (100 %, Tableau P53), et le dépistage systématique des TSA chez les enfants épileptiques. Les comorbidités psychiatriques (anxiété, troubles du comportement), sous-diagnostiquées dans les cas sévères (54,2 %, Tableau P80), nécessitent des évaluations multidisciplinaires avec neuropsychologues et psychiatres. Un protocole de prise en charge, basé sur des pratiques fondées sur des données probantes (EBP), intègre des antiépileptiques modernes (ex. Lacosamide), des thérapies ciblées (enzymatiques, géniques, modulation ionique) et un accompagnement psychopédagogique (ex. ABA) pour les retards psychomoteurs (63,8 % [37/58], Tableau P40) et langagiers (43,1 % mixte [21/49], Tableau P46 ; 84,5 % global [49/58], Tableau P81), optimisant le développement.

EEG Systématique

Un EEG systématique est recommandé dès le diagnostic de TSA, notamment en cas de régression ou de DI sévère, pour identifier des sous-groupes spécifiques au contexte algérien.

Support Familial

Une campagne de sensibilisation massive est proposée pour réduire les retards diagnostiques, estimés à 3,2 ans (OR = 1,8, $p = 0,01$, Tableau 81 Bis), et améliorer la détection précoce des troubles neurodéveloppementaux, notamment la comorbidité TSA-épilepsie. Les médias peuvent jouer un rôle central dans cette stratégie en diffusant des messages éducatifs accessibles, ciblant les familles, les communautés et les professionnels de santé, particulièrement dans les zones rurales où résident 43,1 % des participants (section 5.5) et où les croyances traditionnelles (OR = 1,91, $p = 0,06$, Tableau 81 Bis) freinent souvent l'accès aux soins.

Cette campagne inclut une formation des familles à la gestion des crises aiguës (ex. administration de diazépam rectal en cas de crises prolongées) et une sensibilisation aux signes précoces des TSA et de l'épilepsie, observables entre 0 et 3 ans, période critique où les retards psychomoteurs (63,8 % [37/58], $p = 0,004$, Tableau P40) et langagiers (84,5 % global [49/58], OR = 5,9, $p < 0,001$, Tableau P81) sont fréquents dans la comorbidité. La sensibilisation via les centres PMI précédée par une formation à l'application du M-CHAT pour le personnel médical et paramédical, les médias peuvent avoir un rôle central, et la programmation de consultations périodiques de dépistage pour les enfants de moins de trois ans au niveau des crèches renforcée par la télémédecine pour le suivi des enfants à risque et optimiser les interventions précoces.

Cette approche forme une initiative préparatoire à l'adoption future du dépistage systématique des TSA et de l'épilepsie chez les enfants de moins de 3 ans, visant à réduire les retards diagnostiques et à identifier précocement la comorbidité TSA-épilepsie, pour

optimiser les interventions avant l'âge critique de consolidation des déficiences neurodéveloppementales et prévenir le handicap.

Les médias, tels que la télévision, la radio et les réseaux sociaux, peuvent diffuser des contenus visuels et audio simples, comme des vidéos illustrant les spasmes infantiles indicateurs d'encéphalopathies épileptiques souvent associées au TSA ou des exemples de comportements atypiques (ex. absence de contact visuel, de la réciprocité émotionnelle, retard dans le babillage, du ponting...). Ces messages, traduits en arabe, tamazight et dialectes locaux, viseront à atteindre les populations urbaines (56,9 %, section 5.5) et rurales, où l'accès à l'information est limité.

En complément, les centres de Protection Maternelle et Infantile (PMI) collaboreraient avec les médias pour relayer ces campagnes via des spots éducatifs et des affiches dans les salles d'attente, tandis que des partenariats avec des influenceurs locaux et des émissions de santé publique amplifieraient la portée. Un accompagnement associatif en pédopsychiatrie, notamment dans les zones rurales, soutiendrait cette initiative en organisant des ateliers communautaires pour expliquer les signes précoces (ex. régression développementale, OR = 3,8, $p < 0,001$, Tableau P81) et encourager les familles à consulter dès leur apparition. Cette stratégie vise à optimiser le développement cognitif et social des enfants, réduire la charge familiale, surmonter les réticences culturelles et prévenir les complications à long terme, telles que les crises non contrôlée (60 % garçons, 54 % filles, Tableau P70) ou les déficiences intellectuelles sévères (23,1 % [3/13], OR = 6,5, $p = 0,06$, Tableau P41).

3.3.2. Appel à une Médecine de Précision Contextualisée

Les spécificités génétiques et structurelles du contexte algérien exigent des lignes directrices adaptées, distinctes des standards internationaux. Une médecine de précision contextualisée, conçue pour la wilaya de Sétif, met en avant la prévalence des cas sévères de TSA avec épilepsie (54,2 % [45/83], $p = 0,007$, Tableau P80) et les contraintes locales, telles qu'un accès limité aux technologies diagnostiques (54,9 % des cas TSA + épilepsie ayant bénéficié d'une IRM, Tableau P53). La consanguinité, présente dans 11,6 % des cas (15/129, OR = 1,08, $p = 0,8$, Tableau 81 Bis), bien que non significative dans cet échantillon, reste un facteur génétique pertinent à explorer, tandis que les retards diagnostiques moyens de 3,2 ans (OR = 1,8, $p = 0,01$, Tableau 81 Bis) soulignent l'urgence d'une approche ciblée.

Cette stratégie privilégie un dépistage EEG systématique dans les zones urbaines, où résident 56,9 % des participants, en raison de la disponibilité relative des infrastructures (100 % des cas TSA + épilepsie avec EEG, Tableau P53). Pour les zones rurales, représentant 43,1 % des participants, elle propose des circuits mobiles équipés pour le dépistage EEG et le suivi, afin de pallier l'accès limité aux soins et aux technologies avancées (4,7 % de bilans génétiques). En s'appuyant sur le Plan National de Développement Rural 2020-2024 [526], qui vise à améliorer les infrastructures et l'accès aux services dans les zones rurales, cette approche cherche à réduire les retards diagnostiques, intégrer les familles rurales et atténuer l'impact des disparités environnementales et culturelles (ex. croyances traditionnelles).

Ce modèle contextualisé s'aligne sur les caractéristiques épidémiologiques locales, comme la prévalence globale de la comorbidité à 45 % et l'épilepsie non contrôlée précoce (71 % [22/31] à 2-5 ans, OR = 4,5, $p < 0,001$, Tableau P81), offrant une base pour des interventions précises et adaptées aux ressources disponibles.

4. Perspectives Futures

Cette étude ouvre la voie à une recherche translationnelle et à des interventions structurées en Algérie grâce à une approche interdisciplinaire intégrée. Avec une prévalence de la comorbidité TSA-épilepsie établie à 45 %) dans la wilaya de Sétif, une étude épidémiologique nationale s'impose pour établir une base de données fiable sur l'incidence et

la prévalence à l'échelle du pays, ainsi que sur les besoins en diagnostic précoce, thérapies personnalisées et formation professionnelle. Cette initiative permettrait de confirmer la stabilité démographique observée (43,1 % chez les préscolaires [31/72], 47,1 % chez les grands enfants [24/51], 50 % chez les adolescents [3/6], $p = 0,8$ Tableau P78) et d'évaluer les variations régionales, notamment dans les zones rurales (43,1 % des participants, section 5.5), où l'accès limité aux soins (54,9 % pour l'IRM, Tableau P53 ; 4,7 % pour les bilans génétiques, Tableau P72) et les retards diagnostiques moyens de 3,2 ans ($OR = 1,8$, $p = 0,01$, Tableau 81 Bis) prédominent.

L'intégration d'analyses génétiques, ciblant la consanguinité (11,6 %, $OR = 1$, $p = 0,8$, Tableau 81 Bis) et d'autres facteurs génétiques potentiels, combinée à des études électrophysiologiques (100 % des cas TSA + épilepsie avec anomalies EEG, Tableau P53) et environnementales (ex. souffrance néonatale, $OR = 0,5$, $p = 0,4$, Tableau 81 Bis), enrichira ce modèle. L'utilisation de technologies low-cost, comme des EEG portables, questionnaires d'autoévaluation électronique, et de l'intelligence artificielle pour analyser les profils cliniques (ex. épilepsie non contrôlée ; régression développementale) facilitera le dépistage précoce, notamment dans les zones rurales où les infrastructures sont limitées, qui doit être mis comme une priorité pour le développement ultérieur d'un système de dépistage systématique des TSA et de ses comorbidités. Ces données permettront de cartographier les vulnérabilités spécifiques, comme les cas sévères ou les retards psychomoteurs, de définir des seuils cliniques adaptés au contexte algérien et d'identifier des sous-groupes locaux, tels que les enfants présentant une épilepsie précoce.

Un protocole standardisé, enrichi par une formation interculturelle pour les professionnels de santé tenant compte de l'hétérogénéité ethnolinguistique (Kabyle, Chaouia, Arabe, Mozabite) et des campagnes communautaires de sensibilisation (ex. via les médias, section 3.3.1), répondra aux disparités identifiées, notamment les croyances traditionnelles ($OR = 1,9$, $p = 0,06$, Tableau 81 Bis) et l'accès inégal aux ressources (56,9 % urbains vs 43,1 % ruraux, section 5.5). Ce protocole s'appuiera sur des laboratoires interdisciplinaires locaux et des partenariats internationaux pour développer des solutions durables, comme des thérapies personnalisées ciblant les mécanismes neurobiologiques (ex. hyperexcitabilité corticale) et des interventions précoces pour réduire les impacts fonctionnels. Ce cadre, ancré dans les réalités Algériennes, sera reproductible dans d'autres contextes à ressources limitées, renforçant ainsi la recherche translationnelle et la résilience des systèmes de santé.

Les résultats exploratoires sur les comorbidités psychiatriques dans la comorbidité TSA-épilepsie ouvrent des perspectives prometteuses pour la recherche future, notamment dans la caractérisation approfondie du **phénotype spécifique Algérien**. Une étude longitudinale ciblant les interactions entre l'épilepsie et les dimensions psychiatriques (anxiété, dysrégulation émotionnelle, troubles du sommeil) permettrait d'élucider leur rôle dans la trajectoire développementale, en intégrant des biomarqueurs **prédictifs** (EEG quantitatif, profils génétiques) et des analyses âge-sexe pour mieux comprendre leur variabilité. Dans un contexte à ressources limitées, le développement de technologies portables et d'approches d'intelligence artificielle pourrait faciliter un suivi **personnalisé et contextualisé**, tandis qu'une investigation multicentrique nationale renforcerait la compréhension des facteurs environnementaux et socioculturels influençant cette **vulnérabilité** neurodéveloppementale, posant les bases d'une **médecine de précision** adaptée, et un protocole personnalisé, impliquant neurologues, psychiatres s'impose pour cibler les comorbidités psychiatriques via des psychotropes adaptés et un suivi antiépileptique ajusté à l'âge. La formation des cliniciens à la reconnaissance des profils psychiatriques spécifiques à ce phénotype Algérien.

5. Recommandations

5.1. Lancement d'une Étude Nationale Épidémiologique

Il est recommandé de mener une étude épidémiologique nationale à grande échelle pour établir une base de données robuste sur la prévalence des troubles du spectre autistique (TSA), de l'épilepsie et de leur comorbidité en Algérie. Cette étude devrait intégrer **les variations régionales, socio-économiques et contextuelles**, telles que les retards diagnostiques moyens de 3,2 ans, l'accès limité aux soins et la consanguinité.

Un accent particulier devra être mis sur les diversités culturelles de l'Algérie, notamment l'hétérogénéité ethnolinguistique (Kabyle, Chaouia, Arabe, Mozabite, Tergui...) et les croyances traditionnelles, influentes surtout en zones rurales. Ces facteurs culturels, qui varient entre les communautés berbères, arabophones et les régions sahariennes, impactent la reconnaissance des signes précoces et l'acceptation des diagnostics médicaux, contribuant aux retards observés. Par exemple, les interprétations surnaturelles des troubles neurodéveloppementaux, plus fréquentes dans les milieux ruraux et chez certaines populations traditionnelles, nécessitent une stratification spécifique pour évaluer leur prévalence et leur effet sur l'accès aux soins. Cette approche permettra de corriger les biais institutionnels actuels, tels que la sous-représentation des zones rurales et la diversification ethnique dans les données existantes, et de guider les politiques de santé publique en identifiant les besoins réels, adaptés à chaque contexte culturel et linguistique.

Face à la prévalence élevée des comorbidités psychiatriques dans la comorbidité TSA-épilepsie, une **feuille de route** stratégique s'impose pour optimiser la prise en charge en Algérie. Il est recommandé d'intégrer un **dépistage précoce** systématique des manifestations psychiatriques (anxiété, dysrégulation émotionnelle, troubles du sommeil) dans un **protocole standard personnalisé**, en complément des évaluations Psychologique et une analyse fonctionnelle des comportements, via des outils adaptés aux diversités linguistiques et culturelles locales. La formation de cliniciens à la détection et à la gestion de ces comorbidités, combinée à des campagnes de sensibilisation pour réduire la stigmatisation, renforcerait l'approche multidisciplinaire. Enfin, l'accès subventionné à des traitements modernes et la création de centres régionaux décentralisés permettraient une prise en charge **contextualisée**, répondant aux besoins spécifiques de cette population vulnérable.

5.2. Développement d'Outils Diagnostiques Validés Localement

Il est préconisé de concevoir et valider des instruments diagnostiques adaptés au contexte algérien pour améliorer la détection précoce et la prise en charge des TSA et de leurs comorbidités. Ces outils, tels que des versions contextualisées des échelles CARS (Childhood Autism Rating Scale), ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) et ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised), doivent tenir compte de l'hétérogénéité ethnolinguistique de l'Algérie, incluant les communautés Kabyle, Chaouia, Arabe et Mozabite, Tergui... ainsi que des limites des outils internationaux soulignées dans cette étude. Ces limites incluent leur inadaptation aux variations culturelles dans l'expression des symptômes et leur dépendance à des contextes socio-économiques et régionales.

Ces nouveaux instruments s'appuieront sur le protocole préliminaire défini dans cette étude, intégrant une adaptation des échelles pour refléter les phénotypes locaux, par exemple en ajustant les items liés au langage pour inclure les normes développementales des dialectes algériens ou en intégrant des observations comportementales culturellement pertinentes (ex. interactions sociales dans des contextes familiaux traditionnels).

Le développement de ces outils impliquera une validation rigoureuse dans un échantillon représentatif, couvrant les diversités régionales et ethniques, avec une attention particulière aux croyances traditionnelles qui influencent la perception des symptômes. Par exemple, des items pourraient être reformulés pour distinguer les retards développementaux

des attentes culturelles différenciées, comme les délais dans l'acquisition du langage oral dans les communautés bilingues. Ces outils s'aligneront sur les pratiques fondées sur les preuves (Evidence-Based Practice, EBP), en intégrant des données électrophysiologiques (EEG) et cliniques (régression, retards) pour une précision diagnostique accrue, tout en restant accessibles aux professionnels dans des contextes à ressources limitées. Cette approche renforcera la capacité à identifier précocement les enfants à risque et à personnaliser les interventions dans le cadre algérien.

5.3. Renforcement des Infrastructures Rurales

Une priorisation est suggérée pour développer les infrastructures de santé dans les zones rurales, où résident, via la création de centres spécialisés ou de services mobiles équipés d'EEG portables. L'intégration de la télémédecine est également recommandée pour pallier les contraintes géographiques et le déficit de spécialistes dans ces régions, permettant des consultations à distance avec des neuropédiatres et des pédopsychiatres pour interpréter les EEG, orienter les diagnostics et ajuster les traitements, notamment pour les cas sévères, et les enfants présentant une épilepsie précoce. Des centres de référence régionaux, couvrant la vaste superficie de l'Algérie, complèteraient cette approche en réduisant les inégalités d'accès aux soins. Cette stratégie combinée renforcerait la prise en charge dans les zones rurales, en optimisant les ressources existantes et en répondant aux besoins spécifiques de la comorbidité TSA-épilepsie.

5.4. Création de Centres Régionaux de Référence

Pour répondre à la prévalence significative de la comorbidité TSA-épilepsie et aux défis d'accès aux soins dans un pays aussi vaste que l'Algérie, il est proposé de créer des **centres régionaux de référence (Est, Centre, Ouest, Sud -Est, et Sud-Ouest)** dédiés au diagnostic et à la prise en charge des TSA et de leurs comorbidités. Ces centres, implantés pour couvrir les différentes régions, devraient être mis en collaboration étroite entre eux et avec les services de pédiatrie, neurologie, génétique et maladies métaboliques dans le but de la mise en place d'une stratégie diagnostic et thérapeutiques multidisciplinaires des TSA et de ses comorbidités notamment l'épilepsie.

Ces centres organiseraient des rencontres périodiques pour communiquer les expériences, identifier les défis et partager les résultats, dans le but de développer des stratégies et des protocoles standardisés de diagnostic et de prise en charge adaptés au contexte algérien. Ces protocoles, alignés sur les recommandations internationales de bonne pratique (EBP), tiendraient compte des spécificités locales, pour une approche à la fois contextualisée et universellement reconnue. Cette initiative renforcerait la coordination nationale et améliorerait la qualité des soins pour les enfants atteints de TSA et de leurs comorbidités.

5.5. Promotion d'une Collaboration Internationale

Il est conseillé d'établir des partenariats avec des institutions internationales pour bénéficier des avancées technologiques (ex. bilans génétiques) et méthodologiques, tout en contextualisant les résultats pour le public algérien. Ces collaborations aligneront les politiques de santé sur les objectifs de couverture universelle de l'OMS, atténuant le fardeau socio-économique, culturel et contextuel de la comorbidité TSA-épilepsie, et lutter contre le handicap.

5.6. Politiques de Santé Publique

Ces recommandations reposent sur une étude nationale pour élaborer des politiques ciblées visant à améliorer la santé mentale infantile et réduire les disparités d'accès aux soins. L'intégration du dépistage précoce TSA-épilepsie dans les programmes materno-infantiles (PMI), ciblant les signes précoces comme les spasmes infantiles (section 3.3.1), est essentielle. Une subvention totale des antiépileptiques, répondant aux coûts indirects estimés important du revenu familial dans les zones rurales renforcerait l'équité. Le renforcement des infrastructures mobiles adressera les lacunes dans les régions rurales, où les croyances traditionnelles et l'accès limité aux ressources prédominent.

5.7. Approche Interdisciplinaire

La mise en œuvre de ces recommandations nécessite une collaboration multidisciplinaire entre pédopsychiatres, neuropédiatres, généticiens, neuropsychologues, orthophonistes et décideurs politiques pour répondre aux défis spécifiques au contexte Algérien.

Les **pédopsychiatres** et **neuropédiatres** joueront un rôle clé dans cette approche pour la gestion des épilepsies précoces en collaboration avec les **généticiens** pour explorer la consanguinité, et les anomalies génétiques, les neurophysiologistes pour explorer les variables électrophysiologiques et identifier des sous- groupes spécifiques nécessaire pour la mise en place d'une stratégie thérapeutique personnalisée.

Les **neuropsychologues** évalueront les profils cognitifs, notamment la régression développementale tandis que les **orthophonistes** interviendront sur les retards langagiers fréquents. Les **décideurs politiques** assureront le financement et la coordination, réduisant les retards diagnostiques via des infrastructures et des politiques adaptées.

Cette collaboration garantira une prise en charge globale et durable, alignée sur les recommandations internationales (EBP), en intégrant des solutions contextualisées comme les outils diagnostiques locaux et les centres régionaux.

Cependant, ces recommandations doivent être envisagées à la lumière des limites de cette étude, notamment les effectifs réduits pour certains sous-groupes (ex. DI sévère, n = 13 dont 3 cas ; adolescents, n = 6), l'accès limité à l'IRM et l'absence de données nationales exhaustives sur la prévalence et les variations régionales. Ces contraintes nécessitent une analyse critique pour anticiper les obstacles, tels que le manque de ressources spécialisées ou les biais d'échantillonnage, et proposer des solutions constructives, comme l'élargissement des cohortes et l'intégration de la télémédecine.

6. Défis et Limites :

Pour conclure cette discussion avec une rigueur scientifique approfondie, il est indispensable d'examiner les défis méthodologiques et contextuels susceptibles d'avoir influencé les résultats, tout en proposant des stratégies concrètes pour surmonter ces obstacles et anticiper les attentes critiques des évaluateurs. (Tableau P84)

Une première limitation significative est le biais de sélection, marqué par une surreprésentation des cas sévères (77,6 % des TSA comorbides contre 53,5 % sans épilepsie, Tableau P81), pouvant biaiser à la hausse la prévalence estimée à 45 % (Tableau P79). De plus, la sous-représentation de certaines tranches d'âge, notamment l'adolescence, est liée à un contexte local et aux traditions du service, qui limite les années et l'âge de la prise en charge afin de recruter d'autres patients plus jeunes. Cette distorsion liée au contexte hospitalier pourrait être corrigée par un recrutement multicentrique sur au moins deux ans, incluant des TSA légers, avec un échantillon cible qui permet d'inclure une diversité suffisante (ex. ethnies Kabyle, Chaouia, etc.) pour refléter l'hétérogénéité régionale pour une

représentativité plus robuste. Par ailleurs, certaines analyses, comme celles du Tableau P29 (Répartition de l'âge de la première crise selon la catégorie d'âge actuelle), n'ont pas été poursuivies via une régression logistique en raison de contraintes statistiques détaillées dans la méthodologie. Les petits effectifs (ex. $n=3$ chez les adolescents), une distribution déséquilibrée (94,8 % des crises à 2-5 ans pour les petits et grands enfants), et une dépendance temporelle complète (100 % des crises correspondant à l'âge actuel dans chaque catégorie) ont rendu un modèle prédictif instable et tautologique. Cette structure, où tous les petits enfants (2-5 ans) et grands enfants (6-12 ans) ont des crises à 2-5 ans, et les adolescents (13-17 ans) à 13-17 ans, limite l'utilité d'une régression logistique, qui nécessiterait une variabilité suffisante pour estimer des relations prédictives. De plus, la binarisation de l'âge de la première crise (ex. 2-5 ans vs 13-17 ans) aurait été peu informative face à cette uniformité. Bien que la littérature rapporte des pics de risque d'épilepsie dans les TSA à l'âge préscolaire et à l'adolescence, cohérents avec nos observations (94,8 % à 2-5 ans, 5,2 % à 13-17 ans), les effectifs réduits chez les adolescents ($n=3$) ont empêché une évaluation robuste de ce second pic. Cette limitation, combinée à la nature exploratoire de l'analyse (1.7.3), a conduit à privilégier le test exact de Fisher ($p < 0,001$) pour décrire cette association, soulignant la nécessité d'études avec des cohortes plus larges pour mieux explorer la variabilité temporelle des crises dans les TSA.

Deuxièmement, la conception transversale de l'étude limite l'analyse de la causalité temporelle entre TSA et épilepsie, une lacune adressable par une cohorte prospective sur cinq ans, afin de tracer les trajectoires évolutives avec précision.

Troisièmement, Les déterminants contextuels tels que la consanguinité, les retards de diagnostic et l'accès aux soins aient été explorés de manière préliminaire (Tableau P81 Bis), ils n'ont pas été inclus dans l'analyse principale en raison des contraintes liées à la taille de l'échantillon ($n = 129$) et à la prédominance des variables cliniques (Tableau P81), évitant ainsi une surcharge méthodologique. Cette décision, justifiée par le besoin de maintenir la puissance statistique de l'étude, a permis de se concentrer sur les facteurs cliniques les plus pertinents. Bien que l'analyse exploratoire ait révélé des tendances intéressantes, elle n'a pas permis d'établir des effets statistiquement significatifs pour toutes les variables contextuelles. Par conséquent, il est recommandé de mener des études futures avec des échantillons plus larges pour permettre une analyse multivariée complète, explorant plus en profondeur l'impact de ces variables sur la comorbidité TSA-épilepsie, afin d'obtenir une compréhension plus nuancée des facteurs de risque.

Quatrièmement, l'absence de données génétiques constitue une entrave à l'élucidation des mécanismes étiologiques, un déficit que pourrait pallier une collaboration internationale,

Cinquièmement, la stigmatisation culturelle, rapportée et contribuant aux retards diagnostiques moyens de 3,2 ans, représente un obstacle sociétal majeur, atténuable par des campagnes de sensibilisation impliquant des leaders religieux et des associations locales,).

Enfin, **la pénurie de pédopsychiatres et de neuropédiatres** surtout dans les zones rurales et l'accès limité aux soins soulignent une barrière structurelle, que pourraient surmonter la formation accélérée de médecin généralistes dans les TSA et l'EEG et le déploiement de la télémédecine, en liants chaque wilaya à un centre de référence régionale dans le diagnostic et la prise en charge des TSA. Ces limitations, ancrées dans les contraintes du système de santé algérien, offrent des opportunités pour des ajustements contextuels et des investigations futures, renforçant ainsi la validité des conclusions.

Tableau P84 : Défis et Limites :

Défi/Limite	Impact sur les Résultats	Solutions pour les Études Futures
Biais de sélection	Surestimation possible de la prévalence en raison d'un recrutement hospitalier (comorbidité TSA-Épilepsie élevée dans les structures spécialisées). Surreprésentation des cas sévères, liée au contexte hospitalier de l'étude, et la sous-représentation de certaines tranches d'âge, notamment l'adolescence	Étude multicentrique avec un échantillon plus large et plus représentatif de différentes tranches d'âge, incluant des TSA légers, moyens et sévères, de différents milieu, hospitaliers, crèches, écoles et CPP et une meilleure représentativité géographique et socio-économique et culturelles.
Données transversales	Absence d'inférence causale entre TSA et épilepsie (relations corrélationnelles uniquement).	Suivi longitudinal sur 7 à 10 ans ou plus pour analyser les trajectoires développementales et l'évolution de la comorbidité.
Variables contextuelles limitées	Effet partiellement exploré des facteurs environnementaux (ruralité, accès aux soins, retards diagnostiques).	Approche multivariée intégrant des déterminants socio-économiques, environnementaux et culturels dans un échantillon élargi.
Absence de données génétiques	Limitation dans l'exploration des mécanismes étiopathogénies sous-jacents.	Intégration d'analyses génétiques par séquençage haut débit via des collaborations internationales.
Stigmatisation culturelle	Impact sur les délais diagnostiques ($\geq$ 3 ans de retard pour 28 % des familles), influençant la prise en charge précoce.	Campagnes de sensibilisation ciblées impliquant des figures d'autorité (leaders religieux, éducateurs, associations de parents).
Ressources médicales limitées	La pénurie de pédopsychiatres et de neuropédiatres, combinée à un accès insuffisant aux soins, est particulièrement marquée dans les zones rurales et parmi les populations à faible niveau socio-économique (22,4 % dans TSA + épilepsie, Cette situation est amplifiée par les difficultés de couverture sanitaire liées à la vaste superficie de l'Algérie, où l'accès limité aux technologies et la centralisation des infrastructures dans les zones urbaines accentuent les disparités, compromettant la prise en charge précoce des enfants atteints de TSA et d'épilepsie.	Formation de médecins généralistes à la détection des TSA et ses comorbidités y compris l'épilepsie, développement de la télémédecine et mise en place de centres de référence locorégionales pour optimiser l'accès aux soins spécialisés.

Ces défis, bien que contraints par le contexte local, ouvrent des perspectives pour des recherches futures adaptées, renforçant la robustesse scientifique et la pertinence des interventions proposées.

Synthèse :

Cette étude prospective observationnelle, menée sur 12 mois à l'EHS Ain Abessa (Sétif, Algérie) auprès de 129 enfants et adolescents atteints de TSA, apporte une contribution majeure aux neurosciences cliniques en identifiant un **phénotype spécifique algérien** et en proposant un **protocole standard personnalisé** pour la comorbidité TSA-épilepsie, tout en révélant des résultats inattendus influencés par des **facteurs contextuels** prédominants. Le **phénotype**, révélé par une prévalence de 45,0 %, se distingue par une association marquée avec des formes sévères de TSA et une constellation de **proxies-cliniques** prédictifs robustes : une épilepsie non équilibrée précoce dominante chez les 2-5 ans, une épilepsie sévère caractérisée par des crises quotidiennes, un retard du langage global largement plus fréquent dans le groupe comorbide, une régression développementale prévalant dans les cas TSA avec épilepsie, un retard psychomoteur significativement plus élevé, et une déficience intellectuelle sévère/profonde exclusive au groupe comorbide. Ce profil, amplifié par une dynamique évolutive liée à l'âge (épilepsie sévère diminuant de 71,0 % à 0 % entre 2-5 et 13-17 ans, $p < 0,001$), reflète une vulnérabilité neurodéveloppementale unique, exacerbée par des **facteurs contextuels** majeurs tels que des retards diagnostiques moyens de 3,2 ans, une consanguinité culturellement pertinente bien que statistiquement limitée, et une disparité rurale-urbaine marquée par une surreprésentation des cas comorbides en zones rurales contre une prédominance des cas TSA seuls en zones urbaines. Parallèlement, l'étude propose un **protocole standard contextualisé**, conçu dans une logique de **médecine de précision**, comprenant : un **dépistage précoce** systématique avant 3 ans ciblant la régression développementale et le retard du langage via des EEG systématiques et des échelles adaptées (CARS, PedsQL), un accès prioritaire à l'IRM pour les cas à haut risque comme les TSA sévères avec régression, une prise en charge multidisciplinaire intégrant neurologues, orthophonistes et éducateurs, et un traitement optimisé par des antiépileptiques modernes (ex. lacosamide) subventionnés, renforcé par des unités mobiles d'EEG en zones rurales pour pallier l'accès limité aux infrastructures, notamment l'IRM disponible dans moins de 55 % des cas. Des **résultats inattendus** enrichissent cette analyse : l'absence d'association avec le TDAH, contrastant avec les attentes basées sur la littérature, possiblement masquée par la sévérité des comorbidités ou des outils inadaptés localement ; une prévalence accrue dans les milieux socioéconomiques élevés, reflétant un biais de détection lié à un meilleur accès diagnostique ; et un effet protecteur de l'instruction maternelle opposé à un risque accru lié à l'instruction paternelle, soulignant des dynamiques genrées influencées par le contexte socioculturel.

Les analyses exploratoires des comorbidités psychiatriques dans la comorbidité TSA-épilepsie révèlent des associations significatives avec l'anxiété (OR = 9,9), la dysrégulation émotionnelle (OR = 5,2), les troubles du sommeil (OR = 3,7), et les troubles du comportement (OR = 2,5), avec des prévalences élevées dans le groupe TSA+épilepsie (69% à 86,2 %) comparées au groupe TSA seul (18,3 % à 56,3 %), suggérant une exacerbation liée à l'épilepsie. Ces comorbidités varient selon l'âge, prédominant chez les 2-5 ans (80,6 % à 83,9 %) et les 13-17 ans (100 %), et présentent une interaction âge-sexe pour la dysrégulation émotionnelle, bien que les différences selon le sexe restent limitées. Ces observations, exclues des analyses multivariées pour privilégier les déterminants neurodéveloppementaux primaires, enrichissent la caractérisation du phénotype algérien et soulignent la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire ciblant ces dimensions psychiatriques.

La robustesse de l'analyse, validée par une méthodologie rigoureuse et une vérification des hypothèses (H1-H5), est confrontée à des défis hospitaliers algériens : un biais de sélection favorisant les cas sévères, une pénurie de spécialistes, et des **facteurs contextuels** aggravants comme la stigmatisation culturelle et l'accès inégal aux soins, particulièrement en zones rurales. Les recommandations, structurées en une **feuille de route**, incluent des centres régionaux décentralisés, des campagnes de sensibilisation via médias et PMI pour contrer les retards diagnostiques, et une étude nationale intégrant analyses génétiques pour élucider ces spécificités. L'originalité de cette thèse réside dans son approche **prédictive et personnalisée**, liant un phénotype local détaillé à un protocole opérationnel adapté, offrant un modèle innovant pour la prise en charge de la comorbidité TSA-épilepsie dans des contextes à ressources limitées, et posant les jalons d'une recherche translationnelle en Algérie.

*Cette étude enrichit de manière significative la compréhension de la comorbidité TSA-épilepsie en mettant en évidence un **phénotype spécifique algérien**, caractérisé par une prévalence élevée de 45,0 %, façonnée par des **facteurs contextuels** locaux tels que la consanguinité et les retards diagnostiques. Ce phénotype, marqué par une **vulnérabilité** neurodéveloppementale unique, ouvre des perspectives cliniques concrètes à travers l'élaboration de **protocoles standards personnalisés**, incluant un **dépistage précoce** systématique des TSA via EEG chez les enfants présentant une épilepsie, un dépistage bidirectionnel des TSA en cas d'épilepsie avérée, et des interventions précoces ciblées pour atténuer l'impact des crises sur le développement. Les perspectives futures s'articulent autour de la cartographie génétique pour élucider les mécanismes sous-jacents, du déploiement de technologies portables pour optimiser le diagnostic en zones rurales, et de l'intégration du dépistage dans les programmes materno-infantiles, renforçant ainsi une approche **prédictive et contextualisée**. Cependant, des limites méthodologiques, telles qu'un biais de sélection favorisant les cas sévères et la nature transversale de l'étude limitant les inférences causales, appellent à une interprétation prudente des résultats. La comparaison avec la littérature internationale révèle à la fois des convergences, comme l'association avec la sévérité du TSA, et des divergences, notamment influencées par des dynamiques socioculturelles locales, soulignant l'importance d'une **médecine de précision contextualisée**. L'originalité de cette thèse réside dans la caractérisation d'un phénotype algérien distinct et la proposition de protocoles opérationnels adaptés, répondant pleinement aux questions de recherche initiales sur la prévalence et les facteurs contributifs de cette comorbidité en Algérie. Pour traduire ces avancées en actions concrètes, il est recommandé que l'Algérie adopte une **feuille de route** stratégique visant à optimiser la prise en charge de la comorbidité TSA-épilepsie. Cette feuille de route s'articule autour de priorités clés : l'établissement de centres de référence décentralisés pour améliorer l'accès aux soins, la mise en œuvre d'un programme national de dépistage systématique avant l'âge de 3 ans, le lancement de campagnes de sensibilisation via les médias et les centres PMI pour réduire les retards diagnostiques, l'octroi de subventions pour les antiépileptiques afin d'alléger le fardeau économique des familles, et l'intégration d'initiatives d'intelligence artificielle pour analyser les profils cliniques et prédire les trajectoires. Cette approche intégrée, mobilisant une expertise interdisciplinaire, vise à minimiser les délais d'intervention, à promouvoir l'inclusion sociale, et à offrir un modèle reproductible pour les contextes à ressources limitées, posant ainsi les bases d'une prise en charge équitable et durable.*

V. Conclusion

**Étude de la comorbidité : trouble du spectre autistique et épilepsie,
à propos d'une enquête prospective à l'EHS Ain Abessa, Sétif.**

« Convergence des Dimensions Théoriques et Pratiques de la Comorbidité TSA-Épilepsie en Algérie »

Cette étude s'inscrit au croisement d'une trajectoire scientifique historique, marquée par l'évolution paradigmatique des troubles du spectre autistique (TSA) et de l'épilepsie, passant d'une perception stigmatisante à la reconnaissance de la neurodiversité et à une compréhension approfondie de leurs bases neurobiologiques. Autrefois perçus sous un prisme exclusivement psychiatrique ou comportemental, le TSA et l'épilepsie sont aujourd'hui reconnus comme des affections neurodéveloppementales complexes, impliquant une interaction dynamique entre génétique, environnement et plasticité cérébrale. Cette transformation du regard scientifique et sociétal a été rendue possible par des avancées majeures en neurosciences, en génomique et en biotechnologie, ouvrant la voie à une approche plus précise du diagnostic et de la prise en charge.

La comorbidité TSA-épilepsie, dont la prévalence peut atteindre 70,5 % selon certaines études, demeure une piste de recherche extrêmement active, recelant encore de nombreux mystères quant aux mécanismes sous-jacents et aux trajectoires développementales spécifiques. En Algérie, l'étude menée à l'EHS Ain Abessa (Sétif) met en évidence une prévalence de 45 %, révélant un phénotype local distinct, caractérisé par une sévérité clinique accrue et modulée par des facteurs spécifiques au contexte socio-économique et culturel Algérien. Ce constat souligne l'urgence d'une adaptation des stratégies de dépistage et d'intervention aux spécificités du contexte algérien.

Menée sur une période de 12 mois à l'EHS Ain Abessa (Sétif, Algérie), auprès de 129 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans, cette étude empirique rigoureuse révèle une prévalence de la comorbidité TSA-épilepsie de 45,0 %, dépassant nombre d'estimations globales et mettant en lumière un phénotype spécifique algérien, ancré dans le contexte de Sétif. Ce phénotype, caractérisé par une sévérité accrue des TSA, une épilepsie sévère non contrôlée incarne une synthèse unique d'interactions génétiques et environnementales, incluant disparités socio-économiques et contraintes périnatales. Cette vulnérabilité neurodéveloppementale partagée, corroborée par une méthodologie robuste, enrichit le paysage scientifique global avec une spécificité locale rare. Au-delà de son apport théorique, cette recherche éclaire la réalité algérienne, marquée par un sous-diagnostic persistant (retards moyens de 3,2 ans), un accès inégal aux technologies modernes, et des obstacles socioculturels amplifiant les défis cliniques.

L'originalité de cette thèse réside dans l'identification de ce phénotype algérien distinct et dans la proposition d'un protocole standard personnalisé, transcendant le cadre régional pour offrir un modèle potentiellement généralisable. Ce protocole s'appuie sur un dépistage précoce systématique via EEG et outils adaptés (CARS, ADOS), une prise en charge intégrant les spécificités culturelles et linguistiques, et l'exploitation de technologies low-cost et d'IA pour une médecine de précision contextualisée. En harmonisant les avancées globales avec les réalités locales, cette approche vise à transformer des systèmes de soins fragmentés en un modèle équitable, centré sur la qualité de vie et les droits des patients.

L'urgence d'une feuille de route nationale est impérative pour combler les lacunes statistiques via des enquêtes épidémiologiques, former des professionnels de santé spécialisés, adapter les outils diagnostiques aux diversités algériennes, et déployer des innovations

technologiques (IA, dispositifs portables). Cette stratégie doit s'accompagner de campagnes de sensibilisation pour surmonter la stigmatisation et de subventions pour les antiépileptiques modernes (ex. lacosamide, introduit en 2024), réduisant ainsi les disparités rurales-urbaines. Sans une cartographie précise de cette comorbidité sur le territoire algérien, toute tentative d'optimisation des soins restera limitée. Cette étude, à la fois impératif scientifique et acte de justice, répond aux besoins criants de patients et familles marginalisés, posant les bases d'une recherche translationnelle d'envergure internationale, conciliant avancées scientifiques et considérations socioculturelles pour une prise en charge digne et adaptée.

En définitive, la comorbidité TSA-épilepsie reste à ce jour une piste de recherche extrêmement active, recelant encore de nombreux mystères quant à ses mécanismes sous-jacents et ses trajectoires développementales. La convergence entre neurosciences, génétique et intelligence artificielle offre des perspectives prometteuses pour lever le voile sur ces inconnues et ouvrir la voie à une prise en charge plus équitable et innovante.

ANNEXES

**Étude de la comorbidité : trouble du spectre autistique et épilepsie,
à propos d'une enquête prospective à l'EHS Ain Abessa, Sétif.**

Annexe.1. Critères Diagnostiques : Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) - DSM-5

1. **Déficits persistants dans la communication sociale et l'interaction sociale dans multiples contextes**, tels que :
 - Déficits dans les interactions sociales non verbales et verbales (par exemple, maintien oculaire, expression faciale, postures corporelles, contacts physiques, compréhension des nuances de la communication).
 - Déficits dans le développement, la maintenance et la compréhension des relations (par exemple, difficultés à adapter le comportement pour se fondre dans différents contextes sociaux, difficultés à développer et maintenir des relations avec des pairs appropriées à l'âge).
2. **Patterns restrictifs et répétitifs de comportement, d'intérêts ou d'activités**, tels que :
 - Mouvements, utilisation d'objets ou discours stéréotypés ou répétitifs (par exemple, stéréotypies motrices, utilisation de mots ou de phrases idiosyncrasiques).
 - Insistance sur la sameness, des intolérances aux changements (par exemple, résistance excessive aux changements ; difficultés avec les transitions).
 - Intérêts restreints et fixés qui sont anormalement intenses ou ciblés (par exemple, un intérêt fort et persistant pour les parties de véhicules, un intérêt extrême pour des sujets non courants).
 - Sensibilités ou intolérances sensorielles inhabituelles (par exemple, indifférence au douleur/température, réponse anormale à certains sons ou textures).

Spécifications pour la Sévérité :

- **Niveau 3** : Besoin d'un soutien important
- Déficits importants dans la communication verbale et non verbale et dans les interactions sociales.
- Comportements répétitifs fortement préoccupants, causant un préjudice significatif à la fonctionnement quotidien.
- **Niveau 2** : Besoin d'un soutien significatif
- Déficits marqués dans la communication verbale et non verbale et dans les interactions sociales.
- Comportements répétitifs apparents, entraînant un préjudice notable au fonctionnement quotidien.
- **Niveau 1** : Besoin d'un soutien
- Déficits sans nuire de manière significative à la communication verbale et non verbale et aux interactions sociales.
- Comportements répétitifs pouvant ne pas être immédiatement apparents, entraînant un préjudice mineur au fonctionnement quotidien.

Autres Spécifications :

- **Présence d'un retard de langage** : Spécifier si un retard de langage était présent dans l'enfance.
- **Présence d'une déficience intellectuelle** : Spécifier si une déficience intellectuelle est présente.
- **Autres conditions médicales ou génétiques** : Spécifier si d'autres conditions médicales ou génétiques connues sont présentes (par exemple, syndrome de la X fragile, neurofibromatose de type 1, tubérose scléreuse, mutation du gène TSC1 ou TSC2).
- **Autres troubles neuro-psychiatriques** : Spécifier si d'autres troubles neuro-psychiatriques sont présents (par exemple, trouble du déficit de l'attention/hyperactivité, trouble anxieux, trouble dépressif).

Annexe.2. Les critères diagnostiques des troubles du spectre autistique (TSA) selon la CIM-11 (Classification Internationale des Maladies, 11e révision, 2019) et le DSM-5-TR (Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, 5e édition, texte révisé, 2022).

Critère	CIM-11 (2019) [518]	DSM-5-TR (2022) [519]
Nom du trouble	Trouble du spectre de l'autisme (TSA)	Trouble du spectre autistique (TSA)
Âge de début	Apparition typique dans la petite enfance, souvent avant 3 ans, mais peut être détecté plus tard	Symptômes apparaissant dans les premières années de vie, souvent avant 2-3 ans, mais diagnostic possible plus tard
Domaines principaux	Deux domaines principaux : 1. Déficits persistants dans la communication sociale et les interactions sociales. 2. Comportements, intérêts ou activités restreints et répétitifs.	Deux domaines principaux : 1. Déficits persistants dans la communication sociale et les interactions sociales. 2. Comportements, intérêts ou activités restreints, répétitifs et stéréotypés.
Critères spécifiques pour la communication sociale	- Difficultés persistantes dans les interactions sociales réciproques (ex. réponse réduite aux initiatives sociales, manque d'expressions faciales adaptées). - Déficits dans la communication non verbale (ex. contact oculaire limité, gestes inappropriés). - Difficultés à développer et maintenir des relations (ex. absence d'amis, jeux imaginatifs limités).	- Déficits dans les interactions sociales (ex. déficits dans l'échange social, absence de réciprocité émotionnelle). - Déficits dans la communication non verbale (ex. contact oculaire pauvre, langage corporel atypique). - Difficultés à développer, maintenir et comprendre les relations (ex. absence d'intérêt pour les pairs, relations atypiques).
Critères spécifiques pour les comportements répétitifs	- Intérêts restreints, fixes ou intenses (ex. obsession pour un sujet spécifique). - Comportements répétitifs ou stéréotypés (ex. mouvements de mains, écholalie). - Adhérence rigide à des routines ou à des rituels (ex. détresse face aux changements). - Hypo- ou hyperréactivité sensorielle (ex. insensibilité au bruit, fascination pour des textures).	- Comportements, intérêts ou activités restreints/répétitifs (ex. stéréotypies motrices, écholalie, rituels). - Intérêts fixés ou excessifs (ex. obsession pour un objet ou un sujet). - Insistance sur la sameness (rigidité face aux changements, routines strictes). - Hypo- ou hyperréactivité sensorielle ou intérêts sensoriels inhabituels (ex. attirance pour certaines lumières, aversion au toucher).

Niveaux de sévérité	Pas de niveaux explicites dans la CIM-11, mais évaluation basée sur l'impact fonctionnel et la nécessité de soutien (mild, moderate, severe).	Trois niveaux de sévérité (1 : soutien requis ; 2 : soutien substantiel requis ; 3 : soutien très substantiel requis), basés sur l'intensité des déficits et les besoins en soutien.
Comorbidités	Reconnues, mais non détaillées comme critères diagnostics ; évaluation contextuelle (ex. épilepsie, déficience intellectuelle, troubles anxieux).	Reconnues et spécifiées comme critères supplémentaires (ex. déficience intellectuelle, troubles du langage, épilepsie, TDAH, troubles anxieux), avec nécessité d'un dépistage et d'une évaluation séparée.
Approche diagnostique	Approche dimensionnelle et flexible, centrée sur un spectre continu, avec évaluation clinique basée sur l'histoire développementale et l'observation.	Approche dimensionnelle et spectrale, avec critères spécifiques et évaluation basée sur des outils standardisés (ex. ADOS, CARS), combinée à l'histoire clinique.
Exclusion de sous-types	Supprime les sous-types distincts (autisme infantile, Asperger, etc.) pour un diagnostic unifié de TSA.	Supprime également les sous-types (autisme infantile, Asperger, trouble désintégratif de l'enfance) pour un diagnostic unifié sous TSA, avec spécificateurs (avec ou sans déficience intellectuelle, etc.).
Spécificités culturelles	Prend en compte les variations culturelles dans l'évaluation, mais sans détails spécifiques dans les critères.	Insiste sur la nécessité d'une évaluation culturellement informée, reconnaissant que les manifestations des TSA peuvent varier selon les normes culturelles et linguistiques.

Annexe 3.

Définition clinique opérationnelle (pratique) de l'épilepsie (ILAE 2014)

L'épilepsie est une maladie cérébrale définie par l'une quelconque des manifestations suivantes :

1. Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures
2. Une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées
3. Diagnostic d'un syndrome épileptique

L'épilepsie est considérée comme étant résolue chez les patients qui présentaient un syndrome épileptique âge-dépendant et ont désormais dépassé l'âge correspondant et chez ceux qui n'ont pas eu de crise au cours des 10 dernières années sans avoir pris d'antiépileptique depuis au moins 5 ans. **Référence** : Fisher, RS, Acevedo, C., Arzimanoglou, A., et al. (2014). Rapport officiel de l'ILAE : une définition clinique pratique de l'épilepsie. *Epilepsia* , 55(4), 475-482.

Annexe 4.

Définition du syndrome épileptique selon la classification de l'ILAE (2017)

Dans la classification actuelle de l'ILAE de 2017 (Scheffer et al., 2017), un syndrome épileptique est défini comme un ensemble spécifique de caractéristiques cliniques et électroencéphalographiques (EEG) qui se manifestent de manière cohérente chez un individu. Ces syndromes sont identifiés par :

- Âge d'apparition : Par exemple, syndromes débutant chez le nourrisson, l'enfant ou l'adolescent/adulte.
- Type de crises : Focales, généralisées ou combinées, selon la classification des crises de 2017.
- Étiologie : Causes génétiques, structurales, métaboliques, immunitaires, infectieuses ou inconnues.
- Caractéristiques associées : Anomalies EEG spécifiques, comorbidités (comme des retards de développement), et réponse aux traitements.

Un syndrome épileptique est donc une entité diagnostique distincte, comme le syndrome de Lennox-Gastaut ou l'épilepsie Rolandique, qui aide à prédire l'évolution de la maladie et à orienter le traitement.

Référence : Scheffer, IE, Berkovic, S., Capovilla, G., et al. (2017). Classification ILAE des épilepsies : document de position de la Commission de classification et de terminologie de l'ILAE. *Epilepsia* , 58(4), 512-521.

Annexe 5. Définition de la résistance aux antiépileptiques selon l'ILAE (2010)

La résistance aux antiépileptiques est définie comme **l'échec d'au moins deux antiépileptiques appropriés, bien tolérés, correctement choisis et administrés à des doses adéquates**, sans que le contrôle des crises ne soit obtenu. Plus précisément, un patient est considéré comme pharmacorésistant si les crises persistent malgré ces essais thérapeutiques, que ce soit en fréquence, en sévérité ou en impact sur la qualité de vie, sur une période d'observation suffisante (généralement au moins 6 mois par traitement).

Cette définition implique :

- Les médicaments doivent être adaptés au type de crise ou au syndrome épileptique.
- Les doses doivent être optimisées (ni sous-dosées ni excessives).
- L'échec doit être documenté cliniquement (par exemple, par un journal des crises ou un suivi EEG). [538]

Annexe 6. Questionnaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche scientifique

Université Ferhat Abbes de Sétif 1

Faculté de Médecine

Service : Pédo-psychiatrie, Ehs psychiatrique Ain Abassa-sétif

Questionnaire : Comorbidité TSA et Épilepsie en Algérie

Introduction :

Les troubles du spectre autistique (TSA) sont des troubles neurodéveloppementaux caractérisés par des difficultés dans la communication sociale et des comportements répétitifs. La comorbidité avec d'autres troubles, notamment l'épilepsie, est fréquente et nécessite une attention particulière. En Algérie, les données sur cette cooccurrence sont limitées, ce qui entrave la planification des soins et la prise en charge des personnes concernées.

Objectifs :

Ce questionnaire vise à recueillir des informations sur les aspects cliniques, socio-démographiques et les facteurs de risque associés à la comorbidité TSA et épilepsie en Algérie. Les données recueillies seront utilisées pour améliorer la compréhension de cette condition et contribuer à l'élaboration de stratégies de dépistage, de diagnostic et de prise en charge adaptées au contexte Algérien.

Instructions :

Veuillez répondre à toutes les questions en cochant la case appropriée ou en fournissant les informations demandées.

Les informations que vous fournirez seront traitées de manière confidentielle et utilisées uniquement à des fins de recherche

Catégorie	Question	Options/Réponse
Informations Générales	Âge	____ / ☐ Petit enfant (2-5 ans) / ☐ Grand enfant (6-12 ans) / ☐ Adolescent (13-17 ans et 11 mois)
	Sexe	☐ M / ☐ F
	Poids	____ Kg
	Taille	____ m
	Périmètre crânien	____ m
	Consanguinité	☐ Oui / ☐ Non
	Résidence	☐ Rurale / ☐ Urbaine
	Intégration scolaire	☐ Oui / ☐ Non - Si oui : ☐ École normale / ☐ Classe d'intégration / ☐ CPP
	Niveau socio-économique	☐ Bon / ☐ Moyen / ☐ Bas
	Niveau d'instruction du père	☐ Illétre / ☐ Primaire / ☐ Moyen / ☐ Lycée / ☐ Universitaire (supérieur)
	Niveau d'instruction de la mère	☐ Illétre / ☐ Primaire / ☐ Moyen / ☐ Lycée / ☐ Universitaire (supérieur)
	Retard du développement psychomoteur	☐ Oui / ☐ Non
	Retard de croissance staturo-pondéral	☐ Oui / ☐ Non
	Facteurs de risque néonataux	☐ Présents / ☐ Absents - Si oui : ☐ Prématurité / ☐ Souffrance néonatale / ☐ Infection du SNC
	Antécédent familial d'épilepsie	☐ Oui / ☐ Non
Troubles du Spectre Autistique (TSA)	Âge au diagnostic de TSA	____ ans / ☐ 2 ans / ☐ 3 ans / ☐ 4 ans / ☐ 5 ans
	Diagnostic	☐ TSA léger / ☐ TSA moyen / ☐ TSA sévère
	CARS	____
	Comorbidités psychiatriques	☐ Oui / ☐ Non - Si oui : ☐ Dépression / ☐ Anxiété / ☐ Troubles du comportement / ☐ Dysrégulation émotionnelle / ☐ Troubles du sommeil
	TDAH	☐ Oui / ☐ Non - Si oui : ☐ Déficit de l'attention / ☐ Hyperactivité / ☐ Déficit de l'attention et hyperactivité (mixte) / ☐ Impulsivité
	Déficiência intellectuelle	☐ Oui / ☐ Non - Si oui : ☐ Légère / ☐ Modérée / ☐ Sévère / ☐ Profonde

	Retard du langage	☐ Oui / ☐ Non - Si oui : ☐ Retard du langage expressif / ☐ Retard du langage réceptif / ☐ Retard mixte
	Niveau de capacités adaptatives	☐ Bien au-dessus de la Moyenne / ☐ Au-dessus de la Moyenne / ☐ Moyen / ☐ En Dessous de la Moyenne / ☐ Déficit Modéré / ☐ Déficit Sévère / ☐ Déficit Grave
	Qualité de vie	☐ Score élevé (80-100) / ☐ Score moyen (60-79) / ☐ Score faible (40-59) / ☐ Score très faible (moins de 40)
	Prise de médicaments psychotropes	☐ Oui / ☐ Non - Si oui : ☐ Un / ☐ Deux / ☐ Plus de deux - Types : ☐ Neuroleptiques classiques / ☐ Neuroleptiques atypiques / ☐ Antidépresseurs / ☐ Anxiolytiques
Épilepsie	Épilepsie	☐ Oui / ☐ Non
	Âge de la première crise	☐ Petit enfant (2-5 ans) / ☐ Grand enfant (6-12 ans) / ☐ Adolescent (13-17 ans et 11 mois)
	Type d'épilepsie	☐ Tonico-clonique généralisée / ☐ Absence de l'enfant / ☐ Encéphalopathie épileptique et développementale / ☐ Focale / ☐ Inconnu - Si focale : ☐ Temporale / ☐ Frontale / ☐ Rolandique
	Hospitalisation pour état de mal convulsif	☐ Oui / ☐ Non
	EEG	☐ Fait / ☐ Non fait - Si fait : ☐ Normale / ☐ Pathologique - Si pathologique : ☐ Veille / ☐ Sommeil
	Imagerie cérébrale (IRM)	☐ Fait / ☐ Non fait - Si fait : ☐ Normale / ☐ Pathologique
	Bilan métabolique	☐ Fait / ☐ Non fait - Si fait : ☐ Normal / ☐ Pathologique
	Bilan génétique	☐ Fait / ☐ Non fait
	Antiépileptiques	☐ Oui / ☐ Non - Si oui : ☐ Un / ☐ Deux / ☐ Plus de deux
	Régime cétogène	☐ Oui / ☐ Non
	Tolérance du traitement antiépileptique	☐ Oui / ☐ Non
	Réponse au traitement antiépileptique	☐ Oui / ☐ Non

Pour chaque catégorie, utiliser l'espace prévu en dessous de chaque item pour prendre des notes sur les comportements à évaluer. Lorsque l'observation est terminée, coter les comportements correspondant à chaque item. Pour chaque item, entourer le nombre qui correspond le mieux à la description du comportement de l'enfant. Il est possible de nuancer la description en utilisant les notes intermédiaires 1,5 2,5 - 3,5. Pour chaque item, des critères de cotation abrégés sont fournis. Se reporter au chapitre 2 du Manuel pour prendre connaissance des critères de cotation détaillés.

I. RELATIONS SOCIALES

1. ***Pas de difficulté ou d'anomalie dans les relations avec les personnes.*** Le comportement de l'enfant est approprié pour son âge. Un certain degré de timidité, de gêne ou de contrariété lié au fait d'être guidé dans
1,5 les activités peut être observé, mais pas davantage que chez les enfants normaux du même âge
2. ***Anomalies mineures dans les relations.*** L'enfant peut éviter de regarder l'adulte dans les yeux, peut éviter l'adulte ou se montrer réticent si l'interaction est initiée de manière forcée, être excessivement timide, être
2,5 moins sensible à la présence de l'adulte qu'il ne serait normal ou s'agripper aux parents légèrement plus souvent que la plupart des enfants du même âge.
3. ***Anomalies moyennes dans les relations.*** L'enfant présente parfois des comportements de retrait, il paraît insensible à la présence de l'adulte. Une intervention importante et durable peut parfois être nécessaire
3,5 pour attirer l'attention de l'enfant. L'enfant initie un minimum de contact
4. ***Anomalies sévères dans les relations.*** L'enfant est constamment en retrait et insensible à ce que fait l'adulte. Il ne répond pratiquement jamais à l'adulte et ne cherche presque jamais le contact avec lui. Seuls les efforts les plus prolongés pour attirer l'attention de l'enfant peuvent avoir un effet.

OBSERVATIONS :

II. IMITATION

1. **Imitation appropriée.** L'enfant peut imiter des sons, des mots et des mouvements qui correspondent à son
1,5 niveau.
2. **Imitation légèrement anormale.** La plupart du temps, l'enfant imite des comportements simples tels que
2,5 taper des mains ou reproduire des sons. Occasionnellement, il n'imité que s'il y est poussé ou après un délai.
3. **Imitation moyennement anormale.** L'enfant n'imité que de temps à autre et l'adulte doit insister et l'aider 3,5 pour qu'il le fasse. Fréquemment, il n'imité qu'après un délai.
4. **Imitation sévèrement anormale.** L'enfant n'imité que rarement ou jamais des sons, des mots ou des mouvements, même quand il y est poussé ou aidé par l'adulte.

OBSERVATIONS :

III. RÉPONSES ÉMOTIONNELLES

1. **Réponses émotionnelles appropriées à l'âge et à la situation.** L'enfant présente un type et une intensité de réponse normaux. Cela se manifeste par un changement au niveau de son expression faciale, de sa posture 1,5 et de sa façon de se comporter.
2. **Réponse émotionnelles légèrement anormales.** L'enfant présente parfois un type et un degré de réactions émotionnelles inappropriés. Les réponses ont parfois peu de liens avec les objets ou les événements
2,5 présents.
3. **Réponses émotionnelles moyennement anormales.** L'enfant présente des signes d'inadéquation dans le type et l'intensité de ses réponses émotionnelle. Les réactions peuvent être relativement inhibées ou
3,5 excessives et peuvent être sans rapport avec la situation. L'enfant peut grimacer, rire, ou se raidir même si rien dans l'environnement ne semble devoir provoquer une émotion.
4. **Réponse émotionnelles sévèrement anormales.** Les réponses sont rarement appropriées à la situation. Lorsque l'enfant est dans un état émotionnel déterminé, il est difficile de le faire changer d'humeur.
Inversement, il peut présenter des émotions très différentes sans que rien n'ait changé dans la situation.

OBSERVATIONS :

IV. UTILISATION DU CORPS

1. **Utilisation du corps normale pour l'âge.** L'enfant bouge avec la même aisance, la même habileté et le 1,5 même niveau de coordination qu'un enfant du même âge.
2. **Utilisation du corps légèrement anormale.** De légères particularités telles que maladresse, mouvements répétitifs, pauvreté des coordinations sont observées. Des mouvements plus inhabituels apparaissent
2,5 parfois.
3. **Utilisation moyennement anormale du corps.** Des comportements qui sont nettement étranges ou inhabituels pour un enfant de cet âge sont relevés : mouvements bizarres des doigts, postures particulières
3,5 des doigts ou du corps, fixation du regard sur une partie du corps ou manipulation du corps, auto agression, balancement, tournoiement, agitation des doigts ou marche sur la pointe des pieds.
4. **Utilisation sévèrement anormale du corps.** Des mouvements, tels que ceux décrits ci-dessus apparaissant avec une intensité et une fréquence importante, correspondent à une utilisation sévèrement anormale du corps. Ces comportements peuvent persister en dépit des tentatives pour les éliminer ou pour engager l'enfant dans d'autres activités.

OBSERVATIONS :

V. UTILISATION DES OBJETS

1. **Intérêt normal pour les jouets et autres objets, utilisation appropriée.** L'enfant manifeste un intérêt
1,5 normal pour les jouets et les autres objets adaptés à son niveau d'habileté, et les utilise d'une manière appropriée.
2. **Intérêt légèrement anormal pour les jouets et les autres objets, utilisation légèrement inappropriée.**
2,5 L'enfant peut présenter peu d'intérêt pour les objets, ou jouer avec eux d'une manière immature (par exemple frappe avec le jouet ou le suce).
3. **Intérêt moyennement anormal pour les objets, utilisation moyennement inappropriée.** L'enfant peut manifester très peu d'intérêt pour les jouets ou d'autres objets ou peut les utiliser d'une manière étrange. Il
3,5 peut focaliser son attention sur une partie insignifiante du jouet, être fasciné par le reflet de lumière sur l'objet, mobiliser de manière répétitive une partie de l'objet ou jouer avec un seul objet à l'exclusion de tous les autres.

4. **Intérêt sévèrement anormal pour les objets, utilisation sévèrement inappropriée.** L'enfant peut s'engager dans les comportements décrits ci-dessus, mais avec une fréquence et une intensité plus marquées. L'enfant est plus difficile à distraire de ses activités inappropriées.

OBSERVATIONS :

VI. ADAPTATION AU CHANGEMENT

1. **Réaction au changement normale pour l'âge.** L'enfant peut remarquer les changements de routine et faire 1,5 des commentaires, mais il accepte ces modifications sans signes de détresse.

2. **Réactions légèrement anormales au changement.** Quand un adulte essaie de changer les tâches, l'enfant 2,5 peut continuer la même activité ou utiliser le même matériel.

3. **Réaction moyennement anormale au changement.** L'enfant résiste activement aux changements de routine, essaie de continuer l'ancienne activité et il est difficile de le distraire. Il peut se mettre en colère et 3,5 se montrer perturbé quand une routine établie est modifiée.

4. **Réaction sévèrement anormale au changement.** L'enfant présente des réactions sévères au changement.

Si un changement est imposé, il peut se fâcher, refuser de coopérer et manifester de la colère.

OBSERVATIONS :

VII. RÉPONSES VISUELLES

1. **Réponses visuelles appropriées pour l'âge.** Le comportement visuel de l'enfant est normal et approprié 1,5 pour un enfant de cet âge. La vision est utilisée avec les autres sens pour explorer un nouvel objet.

2. **Réponses visuelles légèrement anormales.** Il faut rappeler de temps en temps à l'enfant de regarder les 2,5 objets. L'enfant peut être plus intéressé par les miroirs ou les lumières que par ses pairs, il peut parfois fixer dans le vide. Il peut aussi éviter de regarder les gens dans les yeux.

3. **Réponses visuelles moyennement anormales.** Il faut fréquemment rappeler à l'enfant de regarder ce qu'il fait. Il peut fixer dans le vide, éviter de regarder les gens dans les yeux, regarder les objets sous un angle 3,5 inhabituel, ou tenir les objets très près des yeux.

4. **Réponses visuelles sévèrement anormales.** L'enfant évite constamment de regarder les gens ou les objets et peut présenter des formes extrêmes des particularités visuelles décrites ci-dessus.

OBSERVATIONS :

VIII. RÉPONSES AUDITIVES

1. **Réponses auditives normales pour l'âge.** La réponse auditive est normale et appropriée pour l'âge. 1,5 L'audition est utilisée avec les autres sens tels que la vision et le toucher.

2. **Réponses auditives légèrement anormales.** Un certain manque de réponse ou une réaction légèrement excessive à certain bruits peuvent être relevés. Les réponses aux sons peuvent être différées, et il peut être nécessaire de reproduire un son pour attirer l'attention de l'enfant. Celui-ci peut être distrait par des bruits extérieurs.

3. **Réponses auditives moyennement anormales.** La réponse de l'enfant aux bruits peut varier. Il ignore souvent un son lors de sa première présentation. Il peut sursauter ou se couvrir les oreilles en entendant des 3,5 bruits auxquels il est pourtant quotidiennement confronté.

4. **Réponses auditives sévèrement anormales.** L'enfant répond trop ou trop peu aux bruits. Sa réponse est excessive quel que soit le type de stimulus sonore.

OBSERVATIONS :

IX. GOÛT - ODORAT - TOUCHER (RÉPONSES ET MODES D'EXPLORATION)

1. **Réponse normale aux stimuli gustatifs, olfactifs et tactiles ; utilisation normale des 5 sens.**
L'enfant

- 1,5 explore les nouveaux objets d'une manière appropriée pour l'âge, généralement en les touchant et en les regardant. Le goût et l'odorat peuvent être utilisés quand cela est adapté. Lorsqu'il réagit à des douleurs minimales et courantes, l'enfant exprime de l'inconfort mais n'a pas de réaction excessive.
2. **Réponses légèrement anormales aux stimuli gustatifs, olfactifs et tactiles ; utilisation légèrement**
- 2,5 **anormales des 5 sens.** L'enfant peut continuer à porter les objets à la bouche, renifler ou goûter des objets non comestibles, ignorer une petite douleur ou présenter une réaction excessive par rapport à la simple réaction d'inconfort d'un enfant normal.
3. **Réponse moyennement anormales aux stimuli gustatifs, olfactifs et tactiles ; utilisation moyennement anormale des 5 sens.** L'enfant peut être moyennement préoccupé par le fait de toucher, sentir ou goûter les 3,5 objets ou les personnes. Il peut réagir trop fortement ou trop peu à la douleur.
4. **Réponse sévèrement anormale aux stimuli gustatifs, olfactifs et tactiles ; utilisation sévèrement anormale de ces sens.** L'enfant est préoccupé par le fait de renifler, goûter ou toucher les objets, davantage pour la sensation que par souci d'explorer ou d'utiliser ces objets. L'enfant peut ignorer complètement la douleur ou réagir très fortement à un léger inconfort.

OBSERVATIONS :

X. PEURS, ANXIÉTÉ

1. **Peur ou anxiété normale.** Le comportement de l'enfant est approprié à la situation compte tenu de son âge.
2. **Peur ou anxiété légèrement anormale.** L'enfant présente de temps à autre une peur ou une angoisse trop 2,5 forte ou trop faible comparée à la réaction d'un enfant normal du même âge dans la même situation.
3. **Peur ou anxiété moyennement anormale.** L'enfant présente une peur trop intense ou trop faible par 3,5 rapports à la réaction d'un enfant même plus jeune dans une situation identique.
4. **Peur ou anxiété sévèrement anormale.** Les peurs persistent même après l'expérience répétée de situations ou d'objets sans danger. Il est extrêmement difficile de

calmer et de reconforter l'enfant. A l'inverse, l'enfant peut ne pas réagir de manière appropriée à des dangers qu'évitent les enfants du même âge.

OBSERVATIONS :

XI. COMMUNICATION VERBALE

- 1,5 1. **Communication verbale normale pour l'âge et la situation**
2. **Communication verbale légèrement anormale.** Le langage présente un retard global. L'essentiel du
- 2,5 discours à une signification : cependant, l'écholalie ou l'inversion pronominale peuvent. Des mots particuliers ou un jargon peuvent être utilisés occasionnellement.
3. **Communication verbale moyennement anormale.** Le langage peut être absent. Lorsqu'elle est présente, la communication verbale peut être un mélange de langage doté de sens et de particularités telles que jargon,
- 3,5 écholalies ou inversion pronominale. Le langage peut comporter aussi des particularités comme les questions répétées ou une préoccupation excessive pour des sujets spécifiques.
4. **Communication verbale sévèrement anormale.** L'enfant n'utilise pas un langage fonctionnel. Il peut émettre des cris infantiles, des sons étranges ou ressemblant à des cris d'animaux, des bruits complexes se rapprochant du langage, ou peut faire un usage bizarre et persistant de certains mots ou phrases.

OBSERVATIONS :

XII. COMMUNICATION NON-VERBALE

- 1,5 1. **Communication non-verbale normale pour l'âge et la situation.**
2. **Communication non verbale légèrement anormale.** La communication non verbale est immature.
- 2,5 L'entend peut pointer vaguement du doigt, ou toucher ce qu'il veut dans les situations où un enfant normal du même âge montre du doigt ou présente des gestes spécifiques pour indiquer ce qu'il veut.

3. **Communication non verbale moyennement anormale.** L'enfant est généralement incapable d'exprimer ses besoins ou désirs par gestes. Il est également incapable de montrer ce qu'il veut par des gestes.
3,5
4. **Communication non verbale sévèrement anormale.** L'enfant n'utilise que des gestes bizarres ou particuliers qui n'ont pas de signification apparente. Il n'intègre pas la signification des gestes et des expressions faciales des autres

OBSERVATIONS :

XIII. NIVEAU D'ACTIVITÉ

1. **Niveau d'activité normal à l'âge et la situation.** L'enfant n'est ni plus actif, ni moins actif qu'un enfant 1,5 normal du même âge dans une situation semblable.
2. **Niveau d'activité légèrement anormal.** L'enfant est parfois légèrement agité ou plutôt ralenti. Son niveau 2,5 d'activité n'interfère que très légèrement avec sa performance.
3. **Niveau d'activité moyennement anormal.** L'enfant peut être très actif et difficile à contrôler. Il peut dépenser de l'énergie sans limite et ne va pas volontiers au lit le soir. A l'inverse, il peut être apathique et 3,5 une stimulation importante est alors nécessaire pour le faire bouger.
4. **Niveau d'activité sévèrement anormal.** L'enfant présente des niveaux d'activité extrêmes allant de l'hyperactivité à l'apathie. Il peut même passer d'un extrême à l'autre.

OBSERVATIONS :

XIV. NIVEAU ET HOMOGENÉITÉ DU FONCTIONNEMENT INTELLECTUEL

1. **Intelligence normale : fonctionnement intellectuel homogène.** L'enfant est aussi intelligent qu'un enfant 1,5 du même âge et ne présente ni habileté exceptionnelle, ni problème.
2. **Fonctionnement intellectuel légèrement anormal.** L'enfant n'a pas une intelligence aussi développée que 2,5 celle d'un enfant du même âge et ses capacités sont également retardées dans tous les domaines.
3. **Fonctionnement intellectuel moyennement anormal.** En général, l'enfant n'a pas une intelligence aussi développée que celle d'un enfant normal du même âge. Cependant, il peut présenter une performance 3,5 proche de la normale dans un ou plusieurs domaines du fonctionnement intellectuel.

4. **Fonctionnement intellectuel sévèrement anormal.** Alors que l'enfant n'a généralement pas une intelligence aussi développée que celle d'un enfant normal du même âge, il se montre capable de fonctionner à un niveau supérieur par rapport aux enfants de son âge dans un ou plusieurs domaines

OBSERVATIONS :

XV. IMPRESSION GÉNÉRALE

- 1,5 1. **Pas d'autisme.** L'enfant ne présente aucun des symptômes caractéristiques de l'autisme.
- 2,5 2. **Autisme léger.** L'enfant présente seulement quelques symptômes ou un léger d'autisme.
- 3,5 3. **Autisme moyen.** L'enfant présente un certain nombre de symptômes ou un degré mo d'autisme.
4. **Autisme sévère.** L'enfant présente beaucoup de symptômes ou un degré extrême d'autisme.

OBSERVATIONS :.....

Annexe 8. Echelle d'évaluation du comportement adaptatif

**ADAPTIVE BEHAVIOR SCALES**

Sara S. Sparrow, David A. Balla, Domenic V. Cicchetti

ECHELLE D'EVALUATION DU COMPORTEMENT ADAPTATIF

Survey form
Version enquête

NOM: _____				Nom de la personne interrogée
prénom: _____				
	<i>année</i>	<i>mois</i>	<i>jour</i>	Nom de l'examineur
Date de naissance				
Date de l'examen				
AGE:				

<i>sous domaine</i>	<i>note brute</i>	<i>âge équivalent</i>
réceptive		
expressive		
écrite		
DOMAINE COMMUNICATION		
personnelle		
familiale		
sociale		
DOMAINE AUTONOMIE		
relations interpersonnelles		
jeux et loisirs		
adaptation		
DOMAINE SOCIALISATION		
globale		
fine		
DOMAINE MOTRICITE		

Dans chaque domaine, commencer avec l'item qui correspond à l'âge de la personne évaluée. Coter chaque item 2, 1, 0, N ou NSP en suivant les critères de cotation du manuel et écrire cette note dans la case correspondante. Etablir une *base* de sept items consécutifs cotés 2 et un *plafond* de sept items consécutifs cotés 0 pour chaque domaine.

		RECEPTIVE	EXPRESSIVE	ECRITE		
DOMAINE COMMUNICATION	coter	2 Oui, habituellement				
		1 Quelquefois, en partie				
		0 Non, jamais				
		N ne s'applique pas				
		NS Ne sait pas				
		0				
	< 1	1. Tourne les yeux et la tête en direction d'un son	☐	☐	☐	
		2. Ecoute au moins momentanément quand la personne qui s'occupe de lui habituellement lui parle.	☐	☐	☐	
		3. Sourit en réponse à la personne qui s'occupe de lui habituellement.	☐	☐	☐	
		4. Sourit en réponse à la présence d'une personne familière autre que celle qui s'occupe de lui habituellement.	☐	☐	☐	
		5. Tend les bras quand la personne qui s'occupe de lui habituellement dit "viens" ou "debout".	☐	☐	☐	
		6. Montre qu'il comprend la signification de "non."	☐	☐	☐	
		7. Imité les sons des adultes immédiatement après les avoir entendus.	☐	☐	☐	
		8. Montre qu'il comprend au moins 10 mots.	☐	☐	☐	
	1	9. Mimiques et gestes appropriées pour indiquer "oui" "non" et "je veux".	☐	☐	☐	
		10. Ecoute attentivement les instructions.	☐	☐	☐	
		11. Comprend le sens de "oui" ou de "d'accord".	☐	☐	☐	
		12. Suit des instructions faisant intervenir une action et un objet.	☐	☐	☐	
		13. Montre du doigt avec précision au moins une des principales parties de son corps quand on le lui demande.	☐	☐	☐	
		14. Utilise les prénoms ou les diminutifs de ses frères et sœurs, amis ou pairs, ou cite leur nom quand on le lui demande.	☐	☐	☐	
		15. Utilise des phrases contenant un nom et un verbe, ou deux noms.	☐	☐	☐	
		16. Nomme au moins 20 objets familiers sans qu'on le lui demande. NE PAS COTER 1	☐	☐	☐	
		17. Ecoute une histoire pendant au moins cinq minutes.	☐	☐	☐	
		18. Indique une préférence quand on le fait choisir.	☐	☐	☐	
	2	19. Dit au moins 50 mots reconnaissables. NE PAS COTER 1	☐	☐	☐	
		20. Raconte spontanément ce qui lui est arrivé en termes simples.	☐	☐	☐	
		21. Transmet un message verbal simple.	☐	☐	☐	
		22. Utilise des phrases de quatre mots ou plus.	☐	☐	☐	
		23. Montre du doigt avec précision toutes les parties de son corps quand on le lui demande. NE PAS COTER 1	☐	☐	☐	
		24. Dit au moins 100 mots reconnaissables. NE PAS COTER 1	☐	☐	☐	
		25. Parle par phrases complètes	☐	☐	☐	
		26. Utilise "un" "une" et "le" "la" dans des expressions ou des phrases.	☐	☐	☐	
		27. Suit des instructions de la forme "si-alors".	☐	☐	☐	
		28. Donne son prénom et son nom quand on le lui demande.	☐	☐	☐	
		29. Pose des questions commençant par "quoi", "où", "qui", "pourquoi" et "quand". NE PAS COTER 1	☐	☐	☐	
	3, 4	30. Peut dire lequel de deux objets non présents est le plus grand.	☐	☐	☐	
	31. Raconte en détail ce qui lui est arrivé quand on le lui demande.	☐	☐	☐		
	32. Utilise la préposition "derrière" ou la préposition "entre" dans une phrase.	☐	☐	☐		
	33. Utilise "la préposition "autour" dans une phrase.	☐	☐	☐		
	34. Utilise des expressions ou des phrases contenant "mais" et "ou".	☐	☐	☐		
	35. Articule clairement, sans substitution de sons.	☐	☐	☐		
	36. Raconte des histoires connues, des contes de fées, des blagues d'une certaine longueur, ou la trame d'une émission de télévision	☐	☐	☐		
	coter 2 les items avant la base et 0 les items après le plafond	24	48	0		
	remarques				somme des 2, 1 et 0 de la page 2	

		DOMAINE COMMUNICATION		
		RECEPTIVE	EXPRESSIVE	ECRITE
coter	2 Oui, habituellement 1 Quelquefois, en partie 0 Non, jamais N Ne s'applique pas NS Ne sait pas			
5	37. Récite par cœur toutes les lettres de l'alphabet.			
	38. Lit au moins trois panneaux courants (Sortie, Pousser, Toilettes...).			
	39. Donne sa date de naissance (mois et jour) quand on le lui demande.			
	40. Utilise des pluriels irréguliers.			
6	41. Ecrit son prénom et son nom en lettres d'imprimerie ou en cursive.			
	42. Donne son numéro de téléphone quand on le lui demande. N PEUT ETRE COTE.			
	43. Donne son adresse complète, y compris la ville et le département, quand on le lui demande.			
	44. Lit au moins 10 mots silencieusement ou à haute voix.			
	45. Sait écrire sans modèle au moins 10 mots en lettres d'imprimerie ou en cursive.			
	46. Exprime des idées de plusieurs façons, sans aide.			
	47. Lit des histoires simples à haute voix.			
7,8	48. Ecrit des phrases simples de trois ou quatre mots en lettres d'imprimerie ou en cursive.			
	49. Suit un cours ou une conférence pendant plus de 15 minutes			
	50. Lit de sa propre initiative.			
	51. Lit des livres du niveau de CE1 au moins.			
	52. Classe des articles ou des mots par ordre alphabétique d'après la première lettre.			
	53. Ecrit de courtes notes ou des messages en lettres d'imprimerie ou en cursive.			
9	54. Donne des instructions complexes aux autres.			
	55. Ecrit des lettres simples. NE PAS COTER 1			
	56. Lit des livres du niveau de CM1 au moins.			
	57. Ecrit en cursive la plupart du temps. NE PAS COTER 1			
10 à 18 +	58. Utilise un dictionnaire.			
	59. Utilise la table des matières des livres et documents.			
	60. Ecrit des comptes-rendus ou des rédactions. NE PAS COTER 1			
	61. Rédige les adresses complètes sur les enveloppes.			
	62. Utilise l'index des livres et documents.			
	63. Lit des articles de journaux d'adultes. N PEUT ETRE COTE			
	64. A des buts réalistes à long terme et décrit en détail la manière de les réaliser.			
	65. Ecrit des lettres élaborées.			
	66. Lit des journaux d'adultes ou des articles de magazine chaque semaine. N PEUT ETRE COTE			
	67. Ecrit des lettres d'affaires.			
coter 2 les items avant la base et 0 les items après le plafond		2	14	46
remarques		2.		somme des 2; 1 et 0 page 3
		3.		somme des 2; 1; 0, page 2
		4.		nombre de N page 2 et 3
				nombre de NSP page 2 et 3
		26	62	46
		NOTE BRUTE DU SOUS-DOMAINE		
		total des lignes 1 à 4		

		PERSONNELLE			FAMILIALE			SOCIALE			
DOMAINE AUTONOMIE	coter	2	Oui, habituellement								
		1	Quelquefois, en partie								
		0	Non, jamais								
		N	Ne s'applique pas								
		NS	Ne sait pas								
	<1	1.	Montre qu'il s'attend à être nourri en voyant un biberon, le sein ou de la nourriture.								
		2.	Ouvre la bouche quand on lui présente une cuillère avec de la nourriture.								
		3.	Prend la nourriture de la cuillère avec sa bouche.								
		4.	Suce ou mâche des biscuits.								
		5.	Mange de la nourriture solide.								
	1	6.	Boit sans aide à la tasse ou au verre.								
		7.	Mange seul avec une cuillère.								
		8.	Montre qu'il comprend que ce qui est chaud est dangereux.								
		9.	Fait comprendre que ses couches ou sa culotte sont souillées ou mouillées, par des gestes, des sons, ou en tirant sur ses couches.								
		10.	Boit avec une paille.								
		11.	Laisse volontiers la personne qui s'occupe de lui habituellement lui essuyer le nez.								
		12.	Mange seul avec une fourchette.								
		13.	Enlève sans aide un manteau, un pull ou une chemise qui s'ouvrent par devant.								
	2	14.	Mange seul avec une cuillère sans renverser								
		15.	Montre qu'il a envie de changer de vêtement quand il est très mouillé ou sale.								
		16.	Urine aux toilettes ou sur le pot.								
		17.	Prend un bain avec de l'aide.								
		18.	Déféque aux toilettes ou sur le pot.								
		19.	Demande à aller aux toilettes.								
		20.	Enfile seul des vêtements à ceinture élastique qui se remontent.								
		21.	Montre qu'il comprend la fonction de l'argent.								
		22.	Range ses affaires quand on le lui demande.								
	3	23.	Est propre la nuit								
		24.	Prend de l'eau au robinet sans aide.								
		25.	Se brosse les dents sans aide. NE PAS COTER 1								
		26.	Montre qu'il comprend la fonction d'une pendule à aiguille ou digitale.								
		27.	Aide à des travaux ménagers peu fréquents quand on le lui demande								
		28.	Se lave et s'essuie la figure sans aide.								
	29.	Met ses chaussures au bon pied sans aide.									
	30.	Répond au téléphone correctement. N PEUT ETRE COTE									
	31.	S'habille seul complètement, sauf pour lacer ses chaussures.									
4	32.	Va chercher la personne qu'on demande au téléphone ou indique que cette personne n'est pas là.									
	33.	Met le couvert avec de l'aide.									
		coter 2 les items avant la base et 0 les items après le plafond	50	6	10						
	remarques									somme des 2, 1 et 0 de la page 4	

		PERSONNELLE			FAMILIALE			SOCIALE			
DOMAINE AUTONOMIE	coter	2 Oui, habituellement									
	1 Quelquefois, en partie										
	0 Non, jamais										
	N Ne s'applique pas										
	NS Ne sait pas										
	34. Est complètement autonome pour les toilettes, sans avoir besoin de rappel ou d'aide. NE PAS COTER 1										
	35. Regarde des deux cotés avant de traverser une rue ou une route.										
	36. Range son linge propre sans qu'on le lui demande.										
	37. Se mouche sans assistance. NE PAS COTER 1										
	38. Débarrasse la table, y compris les objets fragiles.										
	39. S'essuie avec une serviette sans aide.										
	40. Attache tout ce qui s'attache. NE PAS COTER 1										
	5 41. Aide à la préparation de plats nécessitant mélange et cuisson.										
	42. Montre qu'il comprend qu'il est dangereux d'accepter de la nourriture, de l'argent, ou de partir avec une personne inconnue.										
	43. Attache ses lacets sans aide.										
	44. Prend un bain ou une douche sans aide. NE PAS COTER 1										
	45. Regarde des deux cotés et traverse la rue ou la route tout seul.										
	46. Met sa main devant sa bouche et son nez quand il tousse ou éternue.										
	6 47. Utilise une cuillère, une fourchette et un couteau de manière compétente. NE PAS COTER 1										
	48. Téléphone de lui-même aux autres. N PEUT ETRE COTE										
	49. Respecte les feux de signalisation et les signaux pour piétons. N PEUT ETRE COTE										
	50. S'habille complètement, y compris les lacets et toutes les attaches. NE PAS COTER 1										
	51. Fait son lit quand on le lui demande.										
	52. Donne le jour de la semaine quand on le lui demande.										
	53. Boucle tout seul sa ceinture de sécurité en voiture. N PEUT ETRE COTE										
	7 54. Connaît la valeur des différentes pièces de monnaie.										
	55. Utilise des outils courants.										
	56. Identifie la gauche et la droite sur autrui.										
57. Met le couvert sans aide quand on le lui demande.											
8 58. Passe le balai la serpillière ou l'aspirateur soigneusement et sans aide, quand on le lui demande.											
59. Utilise les numéros de téléphone de secours en cas d'urgence. N PEUT ETRE COTE											
60. Peut commander un repas complet au restaurant. N PEUT ETRE COTE											
61. Donne la date du jour quand on le lui demande.											
62. S'habille en anticipant les changements de temps sans qu'on ait à le lui rappeler.											
63. Evite les personnes contagieuses sans qu'on ait à le lui rappeler.											
coter 2 les items avant la base et 0 les items après le plafond		22	14	24							
remarques											

somme des 2, 1 et 0 de la page 5

coter 2 Oui, habituellement

1 Quelquefois, en partie

0 Non, jamais

N Ne s'applique pas

NS Ne sait pas

9,

10,

11,

12,

13,

14,

15,

16,

17a,

18+

19,

20,

21,

22,

23,

24,

25,

26,

27,

28,

29,

30,

31,

32,

33,

34,

35,

36,

37,

38,

39,

40,

41,

42,

43,

44,

45,

46,

47,

48,

49,

50,

51,

52,

53,

54,

55,

56,

57,

58,

59,

60,

61,

62,

63,

64,

65,

66,

67,

68,

69,

70,

71,

72,

73,

74,

75,

76,

77,

78,

79,

80,

81,

82,

83,

84,

85,

86,

87,

88,

89,

90,

91,

92,

93,

94,

95,

96,

97,

98,

99,

100,

101,

102,

103,

104,

105,

106,

107,

108,

109,

110,

111,

112,

113,

114,

115,

116,

117,

118,

119,

120,

121,

122,

123,

124,

125,

126,

127,

128,

129,

130,

131,

132,

133,

134,

135,

136,

137,

138,

139,

140,

141,

142,

143,

144,

145,

146,

147,

148,

149,

150,

151,

152,

153,

154,

155,

156,

157,

158,

159,

160,

161,

162,

163,

164,

165,

166,

167,

168,

169,

170,

171,

172,

173,

174,

175,

176,

177,

178,

179,

180,

181,

182,

183,

184,

185,

186,

187,

188,

189,

190,

191,

192,

193,

194,

195,

196,

197,

198,

199,

200,

201,

202,

203,

204,

205,

206,

207,

208,

209,

210,

211,

212,

213,

214,

215,

216,

217,

218,

219,

220,

221,

222,

223,

224,

225,

226,

227,

228,

229,

230,

231,

232,

233,

234,

235,

236,

237,

238,

239,

240,

241,

242,

243,

244,

245,

246,

247,

248,

249,

250,

251,

252,

253,

254,

255,

256,

257,

258,

259,

260,

261,

262,

263,

264,

265,

266,

267,

268,

269,

270,

271,

272,

273,

274,

275,

276,

277,

278,

279,

280,

281,

282,

283,

284,

285,

286,

287,

288,

289,

290,

291,

292,

293,

294,

295,

296,

297,

298,

299,

300,

301,

302,

		REL. INTERPERS.			JEUX ET LOISIRS			ADAPTATION		
DOMAINE SOCIALIZATION	coter	2 Oui, habituellement 1 Quelquefois, en partie 0 Non, jamais N Ne s'applique pas NS Ne sait pas								
	< 1	1. Regarde le visage de la personne qui s'occupe de lui habituellement								
	2. Réagit à la voix de la personne qui s'occupe de lui habituellement, ou à celle d'une autre personne.									
	3. Distingue la personne qui s'occupe de lui habituellement des autres personnes.									
	4. Montre de l'intérêt pour les nouveaux objets ou les nouvelles personnes.									
	5. Exprime au moins 2 émotions reconnaissables telles que plaisir, tristesse, frayeur ou détresse.									
	6. Montre qu'il s'attend à ce que la personne qui s'occupe de lui le prenne dans ses bras.									
	7. Fait preuve d'affection à l'égard des personnes familières.									
	8. Est intéressé par les enfants autres que ses frères et sœurs.									
	9. Tend les bras vers une personne familière.									
	10. Joue avec un jouet ou un objet, seul ou avec d'autres.									
	11. Joue à des jeux interactifs très simples avec d'autres.									
	12. Utilise des objets domestiques courants pour jouer.									
	13. Se montre intéressé par les activités des autres.									
	14. Imité des gestes simples des adultes tels que applaudir, faire "au revoir", après l'avoir vu faire.									
	1, 2	15. Rit ou sourit de manière appropriée en réponse à des compliments.								
	16. Appelle au moins 2 personnes familières par leur nom.									
	17. Cherche à faire plaisir à la personne qui s'occupe de lui habituellement.									
	18. Participe à au moins un jeu ou une activité avec d'autres.									
	19. Imité une tâche relativement complexe plusieurs heures après qu'elle ait été faite par quelqu'un d'autre.									
	20. Répète des phrases d'adulte entendues antérieurement.									
	21. Joue à des jeux élaborés de "faire semblant", seul ou avec d'autres.									
	3	22. Préfère certains amis à d'autres.								
	23. Dit "s'il vous plaît" quand il demande quelque chose.									
	24. Reconnaît quand il est heureux, triste, en colère ou qu'il a peur									
	25. Identifie les gens par d'autres caractéristiques que leur nom quand on le lui demande.									
	4	26. Prête ses jouets ou ce qui lui appartient sans qu'on le lui dise.								
	27. Cite au moins une émission de télévision qu'il aime quand on le lui demande et dit quel jour et sur quelle chaîne cette émission passe.									
	28. Suit les règles de jeux simples sans qu'on le lui rappelle.									
	29. A un ami préféré de l'un ou l'autre sexe.									
	30. Respecte les règles de l'école ou de l'institution.									
	5	31. Réagit en parlant de façon positive quand il arrive quelque chose d'heureux aux autres.								
	32. S'excuse pour des fautes non-intentionnelles.									
	33. A un groupe d'amis.									
	34. Respecte les règles de la communauté.									
	6	35. Joue à plus d'un jeu de société ou de cartes demandant de l'adresse et de la capacité à prendre une décision.								
	36. Ne parle pas la bouche pleine.									
37. A un meilleur ami du même sexe.										
coter 2 les items avant la base et 0 les items après le plafond		40	24	10	somme des 2, 1, 0 de la page 7					
remarques										

		REL.	INTERPERS.	JEUX ET LOISIRS	ADAPTATION	
DOMAINE SOCIALIZATION	coter	2 Oui, habituellement 1 Quelquefois, en partie 0 Non, jamais N Ne s'applique pas NS Ne sait pas				
	< 1	1. Regarde le visage de la personne qui s'occupe de lui habituellement				
		2. Réagit à la voix de la personne qui s'occupe de lui habituellement, ou à celle d'une autre personne.				
		3. Distingue la personne qui s'occupe de lui habituellement des autres personnes.				
		4. Montre de l'intérêt pour les nouveaux objets ou les nouvelles personnes.				
		5. Exprime au moins 2 émotions reconnaissables telles que plaisir, tristesse, frayeur ou détresse.				
		6. Montre qu'il s'attend à ce que la personne qui s'occupe de lui le prenne dans ses bras.				
		7. Fait preuve d'affection à l'égard des personnes familières.				
		8. Est intéressé par les enfants autres que ses frères et sœurs.				
		9. Tend les bras vers une personne familière.				
		10. Joue avec un jouet ou un objet, seul ou avec d'autres.				
		11. Joue à des jeux interactifs très simples avec d'autres.				
		12. Utilise des objets domestiques courants pour jouer.				
		13. Se montre intéressé par les activités des autres.				
		14. Imité des gestes simples des adultes tels que applaudir, faire "au revoir", après l'avoir vu faire.				
	1, 2	15. Rit ou sourit de manière appropriée en réponse à des compliments.				
		16. Appelle au moins 2 personnes familières par leur nom.				
		17. Cherche à faire plaisir à la personne qui s'occupe de lui habituellement.				
		18. Participe à au moins un jeu ou une activité avec d'autres.				
		19. Imité une tâche relativement complexe plusieurs heures après qu'elle ait été faite par quelqu'un d'autre.				
		20. Répète des phrases d'adulte entendues antérieurement.				
		21. Joue à des jeux élaborés de "faire semblant", seul ou avec d'autres.				
	3	22. Préfère certains amis à d'autres.				
		23. Dit "s'il vous plaît" quand il demande quelque chose.				
		24. Reconnaît quand il est heureux, triste, en colère ou qu'il a peur				
		25. Identifie les gens par d'autres caractéristiques que leur nom quand on le lui demande.				
	4	26. Prête ses jouets ou ce qui lui appartient sans qu'on le lui dise.				
		27. Cite au moins une émission de télévision qu'il aime quand on le lui demande et dit quel jour et sur quelle chaîne cette émission passe.				
		28. Suit les règles de jeux simples sans qu'on le lui rappelle.				
		29. A un ami préféré de l'un ou l'autre sexe.				
		30. Respecte les règles de l'école ou de l'institution.				
	5	31. Réagit en parlant de façon positive quand il arrive quelque chose d'heureux aux autres.				
		32. S'excuse pour des fautes non-intentionnelles.				
		33. A un groupe d'amis.				
		34. Respecte les règles de la communauté.				
	6	35. Joue à plus d'un jeu de société ou de cartes demandant de l'adresse et de la capacité à prendre une décision.				
		36. Ne parle pas la bouche pleine.				
	37. A un meilleur ami du même sexe.					
coter 2 les items avant la base et 0 les items après le plafond		40	24	10	somme des 2, 1, 0 de la page 7	
remarques						

		REL. INTERPERS.			JEUX ET LOISIRS			ADAPTATION			
DOMAINE SOCIALIZATION	coter	2 Oui, habituellement									
		1 Quelquefois, en partie									
		0 Non, jamais									
		N Ne s'applique pas									
		NS Ne sait pas									
		38. Réagit de manière adéquate quand on lui présente des étrangers.									
	7, 8	39. Fabrique ou achète de sa propre initiative des petits cadeaux à l'occasion des fêtes pour les membres de sa famille ou des proches.									
		40. Garde des secrets ou des confidences pendant plus d'un jour.									
		41. Rend les jouets, les objets ou l'argent emprunté à ses camarades, ou rend les livres empruntés à la bibliothèque.									
		42. Termine les conversations de manière appropriée.									
	9	43. Respecte les limites de temps fixées par les personnes qui s'occupent de lui.									
		44. S'abstient de poser des questions ou de faire des commentaires qui pourraient embarrasser ou peiner les autres.									
		45. Contrôle sa colère ou sa peine quand on l'empêche de faire ce qu'il désire.									
		46. Garde des secrets ou des confidences aussi longtemps que nécessaire.									
	10, 11	47. Se tient bien à table sans qu'on ait besoin de le lui dire. NE PAS COTER 1									
		48. Regarde la télévision ou écoute la radio pour avoir des informations sur un sujet qui l'intéresse particulièrement. N PEUT ETRE COTE									
		49. Va à des cours du soir ou à des soirées à l'école avec des amis, accompagné par un adulte. N PEUT ETRE COTE									
		50. Evalue tout seul les conséquences de ses actions avant de prendre des décisions.									
		51. S'excuse quand il fait des fautes ou des erreurs de jugement.									
	12, 13	52. Souhaite les anniversaires de ses proches et de ses amis intimes.									
		53. Engage la conversation sur des sujets intéressant particulièrement d'autres personnes.									
		54. A un passe-temps ou un hobby.									
		55. Rend l'argent emprunté à la personne qui s'occupe de lui.									
	10, 11	56. Réagit aux allusions et suggestions indirectes dans la conversation.									
		57. Participe à des sports extra-scolaires. N PEUT ETRE COTE									
		58. Regarde la télévision ou écoute la radio pour obtenir les informations pratiques de la vie quotidienne. N PEUT ETRE COTE									
	59. Prend et respecte des rendez-vous.										
	60. Regarde les nouvelles à la télévision ou les écoute à la radio de son propre chef. N PEUT ETRE COTE										
	61. Va à des cours du soir ou à des soirées à l'école avec des amis sans être accompagné par un adulte. N PEUT ETRE COTE										
	62. Sort le soir avec des amis sans être accompagné par un adulte.										
	63. Fait partie d'un groupe de jeunes organisé, d'un club ou d'une association.										
	64. Va avec une personne du sexe opposé à des soirées ou des manifestations publiques, où de nombreuses personnes sont présentes.										
	65. Sort en couple avec un ou deux autres couples.										
	66. Sort en couple.										
	coter 2 les items avant la base et 0 les items après le plafond	16	16	26							
remarques	1.				somme des 2; 1 et 0 page 8						
					somme des 2; 1; 0, page 7						
	3.				nombre de N page 7 et 8						
	4.				nombre de NSP page 7 et 8						
		56	40	36	SCORE BRUT DU SOUS-DOMAINE						
					total des lignes 1 à 4						

		GLOBALE		FINE		
DOMAINE MOTRICITE	coter	2 Oui, habituellement				
		1 Quelquefois, en partie				
		0 Non, jamais				
		N Ne s'applique pas				
		NS Ne sait pas				
	3, 4	<1	1. Tient sa tête pendant au moins 15 secondes sans assistance, quand la personne qui s'occupe de lui habituellement le tient dans ses bras.			
			2. Tient assis soutenu pendant au moins une minute.			
			3. Prend de petits objets avec les mains, de n'importe quelle manière			
			4. Transfère les objets d'une main à l'autre.			
			5. Prend de petits objets avec le pouce et les doigts.			
			6. Se met seul en position assise et maintient cette position sans soutien pendant au moins une minute.			
			7. Marche sur les mains et les genoux sans que son ventre ne touche par terre.			
			8. Ouvre les portes qui ont seulement besoin d'être poussées ou tirées.			
		1	9. Assis, fait rouler une balle.			
			10. Marche.			
			11. Grimpe et descend d'un lit ou d'une chaise d'adulte stable.			
			12. Grimpe sur des équipements de jeux bas.			
			13. Gribouille avec un crayon, un feutre ou de la craie sur un support approprié.			
		2	14. Monte les escaliers en mettant les 2 pieds sur chaque marche.			
			15. Descend les escaliers, de face, en mettant les 2 pieds sur chaque marche.			
			16. Court bien, avec des changements de vitesse et de direction.			
			17. Ouvre les portes en tirant et tournant les poignées.			
			18. Saute au-dessus de petits objets.			
			19. Visse et dévisse le couvercle d'un récipient.			
			20. Pédale sur un tricycle ou un autre véhicule à 3 roues sur au moins 2 mètres. N PEUT ETRE COTE			
			21. Saute sur un pied au moins une fois sans tomber, en se tenant à une personne ou à un meuble stable.			
			22. Construit des structures dans l'espace d'au moins 5 cubes.			
			23. Ouvre et ferme des ciseaux d'une seule main.			
			24. Descend les escaliers en alternant les pieds sans aide.			
			25. Grimpe sur des équipements de jeux élevés.			
			26. Coupe un morceau de papier avec des ciseaux.			
			27. Saute sur un pied au moins 3 fois sans perdre l'équilibre. NE PAS COTER 1			
			28. Fait un puzzle (pas un encastrement) d'au moins 6 pièces. NE PAS COTER 1			
			29. Dessine plus d'une forme reconnaissable avec un crayon ou un feutre.			
			30. Coupe du papier avec des ciseaux en suivant une ligne.			
			31. Utilise une gomme sans déchirer le papier.			
		32. Saute aisément en avant sur un pied. NE PAS COTER 1				
		33. Ouvre une serrure fermée à clé.				
		34. Découpe des formes compliquées avec des ciseaux.				
		35. Attrape une balle lancée d'environ 3m, même s'il doit se déplacer pour l'attraper.				
		36. Fait du vélo sans stabilisateur, sans tomber. N PEUT ETRE COTE				
	coter 2 les items avant la base et 0 les items après le plafond	40	32			
remarques	1.			somme des 2; 1; 0, page 9		
	2.			nombre de N page 9		
	3.			nombre de NSP page 9		
		40	32	SCORE BRUT DU SOUS-DOMAINE		
				total des lignes 1 à 3		

Annexe 9. Test de qualité de vie

Annexe 10. Classification des syndromes épileptiques de l'enfant selon réparties en fonction de l'âge, avec les caractéristiques cliniques, génétiques, structurales, les comorbidités associées, et le traitement de chaque syndrome (ILAE 2022). [47]

Groupe d'âge	Abréviation	Syndrome	Caractéristiques cliniques et électriques	Gène(s) correspondant(s)	Caractéristiques structurales (IRM)	Traitement(s)	Comorbidités
Nouveau-né et Nourrison	CDKL5-DEE	Encéphalopathie développementale et épileptique - CDKL5	Convulsions précoces, troubles du développement, épilepsie réfractaire	CDKL5	Atrophie cérébrale, hypoplasie du corps calleux	Antiépileptiques, thérapies ciblées (CBD, si approprié)	Retard mental sévère, troubles moteurs, troubles sensoriels
	DS	Syndrome de Drave	Crises fébriles prolongées, myoclonies, développement psychomoteur ralenti	SCN1A	Absence de lésions spécifiques mais retard de myélinisation possible	Antiépileptiques (valproate, clobazam), diète cétogène, CBD	Autisme, troubles cognitifs, retard global, troubles du sommeil
	EIDEE	Encéphalopathie développementale et épileptique infantile précoce	Spasmes infantiles, retard du développement, EEG anormal (hypsarythmie)	Divers (ex. SCN2A, KCNQ2)	Atrophie corticale, ventriculomégalie	Antiépileptiques, diète cétogène	Retard moteur et cognitif, microcéphalie
	EIMFS	Épilepsie du nourrisson avec crises focales migrantes	Crises focales migrantes, résistante aux traitements, EEG : décharges migrantes	KCNT1, SCN2A	Dysplasies corticales possibles, atrophie diffuse	Antiépileptiques, souvent réfractaire	Retard développemental sévère, troubles moteurs
	GEFS+	Épilepsie	Crises	SCN1A,	Pas	Antiépilept	Retard du

Groupe d'âge	Abréviation	Syndrome	Caractéristiques cliniques et électriques	Gène(s) correspondant(s)	Caractéristiques structurelles (IRM)	Traitement(s)	Comorbidités
		génétique avec crises fébriles plus	fébriles prolongées, épilepsie généralisée tonico-clonique, myoclonies	SCN1B	d'anomalie structurale visible	iques (valproate, clobazam)	développement dans les cas graves
	GS-HH	Crises gélastiques avec hamartome hypothalamique	Crises de rires involontaires (gélastic), crises focales	Aucun spécifique	Hamartome hypothalamique visible à l'IRM	Chirurgie, radiochirurgie, antiépileptiques	Retard cognitif, troubles endocriniens (puberté précoce)
	GLUT1 DS	Syndrome de déficit en Glut1	Crises d'épilepsie, troubles moteurs, hypoglycémie	SLC2A1	Normale ou hypoplasie cérébelleuse	Diète cétogène	Retard moteur, troubles du langage, ataxie
	IESS	Syndrome de spasmes (épileptiques) du nourrisson	Spasmes infantiles, régression développementale, hypersyndrome à l'EEG	Divers	Malformations corticales, dysgénésies	Corticostéroïdes, vigabatrine	Retard mental, autisme, handicap cognitif
	KCNQ2-DEE	Encéphalopathie développementale et épileptique - KCNQ2	Crises néonatales précoces, myoclonies, retard global	KCNQ2	Anomalies non spécifiques	Antiépileptiques (valproate, zonisamide)	Hypotonie, troubles cognitifs et moteurs
	MEI	Épilepsie myoclonique du nourrisson	Myoclonies, EEG : pointes-ondes généralisées	Aucun spécifique	Normale	Antiépileptiques (valproate)	Retard développemental léger
	PCDH19 Clustering Epileps	Épilepsie avec crises groupées	Crises groupées résistantes, retard mental chez	PCDH19	Normale	Antiépileptiques, diète cétogène	Troubles psychiatriques, anxiété, troubles de

Groupe d'âge	Abréviation	Syndrome	Caractéristiques cliniques et électriques	Gène(s) correspondant(s)	Caractéristiques structurelles (IRM)	Traitement(s)	Comorbidités
	y		les filles				l'humeur
	PD-DEE	Encéphalopathie pyridoxino-dépendante	Convulsions résistantes, amélioration avec vitamine B6	ALDH7A1	Normale	Supplémentation en vitamine B6	Retard développemental possible, troubles moteurs
	P5PD-DEE	Encéphalopathie pyridoxal-phosphate dépendante	Convulsions néonatales, retard global, réponse à la pyridoxal-5-phosphate	PNPO	Normale	Pyridoxal phosphate	Retard global du développement, troubles moteurs
	SeLFNIE	Épilepsie néonatale-infantile autolimitée	Crises focales autolimitées, EEG normal en intercrises	KCNQ2, SCN2A	Normale	Généralement sans traitement nécessaire	Retard développemental léger dans certains cas
	SeLIE	Épilepsie infantile autolimitée	Crises focales, disparaissent avec l'âge	SCN1A	Normale	Antiépileptiques si nécessaire	Généralement sans comorbidités majeures
	SeLNE	Épilepsie néonatale autolimitée	Crises tonico-cloniques, autolimitées	KCNQ2, KCNQ3	Normale	Généralement sans traitement nécessaire	Rarement des comorbidités
	SWS	Syndrome de Sturge Weber	Crises focales, hémiparésie, angiome facial (tache de vin)	Aucun spécifique	Angiome leptoménin gé, calcifications corticales	Antiépileptiques, chirurgie, laser cutané	Hémiparésie, glaucome, retard cognitif, troubles visuels
Enfant	COVE	Épilepsie occipitale de l'enfant	Crises visuelles, hallucinations, pointes	Aucun spécifique	Normale	Antiépileptiques (carbamazépine)	Troubles visuels transitoires

Groupe d'âge	Abréviation	Syndrome	Caractéristiques cliniques et électriques	Gène(s) correspondant(s)	Caractéristiques structurelles (IRM)	Traitement(s)	Comorbidités
			occipitales à l'EEG				
	DEE-SWAS	Encéphalopathie épileptique et développementale avec pointes-ondes	Retard mental, troubles cognitifs, pointes-ondes continues durant le sommeil	Divers	Anomalies corticales possibles	Corticostéroïdes, ACTH	Retard cognitif sévère, troubles du comportement
	EEM	Épilepsie avec myoclonies palpébrales	Myoclonies palpébrales, crises d'absence	Aucun spécifique	Normale	Antiépileptiques (valproate)	Aucun ou minimes dans la plupart des cas
	EMA	Épilepsie avec absences myocloniques	Absences avec myoclonies, EEG : pointes-ondes généralisées	Aucun spécifique	Normale	Antiépileptiques (valproate, lamotrigine)	Retard cognitif léger possible
Épilepsies généralisées idiopathiques	CAE	Épilepsie absences de l'enfant	Absences brèves, EEG : pointes-ondes 3 Hz	Aucun spécifique	Normale	Éthosuximide, valproate	Retard scolaire, troubles de l'attention
	GTCA	Épilepsie avec crises généralisée tonico-cloniques seules	Crises généralisées tonico-cloniques, EEG : décharges généralisées	Aucun spécifique	Normale	Antiépileptiques (valproate, lamotrigine)	Généralement sans comorbidités significatives
Âge variable	RS	Syndrome de Rasmussen	Crises focales, hémiparésie progressive, EEG : épilepsie	Aucun spécifique	Atrophie hémisphérique	Immunothérapie, chirurgie	Hémiparésie, troubles cognitifs et moteurs

Groupe d'âge	Abréviation	Syndrome	Caractéristiques cliniques et électriques	Gène(s) correspondant(s)	Caractéristiques structurelles (IRM)	Traitement(s)	Comorbidités
			continue unilatérale				

Annexe 11. Classification des syndromes épileptiques spécifiques à l'étiologie en fonction de l'âge : [47]

Âge de début	Étiologie	Syndromes épileptiques spécifiques
Nouveau-né	Génétique	Syndrome de Dravet, Épilepsie néonatale familiale bénigne
	Structurelle	Malformations corticales, Sclérose tubéreuse
		Crises pyridoxino-dépendantes
Enfance	Génétique	Épilepsie absence de l'enfant, Épilepsie myoclonique juvénile
	Structurelle	Épilepsie mésiale du lobe temporal avec sclérose de l'hippocampe (MTLE-HS)
	Infectieuse	Encéphalite post-infectieuse
	Immune	Encéphalite à anticorps anti-NMDA
Adolescence	Génétique	Épilepsie myoclonique juvénile, Épilepsie absence juvénile
	Structurelle/Métabolique	Malformations du développement cortical
Adulte	Structurelle	Épilepsie post-traumatique, AVC
	Infectieuse/Immune	Neurocysticercose, Encéphalite auto-immune

Annexe 12.

Formulaire de consentement éclairé pour la participation d'un enfant mineur à une étude transversale de prévalence

Introduction

Nous vous invitons, vous et votre enfant, à participer à une étude prospective menée à l'Établissement Hospitalier Spécialisé (EHS) psychiatrique de Aïn Abessa. Cette recherche, dirigée par le Dr Boudelliou Djamila, maître-assistante hospitalo-universitaire à la Faculté de Médecine de l'Université Ferhat Abbas Sétif 1, porte sur la comorbidité entre les troubles du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie. L'objectif est de déterminer la prévalence de cette comorbidité chez les enfants suivis au service de pédopsychiatrie de l'EHS Aïn Abessa et d'identifier les facteurs associés.

Informations sur l'étude

- **But de l'étude :** Évaluer la proportion d'enfants consultants au service de pédopsychiatrie de Aïn Abessa présentant à la fois des TSA et une épilepsie, ainsi que les facteurs favorisant cette cooccurrence. Cette étude vise à améliorer la compréhension des besoins de ces enfants pour mieux adapter les services et les ressources.
- **Procédure de collecte des données :**
 - **Consultation des dossiers médicaux :** Avec votre accord, nous examinons les dossiers médicaux de votre enfant. Les données (diagnostics de TSA et/ou d'épilepsie, évaluations standardisées, traitements, comorbidités, familiales, facteurs de risque néonataux) seront extraites, anonymisées et protégées pour garantir la confidentialité.
 - **Questionnaires aux parents :** Vous serez invités à répondre à des questionnaires sur les caractéristiques socio-démographiques de votre famille, l'histoire développementale de votre enfant, ses capacités adaptatives, sa qualité de vie et les facteurs environnementaux. Ces questionnaires seront remplis avec l'assistance du chercheur.
- **Durée :** La participation se limite à une rencontre d'environ 1 heure.
- **Bénéfices :** Les résultats permettront de mieux comprendre la prévalence de cette comorbidité en Algérie, favorisant ainsi un meilleur dépistage, diagnostic et prise en charge des enfants concernés. Votre contribution aidera à répondre aux besoins des familles.
- **Risques :** Cette étude ne présente aucun danger pour votre enfant.

- **Confidentialité** : Toutes les informations fournies seront traitées de manière confidentielle, stockées en sécurité et présentées anonymement dans les résultats, sans identification possible de votre enfant ou de votre famille.
- **Participation volontaire** : Votre participation et celle de votre enfant sont entièrement volontaires. Vous pouvez refuser ou vous retirer à tout moment sans impact sur la prise en charge de votre enfant.

Consentement

Je, soussigné(e) **[nom et prénom du parent ou tuteur légal]**, déclare avoir lu et comprend les informations ci-dessus concernant l'étude sur la comorbidité entre les TSA et l'épilepsie. Je consens librement à ce que mon enfant **[nom et prénom de l'enfant]** participe à cette étude, en comprenant que :

- Sa participation est volontaire et qu'il/elle peut se retirer à tout moment sans justification.
- Je suis conscient(e) des risques et bénéfices potentiels de cette étude.
- Les données de mon enfant seront traitées confidentiellement et utilisées uniquement à des fins de recherche.

Je suis également informé(e) que je peux contacter le **Dr Boudelliou Djamila** au service de pédopsychiatrie de l'EHS Aïn Abessa (Tél. : +213 36 88 41 15) pour toute question relative à cette étude.

Signatures

- **Parent/Tuteur légal** :
 - Nom : _____
 - Prénom : _____
 - Date : _____
 - Signature : _____
- **Chercheur** :
 - Nom : Boudelliou
 - Prénom : Djamila
 - Date : _____
 - Signature : _____

Références

**Étude de la comorbidité : trouble du spectre autistique et épilepsie,
à propos d'une enquête prospective à l'EHS Ain Abessa, Sétif.**

1. T.E., Onbysh, et al. « Current aspects of diagnosis, correction, and support strategies for people with autism spectrum disorders ». *Bulletin « Biomedicine and sociology »*, juin 2023, p. 45-50. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2023-8-2-45-50>.
2. Canitano, Roberto, et Yuri Bozzi. « Autism Spectrum Disorder with Epilepsy: A Research Protocol for a Clinical and Genetic Study ». *Genes*, vol. 15, n° 1, décembre 2023, p. 61. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.3390/genes15010061>.
3. Doherty, Alison J., et al. « The Prevalence of Comorbidities in Epilepsy: A Systematic Review ». *British Journal of Neuroscience Nursing*, vol. 18, n° 2, avril 2022, p.
4. Kim, Soo Youn, et al. « Heterogeneity in Autism Spectrum Disorder Explained by Social-Communicative and Restricted Repetitive Behavior Balance Subgroups ». *Research in Autism Spectrum Disorders*, vol. 114, juin 2024, p. 102387. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2024.102387>.
5. Morozov, S. A., et al. « Autism: Experience and Possible Solutions to Current Problems. A Look from Russia ». *Autism and Developmental Disorders*, vol. 19, n° 3, 2021, p. 42-48. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.17759/autdd.2021190305>.
6. Morozov, S. A., et al. « Autism: Experience and Possible Solutions to Current Problems. A Look from Russia ». *Autism and Developmental Disorders*, vol. 19, n° 3, 2021, p. 42-48. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.17759/autdd.2021190305>.
7. Bougeard, Clémence, et al. « Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Co-Morbidities in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review ». *Focus*, vol. 22, n° 2, avril 2024, p. 212-28. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1176/appi.focus.24022005>.
8. World Health Organization (WHO), Principeaux repères sur l'autisme. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
9. Reaven, Nancy L., et al. « The Direct Cost of Seizure Events in Severe Childhood-Onset Epilepsies: A Retrospective Claims-Based Analysis ». *Epilepsy & Behavior*, vol. 93, avril 2019, p. 65- 72. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.01.045>.
10. Paciorkowski, Autism Spectrum Disorder and Epilepsy: Disorders with a Shared Biology . *Epilepsy & Behavior*, vol. 47, juin 2015, p. 191-201. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.03.017>.
11. Morozov, S. A., et al. « Autism: Experience and Possible Solutions to Current Problems. A Look from Russia ». *Autism and Developmental Disorders*, vol. 19, no 3, 2021, p. 42 48. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.17759/autdd.2021190305>.
12. Lee, Bo Hoon, et al. « Autism Spectrum Disorder and Epilepsy: Disorders with a Shared Biology ». *Epilepsy & Behavior*, vol. 47, juin 2015, p. 191-201. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.03.017>

13. Levy, Susan E., et al. « Autism Spectrum Disorder and Co-Occurring Developmental, Psychiatric, and Medical Conditions Among Children in Multiple Populations of the United States ». *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, vol. 31, no 4, mai 2010, p. 267-75. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181d5d03b>.
14. Wirrell, E. C., Laux, L., Donner, E. J., Jansen, F. E., & Van Buren, J. (2017). Treatment of Dravet Syndrome. *Seminars in Neurology*, 37(2), 149–156. DOI: 10.1055/s-0043-101293.
15. Datta, Judith Kröll, Alexandre N. « Nouvelles thérapies d'épilepsies de l'enfant ». *pädiatrie schweiz*, 17 septembre 2021, <https://www.paediatricschweiz.ch/fr/nouvelles-therapies-depilepsies/>.
16. Bosetti, Chiara, et al. « Children with Autism Spectrum Disorder and Abnormalities of Clinical EEG: A Qualitative Review ». *Journal of Clinical Medicine*, vol. 13, n° 1, janvier 2024, p. 279. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3390/jcm13010279>.
17. **Lucas Z. Stanislaus K.** Le modèle traditionnel du médicament universel est-il en train de disparaître ? <https://www.avertim.com/en/le-modele-traditionnel-du-medicament-universel-est-il-en-train-de-disparaitre>
18. Hollander E, Chaplin W, Soorya L, Wasserman S, Novotny S, Rusoff J, Feirsén N, Pepa L, Anagnostou E. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Mar;35(4):990-8. doi: 10.1038/npp.2009.202.
19. Rugino TA, Samscock TC. Levetiracetam in autistic children: an open-label study. *J Dev Behav Pediatr*. 2002 Aug;23(4):225-30. doi: 10.1097/00004703-200208000-00006. PMID: 12177568.
20. Capal JK, Jeste SS. Autism and Epilepsy. *Pediatr Clin North Am*. 2024 Apr;71(2):241-252. doi: 10.1016/j.pcl.2024.01.004. Epub 2024 Feb 2. PMID: 38423718.
21. Waszczuk MA, Jonas KG, Bornovalova M, Breen G, Bulik CM, Docherty AR, Eley TC, Hettema JM, Kotov R, Krueger RF, Lencz T, Li JJ, Vassos E, Waldman ID. Dimensional and transdiagnostic phenotypes in psychiatric genome-wide association studies. *Mol Psychiatry*. 2023 Dec;28(12):4943-4953. doi: 10.1038/s41380-023-02142-8. Epub 2023 Jul 4. PMID: 37402851; PMCID: PMC10764644.
22. Savatt, J. M., & Myers, S. M. (2021). Genetic testing in neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Pediatrics*, 9, Article 526779. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.526779>
23. Ferrini, L., Bartolini, E., Mancini, A., Tancredi, R., Ferrari, AR, & Calderoni, S. (2025). Anomalies EEG et corrélations phénotypiques chez les enfants d'âge préscolaire atteints de troubles du spectre autistique : une étude monocentrique. *Journal of Clinical Medicine*, 14 (2), 529. <https://doi.org/10.3390/jcm14020529>
24. Núñez-Contreras, P., Granado-Rocha, D., Carvajal-Match, M., & Torres-Pérez, A. M. (2022). Aspects du développement neurologique entre les troubles du spectre autistique

- et l'épilepsie. Révérend mexicain. *Neuroscience*, 23(5). Publication en ligne du 17 novembre 2022. <https://doi.org/10.24875/rmn.20000055>
25. Petrasek, T., Vojtechova, I., Klovra, O. et al. L'inhibiteur de mTOR améliore les comportements de type autistique liés à l'haploinsuffisance Tsc2 mais pas après un état de mal épileptique développemental. *J Neurodevelop Disord* 13 , 14 (2021). <https://doi.org/10.1186/s11689-021-09357-2>
26. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2011-2020. doi: 10.1056/NEJMoa1611618. PMID: 28538134.
27. Levy ML, Levy KM, Hoff D, Amar AP, Park MS, Conklin JM, Baird L, Apuzzo ML. Vagus nerve stimulation therapy in patients with autism spectrum disorder and intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *J Neurosurg Pediatr*. 2010 Jun;5(6):595-602. doi: 10.3171/2010.3.PEDS09153. PMID: 20515333.
28. Ricou, Camille, et Marianne Latinus. « Traiter Le Trouble Du Spectre de l'autisme Grâce à La Stimulation Transcrânienne ». *The Conversation*, 14 septembre 2021, <http://theconversation.com/traiter-le-trouble-du-spectre-de-lautisme-grace-a-la-stimulation-transcranienne-162204>.
29. « L'intelligence artificielle sur le marché du diagnostic ». *Innowise*, 21 juin 2024, <https://innowise.com/fr/blog/artificial-intelligence-in-the-diagnostics-market/>.
30. Organisation Mondiale de la Santé. 2022. L'Importance de la Santé des Enfants pour l'Avenir. Disponible sur : <https://www.who.int/>
31. *Santé mentale : renforcer notre action*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>.
32. Santé mentale des adolescents. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>. Consulté le 18 février 2025.
33. Josephine Elia, MD, « Revue générale des troubles psychiatriques chez l'enfant et l'adolescent - Pédiatrie ». *Édition professionnelle du Manuel MSD*, <https://www.msmanuals.com/fr/professional/pédiatrie/troubles-psychiatriques-chez-l-enfant-et-l-adolescent/revue-générale-des-troubles-psychiatriques-chez-l-enfant-et-l-adolescent>.
34. Tuchman, R. (2017, November). What is the relationship between autism spectrum disorders and epilepsy?. In *Seminars in pediatric neurology* (Vol. 24, No. 4, pp. 292-300). WB Saunders.

35. Fadel, S., Necib, H., Rouaski, K., & Bekkis, I. (2022). Ethical and pragmatic issues of quality of life: Experience of autistic children's parents in Algiers. *Bulletin of the National Academy of Sciences of Ukraine*, 6(2), 86-93. [http://doi.org/10.21272/bel.6\(2\).86-93.2022](http://doi.org/10.21272/bel.6(2).86-93.2022)
36. Ali Mecherbet, René Pry. Algérie : autisme, recherches et interventions. Presses universitaires de la Méditerranée, 176 p., 2014, Psychologie, Santé et Société, 978-2-36781-109-3. [ffhal-03192747f](https://doi.org/10.1017/9782367811093)
37. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière. (s. d.). *Autisme en Algérie*. <https://autisme.sante.gov.dz/fr/>
38. Bekkou Seddik, (2018). Etude clinique, étiopathogénique , évolutive et comparative des troubles envahissants du développement (TED) par les échelles d'évaluation : Chat, ECAN et CARS, chez les enfants âgés de plus de deux ans ,à propos de 100 cas recrutés en consultation de pédopsychiatrie au service de pédopsychiatrie de l'EHS Ain Abassa sétif.(doctoral dissertation, université Ferhat Abess, Sétif 2018)
39. : Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière. (s. d.). *Dispositifs existants. Autisme en Algérie*. Consulté le 7 mars 2025, sur <https://autisme.sante.gov.dz/fr/autisme-en-algerie/dispositifs-existants/>
40. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière. (s. d.). *État des lieux sur l'autisme en Algérie*. Autisme en Algérie, <https://autisme.sante.gov.dz/fr/autisme-en-algerie/etat-des-lieux-sur-lautisme-en-algerie/>
41. Ministère de la Santé. (n.d.). *Scolarité et formation professionnelle*. Récupéré le 19 mars 2025, de <https://autisme.sante.gov.dz/fr/accompagner-au-quotidien/scolarite-et-formation-professionnelle/>
42. Ministère de la Santé. (n.d.). *Scolarité et formation professionnelle*. Récupéré le 19 mars 2025, de <https://autisme.sante.gov.dz/fr/accompagner-au-quotidien/scolarite-et-formation-professionnelle/>
43. Wendell, Susan. « Toward a Feminist Theory of Disability ». *Hypatia*, vol. 4, n° 2, 1989, p. 104-24. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1111/j.1527-2001.1989.tb00576.x>.
44. Mehida, H., Mehida, O. et Zemri, K. (4 mars 2022). Troubles du spectre de l'autisme : situation épidémiologique dans la région ouest algérienne, 9(1), 482-500. <https://asjp.cerist.dz/en/article/181804>
45. Guide de l'ABA. CAP AUTISME Centre d'Accompagnement Précoce Autisme /<https://www.tamis-autisme.org/files/uploads/fiche/dyn/cap-adm-aba-recommandation-guide-de-l'aba>.
46. Association américaine de psychiatrie. (2013). *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 5e édition (DSM-5). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

47. Liu, X., Sun, X., Sun, C., Zou, M., Chen, Y., Huang, J., Wu, L., & Chen, W.-X. (2022). Prévalence de l'épilepsie dans les troubles du spectre autistique : revue systématique et méta-analyse. *Autisme*, 26 (1), 33-50. <https://doi.org/10.1177/13623613211045029>
48. Sophie Baduel. Du dépistage à la confirmation du diagnostic de trouble du spectre autistique : dispositif, outils et suivi du développement en population tout venant. Psychologie. Université Toulouse le Mirail - Toulouse II, 2013. Français. ffNNT : 2013TOU20120ff.
49. American Psychiatric Association, Marc-Antoine Crocq, Alexis Etienne Boehrer, Julien-Daniel Guelfi <https://www.elsevier-masson.fr/dsm-5-tr-manuel-diagnostique-et-statistique-des-troubles-mentaux-texte-revise-9782294781353.html>
50. Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, et al. Prévalence et caractéristiques des troubles du spectre autistique chez les enfants âgés de 8 ans — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, États-Unis, 2020. *MMWR Surveill Summ* 2023;72(No. SS-2):1–14. DOI : <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>
51. Zwaigenbaum L, Brian JA, Ip A. Le dépistage précoce du trouble du spectre de l'autisme chez les jeunes enfants. *Paediatr Child Health*. 2019 Nov;24(7):433–43. French. doi: 10.1093/pch/pxz120. Epub 2019 Oct 24. PMID: PMC6812303.
52. Ouisselsat, M., Maidoumi, L. N., Ait, B. O. M., Maidoumi, L. N., Ait, B. O. M., Maidoumi, L. N., & Ait Belcaid, H. (2018). Facteurs de risque associés au Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) chez les enfants de la ville de Marrakech (Maroc). *SMETox Journal*, 1(2), 108-114.
53. Huard, L., Humeau, E., Atzori, P., Colineaux, C., Vantalou, V., Delorme, R., & Beggiato, A. (2019). Facteurs de risque associés au diagnostic de trouble du spectre de l'autisme chez les enfants de moins de 36 mois. *French Journal of Psychiatry*, 1, S148.
54. Maruani, A. (2018). *Exploration de l'hétérogénéité phénotypique des Troubles du Spectre Autistique* | Theses. fr (Doctoral dissertation, Sorbonne Paris Cité).
55. MOUSSA, N. (2024). QUALITÉ DE VIE DE PARENTS D'ADULTES PRÉSENTANT UN TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME.
56. Chamak, B. (2018). Modifications des représentations sociales de l'autisme et introduction du concept «autism-friendly». *Enfances & Psy*, (4), 63-73.
57. Tchokote, E. C. (2023). Souffrance psychique des familles ayant un enfant vivant avec le Trouble du Spectre Autistique (TSA) au Cameroun: une analyse de l'effet de la coprésence des types de soins. *L'Autre*, 24(3), 362-372.
58. Claudel-Valentin, S. (2019, May). Groupes fratries de personnes avec TSA: Impact sur le vécu psychologique des participants et la qualité des relations intrafamiliales. In *12è colloque international du RIPSYDEVE «Interactions entre la personne en développement et ses milieux de vie: Études chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte en émergence»*.

59. Croteau, C. (2019). Évaluation de l'utilisation et des coûts des soins de santé psychiatriques associés à l'autisme au Québec et impact de l'usage des médicaments psychoactifs dans la survenue de l'obésité chez les jeunes autistes.
60. Achachera, A., & Pry, R. (2019). Chapitre 11. Impact du type de système familial sur la qualité de vie des parents d'enfants ayant un TSA: perspective transculturelle. In *Familles et trouble du spectre de l'autisme* (pp. 159-176). Dunod.
61. Forest, D. (2016). Les ambiguïtés de la neurodiversité-Un droit à la différence?. *médecine/sciences*, 32(4), 412-416.
62. Chamak, B. (2020). Autisme et psychiatrie. *Savoir/Agir*, 52(2), 87-95.
63. Kanner, L. (1943). Troubles autistiques du contact affectif. *Enfant nerveux*, 2 (3), 217-250.
64. Dalery, J., d'Amato, T., & Saoud, M. (2012). *Pathologies schizophréniques*. Lavoisier.
65. Vera, J. L. (2016). L'évolution historique du concept d'autisme. *La vie de l'enfant*, 143-144.
66. Garcin, N., & Moxness, K. (2013). L'impact de la nouvelle définition des Troubles du Spectre de l'autisme du DSM-5. *Communication présentée aux membres du Réseau National TED, Québec*.
67. Chamak, B. (2018). Modifications des représentations sociales de l'autisme et introduction du concept «autism-friendly». *Enfances & Psy*, (4), 63-73.
68. Hochmann, J. (2020). Les chemins de l'autisme: des psychopathies à la neurodiversité. *Journal de la psychanalyse de l'enfant*, 10(2), 15-93.
69. Borelle, C. (2017). *Diagnostiquer l'autisme: une approche sociologique*. Presses des Mines via OpenEdition.
70. Samyn, I. (2005). *La question des autismes: l'autisme, syndrome ou symptôme?* (Doctoral dissertation, Université Lumière-Lyon II).
71. Frigaux, A., Lighezzolo-Alnot, J., Maleval, J. C., & Evrard, R. (2021). Clinique différentielle du spectre de l'autisme: l'intérêt de penser un «autisme ordinaire». *L'Évolution Psychiatrique*, 86(1), 141-166.
72. Kruck, j. (2018). *Contribution theorique et methodologique a l'etude du trouble du spectre de l'autisme (tsa): developpement de nouveaux outils et protocoles diagnostiques, comorbidites et interventions* (doctoral dissertation, université toulouse 2).
73. Ben-Cheikh, I. ; Rousseau, C. 2013. « Autisme chez des enfants d'immigration récente : modèles explicatifs de familles originaires du Maghreb », *L'Autre*, 14, p. 213-222.
74. Rousselon, V. 2012. « Les dimensions culturelles de la culpabilité : prise en charge institutionnelle d'un enfant autiste et de sa famille d'origine kabyle », dans

- S. Missonnier (sous la direction de), *Honte et culpabilité dans la clinique du handicap*, p. 123-138.
75. Lorette, A., & Lucchelli, J. P. (2022). Présentation de la nouvelle Classification internationale des maladies (CIM-11). *L'information psychiatrique*, 98(6), 426-434.
76. Bensasson, G. (2022). Autisme de Kanner, syndrome d'Asperger: une genèse de leur opposition. *L'Évolution Psychiatrique*, 87(3), 591-605.
77. Hochmann, J. (2017). De l'autisme de Kanner au spectre autistique. *Perspectives Psy*, 56(1), 11-18.
78. Burger, P., Coutelle, R., Strehle, A., Colin, F., Collot, N., Koolen, D., ... & Mandel, J. L. (2021). GenIDA: l'histoire naturelle et les comorbidités des troubles du neurodéveloppement d'origine génétique. *Enfance*, 3(3), 229-251.
79. Chamak, B. (2024). Impact des changements des classifications psychiatriques, et limites des méthodes comportementales, des neurosciences et de la génétique. In *Troubles du neurodéveloppement?* (pp. 205-218). érès.
80. Bolduc, M., & Poirier, N. (2017). La démarche et les outils d'évaluation clinique du trouble du spectre de l'autisme à l'ère du DSM-5. *Revue de psychoéducation*, 46(1), 73-97.
81. Tardif, C., & Gepner, B. (2019). *L'autisme*. Dunod.
82. Guinchat, V. (2014). *Les comorbidités cliniques de l'autisme: une interface entre le syndrome autistique et ses causes* (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).
83. Bernard, M. A., Thiébaud, E., Mazetto, C., Nassif, M. C., De Souza, M. C. C., Nader-Grosbois, N., ... & Adrien, J. L. (2016). L'hétérogénéité du développement cognitif et socio-émotionnel d'enfants atteints de trouble du spectre de l'autisme en lien avec la sévérité des troubles. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 64(6), 376-382.
84. https://www.pasteur.fr/sites/default/files/styles/media-wide/public/radars_tsa_fiche_autisme_20220610.jpg?itok=lf5xmPMk
85. Kupfer, C. (2023). Amour maternel, féminisme et autisme: quels rapports?. *Analyse Freudienne Presse*, 30(1), 89-98.
86. Karsenty, C., & Chaix, Y. (2013). III. Bases neurobiologiques de l'autisme. *Autisme et psychomotricité*, 35.
87. Karsenty, C., & Chaix, Y. (2013). III. Bases neurobiologiques de l'autisme. *Autisme et psychomotricité*, 35.
88. Marcaggi, G., Bon, L., Eustache, F., & Guillery-Girard, B. (2010). La mémoire dans l'autisme: 40 ans après. *Revue de neuropsychologie*, 2(4), 310-319.

89. Lopes, L., Rodrigues, J., Baccarin, C., Oliveira, K., Abreu, M., Ribeiro, V., Anastácio, Z. et Machado, J. (2022). Le spectre autistique en tant que trouble systémique étiologique : un protocole pour un examen général. *Santé* , 10. <https://doi.org/10.3390/healthcare10112200> .
90. Yoon, S., Choi, J., Lee, W., & T., J. (2020). Étiologie génétique et épigénétique sous-jacente aux troubles du spectre autistique. *Journal of Clinical Medicine* , 9. <https://doi.org/10.3390/jcm9040966> .
91. Tordjman, S., Somogyi, E., Coulon, N., Kermarrec, S., Cohen, D., Bronsard, G., Bonnot, O., Weismann-Arcache, C., Botbol, M., Lauth, B., Ginchat, V., Roubertoux, P., Barburoth, M., Kovess, V., Geoffray, M., & Xavier, J. (2014). Interactions gènes × environnement dans les troubles du spectre autistique : rôle des mécanismes épigénétiques. *Frontiers in Psychiatry* , 5. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00053> .
92. Baranowska, K., Baranowska, A., Czyżewski, F., Filipek, K., Kawka, J., Muciek, M., Mrugała, S., Mrugała, W., Skierkowski, B. et Zalewska, N. (2024). Le rôle des facteurs environnementaux dans l'étiopathogénie des troubles du spectre autistique : un article de synthèse. *Sciences médicales* . <https://doi.org/10.54905/dissci.v28i150.e114ms3431> .
93. Lopes, L., Rodrigues, J., Baccarin, C., Oliveira, K., Abreu, M., Ribeiro, V., Anastácio, Z. et Machado, J. (2022). Le spectre autistique en tant que trouble systémique étiologique : un protocole pour un examen général. *Santé* , 10. <https://doi.org/10.3390/healthcare10112200> . Panisi, C., & Marini, M. (2022). Perspective dynamique et systémique dans les troubles du spectre autistique : un changement de regard dans la recherche ouvre un nouveau paysage de besoins et de solutions. *Brain Sciences* , 12. <https://doi.org/10.3390/brainsci12020250> .
94. Leboyer, M.(1985) . II. Modèles étiologiques. Autisme infantile. (p. 31 -54). Presses Universitaires de France. <https://shs.cairn.info/autisme-infantile--9782130392422-page-31?lang=fr>.
95. La Cognata, V., Morello, G., & Cavallaro, S. (2021). Données omiques et leur analyse intégrative pour soutenir la médecine stratifiée dans les maladies neurodégénératives. *Revue internationale des sciences moléculaires* , 22. <https://doi.org/10.3390/ijms22094820> .
96. Kraguljac, N., McDonald, W., Widge, A., Rodriguez, C., Tohen, M., & Nemeroff, C. (2021). Biomarqueurs de neuroimagerie dans la schizophrénie. *The American journal of psychiatry* , appiajp202020030340 . <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20030340> .
97. Anagnostopoulou, P., Alexandropoulou, V., Lorentzou, G., Lykothanasi, A., Ntaountaki, P. et Drigas, A. (2020). L'intelligence artificielle dans l'évaluation de l'autisme. *Int. J. Emerg. Technologie. Apprendre.* , 15, 95-107. <https://doi.org/10.3991/ijet.v15i06.11231> .
98. About the Gene Scoring Module - SFARI Gene<https://gene.sfari.org/about-gene-scoring/>
99. Laure Dasinieres Nouveaux regards sur l'autisme. <https://lejournel.cnrs.fr/>

100. Genovese, A., & Butler, M. (2020). Évaluation clinique, génétique et approches thérapeutiques dans les troubles du spectre autistique (TSA). *Revue internationale des sciences moléculaires* , 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21134726> .
101. Dimitar, D., Stankovska, G., et Memedi, I. (2024). Aspects génétiques des troubles du spectre autistique. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* , 23 (9), 57–60. <https://doi.org/10.9790/0853-2309045760>
102. Sevimoğlu, T. (2023). Analyse in silico des troubles du spectre autistique grâce à l'intégration des données de méthylation de l'ADN et d'expression génétique pour la recherche de biomarqueurs. *Minerva Biotechnology and Biomolecular Research* , 35 (2). <https://doi.org/10.23736/s2724-542x.23.02956-5>.
103. Davide, G., Rebecca, C., Irene, P., Luciano, C., Francesco, R., Marta, N., Miriam, O., Natascia, B., & Pierluigi, P. (2023). Épigenétique des troubles du spectre autistique : une analyse multi-niveaux combinant l'épi-signature, l'accélération de l'âge, la dérive épigénétique et les épivariations rares à l'aide d'ensembles de données publics. *Current Neuropsychopharmacology* . <https://doi.org/10.2174/1570159x21666230725142338>
104. Dimitar, D., Stankovska, G., et Memedi, I. (2024). Aspects génétiques des troubles du spectre autistique. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* , 23 (9), 57–60. <https://doi.org/10.9790/0853-2309045760>
105. Davide, G., Rebecca, C., Irene, P., Luciano, C., Francesco, R., Marta, N., Miriam, O., Natascia, B., & Pierluigi, P. (2023). Épigenétique des troubles du spectre autistique : une analyse multi-niveaux combinant l'épi-signature, l'accélération de l'âge, la dérive épigénétique et les épivariations rares à l'aide d'ensembles de données publics. *Current Neuropsychopharmacology* . <https://doi.org/10.2174/1570159x21666230725142338>
106. Hayes, J., Ford, T., Rafeeqe, H., & Russell, G. (2018). Lignes directrices de pratique clinique pour le diagnostic des troubles du spectre autistique chez les adultes et les enfants au Royaume-Uni : une revue narrative. *BMC Psychiatry* , 18. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1800-1> .
107. Fuentes, J., Hervás, A., & Howlin, P. (2020). *Guide pratique de l'ESCAP pour l'autisme : Une synthèse des recommandations fondées sur des données probantes pour le diagnostic et le traitement*. European Child & Adolescent Psychiatry. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01587->
108. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Feb;53(2):237-57. doi: 10.1016/j.jaac.2013.10.013. Erratum in: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Aug;53(8):931. PMID: 24472258.
109. Brian JA, Zwaigenbaum L, Ip A. Standards of diagnostic assessment for autism spectrum disorder. *Paediatr Child Health*. 2019 Nov;24(7):444-460. doi: 10.1093/pch/pxz117. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31660042; PMCID: PMC6812299.

110. Fuentes-Biggi, J., Ferrari-Arroyo, M. J., Boada-Muñoz, L., Touriño-Aguilera, E., Artigas-Pallarés, J., Belinchón-Carmona, M., Muñoz-Yunta, J. A., Hervás-Zúñiga, A., Canal-Bedia, R., Hernández, J. M., Díez-Cuervo, A., Idiazábal-Aletxa, M. A., Mulas, F., Palacios, S., Tamarit, J., Martos-Pérez, J., & Posada-De la Paz, M. (2006). *Guide de bonnes pratiques dans le traitement des Troubles du Spectre Autistique. Recommandations du Groupe d'Études sur les Troubles du Spectre Autistique de l'Institut de Santé Carlos III*. REVISTA de NEUROLOGIA, 43(7), 425-438.<https://www.autisme.ch/attachments/article/37/ISC2.pdf>
111. Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, et al. Prévalence et caractéristiques des troubles du spectre autistique chez les enfants âgés de 8 ans — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, États-Unis, 2020. MMWR Surveill Summ 2023;72(No. SS-2):1–14. DOI : <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>.
112. Dauchez, T., Camelot, G., Levy, C., Rajerison, T., Briot, K., Pizano, A., Geoffray, M., Landrieu, L., Bouvard, M., & Amestoy, A. (2022). Processus diagnostique des troubles du spectre autistique : une méta-analyse des lignes directrices mondiales sur la pratique clinique pour l'évaluation somatique initiale. *Enfants* , 9. <https://doi.org/10.3390/children9121886> .
113. HAS, Trouble du spectre de l'autisme Diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent Février 2018 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2826434/fr/trouble-du-spectre-de-l-autisme-diagnostic-et-evaluation-chez-l-enfant-et-l-adolescent-synthese-destinee-aux-professionnels-de-2e-ligne
114. HAS. Trouble du spectre de l'autisme Signes d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent Méthode Recommandations pour la pratique clinique texte des recommandations février 2018 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-/trouble_du_spectre_de_lautisme_de_lenfant_et_ladolescent__recommandations.p
115. Zwaigenbaum, L., Bauman, M., Stone, W., Yirmiya, N., Estes, A., Hansen, R., McPartland, J., Natowicz, M., Choueiri, R., Fein, D., Kasari, C., Pierce, K., Buie, T., Carter, A., Davis, P., Granpeesheh, D., Mailloux, Z., Newschaffer, C., Robins, D., Roley, S., Wagner, S., et Wetherby, A. (2015). Identification précoce des troubles du spectre autistique : recommandations pour la pratique et la recherche. *Pédiatrie* , 136, S10 - S40. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3667C> .
116. Hiremath, C., Sagar, K., Yamini, B., Girimaji, A., Kumar, R., Sravanti, S., Padmanabha, H., Raju, K., Kishore, M., Jacob, P., Saini, J., Bharath, R., Seshadri, S., & Kumar, M. (2021). Biomarqueurs comportementaux et de neuroimagerie émergents pour une caractérisation précoce et précise des troubles du spectre autistique : une revue systématique. *Translational Psychiatry* , 11. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01178-6> .

117. Muhle, R., Reed, H., Stratigos, K., & Veenstra-VanderWeele, J. (2018). Les neurosciences cliniques émergentes des troubles du spectre autistique : une revue. *JAMA Psychiatry* , 75, 514–523. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4685> .
118. Rafiee, F., Habibabadi, R., Motaghi, M., Yousem, D., & Yousem, I. (2021). IRM cérébrale dans les troubles du spectre autistique : revue narrative et avancées récentes. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* , 55. <https://doi.org/10.1002/jmri.27949> .
119. Rêgo, A., & Araújo-Filho, I. (2024). Tirer parti de l'intelligence artificielle pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de troubles du spectre autistique : une revue complète. *Revue européenne de médecine clinique* . <https://doi.org/10.24018/clinicmed.2024.5.5.350> .
120. Hiremath, C., Sagar, K., Yamini, B., Girimaji, A., Kumar, R., Sravanti, S., Padmanabha, H., Raju, K., Kishore, M., Jacob, P., Saini, J., Bharath, R., Seshadri, S., & Kumar, M. (2021). Biomarqueurs comportementaux et de neuroimagerie émergents pour une caractérisation précoce et précise des troubles du spectre autistique : une revue systématique. *Translational Psychiatry* , 11. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01178-6> .
121. Vargas-Cuentas, N., Roman-Gonzalez, A., Gilman, R., Barrientos, F., Ting, J., Hidalgo, D., Jensen, K., & Zimic, M. (2017). Développement d'un algorithme de suivi oculaire comme outil potentiel pour le diagnostic précoce des troubles du spectre autistique chez les enfants. *PLoS ONE* , 12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188826> .
122. Tan, G., Xu, K., Liu, J., et Liu, H. (2022). Une tendance dans la recherche sur les troubles du spectre autistique : analyse corrélative du suivi oculaire et de l'EEG. *IEEE Transactions on Cognitive and Developmental Systems* , 14, 1232-1244. <https://doi.org/10.1109/TCDS.2021.3102646> .
123. Fusar-Poli, L., Brondino, N., Rocchetti, M., Panisi, C., Provenzani, U., Damiani, S., & Politi, P. (2017). Diagnostic du TSA chez les adultes sans DI : précision de l'ADOS-2 et de l'ADI-R. *Journal of Autism and Developmental Disorders* , 47, 3370 - 3379. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3258-2> .
124. Van Niekkerk, M., Groen, W., Vissers, C., Van Driel-De Jong, D., Kan, C. et Voshaar, R. (2010). Diagnostiquer les troubles du spectre autistique chez les personnes âgées. *Psychogériatrie internationale* , 23, 700 - 710. <https://doi.org/10.1017/S1041610210002152> .
125. Nussbaum, P. (2021). L'autisme chez les filles et l'environnement préalable à l'orientation. *BJPsych Open* , 7, S278 - S279. <https://doi.org/10.1192/bjo.2021.740> .
126. Hume, K., Steinbrenner, J. R., Odom, S. L., Morin, K. L., Nowell, S. W., Tomaszewski, B., Szendrey, S., McIntyre, N. S., Yücesoy-Özkan, S., & Savage, M. N. (2021). *Evidence-based practices for children, adolescents, and young adults with autism: A third-*

- generation review. Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51(11), 1–20. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04844-2>
127. Genovese, A., & Butler, M. (2020). Évaluation clinique, génétique et approches thérapeutiques dans les troubles du spectre autistique (TSA). *Revue internationale des sciences moléculaires* , 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21134726> .
128. Pérez-Cano, L., Boccuto, L., Sirici, F., Hidalgo, J., Valentini, S., Bosio, M., D'Ardhuy, X., Skinner, C., Cascio, L., Srikanth, S., Jones, K., Buchanan, C., Skinner, S., Gomez-Mancilla, B., Hyvelin, J., Guney, E., & Durham, L. (2024). Caractérisation d'un sous-groupe cliniquement et biologiquement défini de patients atteints de troubles du spectre autistique et identification d'un traitement combiné personnalisé. *Biomedicines* , 12. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12050991> .
129. Higdon, R., Earl, R., Stanberry, L., Hudac, C., Montague, E., Stewart, E., Janko, I., Choiniere, J., Broomall, W., Kolker, N., Bernier, R., & Kolker, E. (2015). La promesse de la multi-omique et de l'intégration des données cliniques pour identifier et cibler les approches de soins de santé personnalisées dans les troubles du spectre Brookman-Frazer, L., Roesch, S., Chlebowsky, C., Baker-Ericzen, M., & Ganger, W. (2019). Efficacité de la formation des thérapeutes pour dispenser une intervention individualisée en santé mentale aux enfants atteints de TSA dans les services de santé mentale financés par des fonds publics : un essai clinique randomisé en grappes. *JAMA psychiatry* . <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0011> .autistique. *Omics : a journal of integrative biology* , 19 4, 197-208 . <https://doi.org/10.1089/omi.2015.0020> .
130. Derguy, C., Michel, G., M'Bailara, K., Roux, S., & Bouvard, M. (2015). Évaluation des besoins des parents d'enfants atteints de troubles du spectre autistique : une étape préliminaire cruciale pour cibler les enjeux pertinents pour les programmes de soutien. *Journal of Intellectual and Developmental Disability* , 40, 156 - 166. <https://doi.org/10.3109/13668250.2015.1023707> .
131. Zwaigenbaum, L., Bauman, M., Choueiri, R., Kasari, C., Carter, A., Granpeesheh, D., Mailloux, Z., Roley, S., Wagner, S., Fein, D., Pierce, K., Buie, T., Davis, P., Newschaffer, C., Robins, D., Wetherby, A., Stone, W., Yirmiya, N., Estes, A., Hansen, R., McPartland, J., et Natowicz, M. (2015). Intervention précoce pour les enfants atteints de troubles du spectre autistique de moins de 3 ans : recommandations pour la pratique et la recherche. *Pédiatrie* , 136, S60 - S81. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3667E> .
132. Thompson, C., Bölte, S., Falkmer, T., & Girdler, S. (2018). Pour être compris : la transition vers la vie adulte pour les personnes atteintes de troubles du spectre autistique. *PLoS ONE* , 13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194758> .
133. Ault, S., Breitenstein, S., Tucker, S., Havercamp, S., & Ford, J. (2021). Les soignants d'enfants atteints de troubles du spectre autistique dans les zones rurales : une revue de la littérature sur la santé mentale et le soutien social. *Journal of pediatric nursing* , 61, 229-239 . <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2021.06.009> .

134. Lei, X., et Kantor, J. (2021). Soutien social et fonctionnement familial dans les familles chinoises d'enfants atteints de troubles du spectre autistique. *Revue internationale de recherche environnementale et de santé publique*, 18. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073504>.
135. John Elder Robison et Dena Gassner 23 mars 2023. il n'y a pas une épidémie de TSA mais une épidémie de besoins <https://www.statnews.com/2023/03/23/autism-epidemic-cdc-numbers>.
136. Prévalence mondiale de l'autisme. <https://prevalence.spectrumnews.org/>
137. Autisme Algérie, le site algérien de référence sur l'autisme <https://autisme.sante.gov.dz/fr/>
138. Algérie presse service. journée-mondiale-de la sensibilisation à l'autisme, plusieurs mesures-prises par l'algerie pour prendre-en charge les enfants autistes <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/153877>
139. Projet d'appui au dépistage, au diagnostic et à la prise en charge de l'autisme en Algérie (Autisme PROFAS C+) <https://www.expertisefrance.fr/fiche-projet?id=729157>
140. Badaoui, S. (2023, 20 avril). *En Algérie, la difficile prise en charge de l'autisme*. Allodocteurs Africa, <https://www.allodocteurs.africa/en-algerie-la-difficile-prise-en-charge-de-lautisme-7416.html>
141. Ahmed Ghouati. Entre nation et tribus : diversité culturelle et linguistique en Algérie. James Cohen, Martine Spensky. Citoyenneté et diversité, EHIC Presses Universitaires Blaise Pascal, pp.283-304, 2009, 978-2-84516-394-2. {hal-01323751}
142. Rousselon, V. (2012) . Les dimensions culturelles de la culpabilité : prise en charge institutionnelle d'un enfant autiste et de sa famille d'origine kabyle. Dans Missonnier, S. (dir.), Honte et culpabilité dans la clinique du handicap. (p. 123 -138). érès. <https://doi.org/10.3917/eres.valla.2008.03.0123>).
143. Flavio TOLFO Membre du GAMP président des briques du gamp asbl politique de santé publique et « bonnes pratiques » dans le traitement des troubles du spectre de l'autisme : un consensus international. <https://gamp.be/new/wp-content/uploads/2020/06/Les-Bonnes-Pratiques->
144. Expertise France. [INTERVIEW] Algérie : le premier Plan National Autisme. Mis en ligne le 10/07/2023. <https://www.expertisefrance.fr/site-theme/images/ef-logo22.png>
145. Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Engel Jr, J., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522-530. Petitbò,
146. M., Alguacil, E., Delicado, E., Cabrera, N., Rodríguez, A., Peñas, J., & Insuga, V. (2023). Comorbidités neuropsychiatriques et cognition dans l'épilepsie avec myoclonie palpébrale : une série de cas pédiatriques rétrospectifs. *Troubles épileptiques : journal international de l'épilepsie avec bande vidéo* . <https://doi.org/10.1002/epd2.20148> .

147. Perucca, E. (2014). Introduction à la définition clinique de l'épilepsie par le président de l'ILAE. *Épilepsie*, 55(5), 661-662. <https://doi.org/10.1111/epi.12584>
148. World Health Organization (WHO), Principeaux repères sur l'épilepsie.7 févr. 2024 <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
149. Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshe, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y.-H., & Zuberi, S. M. (2017). La classification des épilepsies de la Ligue Internationale contre l'Épilepsie (ILAE): Document établissant la position de la Commission ILAE pour la classification et la terminologie. *Epilepsia*, 58, 1-10. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
150. Bhasin, H., Sharma, S. The New International League Against Epilepsy (ILAE) 2017 Classification of Seizures and Epilepsy: What Pediatricians Need to Know!. *Indian J Pediatr* 86, 569–571 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12098-019-02910-x>
151. Rani, A., & Thomas, P. (2019). Stress and perceived stigma among parents of children with epilepsy. *Neurological Sciences*, 40, 1363 - 1370. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03822-6>.
152. Catalán-Aguilar, J., González-Bono, E., Lozano-García, A., Tormos-Pons, P., Hampel, K., Villanueva, V., & Cano-López, I. (2023). Stress phenotypes in epilepsy: impact on cognitive functioning and quality of life. *Frontiers in Psychology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1100101>.
153. Keezer, M., Sisodiya, S., & Sander, J. (2016). Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *The Lancet Neurology*, 15, 106-115. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00225-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00225-2).
154. Wirrell, E., Nabbout, R., Scheffer, I., Alsaadi, T., Bogacz, A., French, J., Hirsch, E., Jain, S., Kaneko, S., Riney, K., Samia, P., Snead, O., Somerville, E., Specchio, N., Trinka, E., Zuberi, S., Balestrini, S., Wiebe, S., Cross, J., Perucca, E., Moshé, S., & Tinuper, P. (2022). Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 63, 1333 - 1348. <https://doi.org/10.1111/epi.17237>.
155. Specchio, N., Wirrell, E., Scheffer, I., Nabbout, R., Riney, K., Samia, P., Guerreiro, M., Gwer, S., Zuberi, S., Wilmschurst, J., Yozawitz, E., Pressler, R., Hirsch, E., Wiebe, S., Cross, H., Perucca, E., Moshé, S., Tinuper, P., & Auvin, S. (2022). International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 63, 1398 - 1442. <https://doi.org/10.1111/epi.17241>.
156. Löscher, W., Potschka, H., Sisodiya, S., & Vezzani, A. (2020). Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacological Reviews*, 72, 606 - 638. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019539>.

157. Moosa, A. (2019). Antiepileptic Drug Treatment of Epilepsy in Children. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 25, 381–407. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000712>.
158. Gusyakov, F., Belousov, M., Morozova, E., & Gazizova, D. (2021). Heterogeneity of childhood absence epilepsies. *V.M. BEKHTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY*. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-56-3-32-44>.
159. Steiger, B., & Jokeit, H. (2017). Why epilepsy challenges social life. *Seizure*, 44, 194–198. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.09.008>.
160. Tinuper, P., Bisulli, F., Cross, J., Hesdorffer, D., Kahane, P., Nobili, L., Provini, F., Scheffer, I., Tassi, L., Vignatelli, L., Bassetti, C., Cirignotta, F., Derry, C., Gambardella, A., Guerrini, R., Halász, P., Licchetta, L., Mahowald, M., Manni, R., Marini, C., Mostacci, B., Naldi, I., Parrino, L., Picard, F., Pugliatti, M., Ryvlin, P., Vigevano, F., Zucconi, M., Berkovic, S., & Ottman, R. (2016). Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy.. *Neurology*, 86 19, 1834-42 . <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002666>.
161. Fisher, R. (2015). Redefining epilepsy.. *Current Opinion in Neurology*. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000174>.
162. Perucca, E. (2014). Introduction to the clinical definition of epilepsy by the ILAE President. *Epilepsia*, 55(4), 409-411. <https://doi.org/10.1111/epi.12584>
163. Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J. Jr, Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). Rapport officiel de l'ILAE : Une définition clinique pratique de l'épilepsie. *Epilepsia*, 55(4), 475-482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
164. Vergonjeanne, M. (2021). *Epidémiologie de l'épilepsie dans les pays à revenus faibles et intermédiaires : construire un outil référentiel pour des méthodes validées et partagées* (Thèse de doctorat, Université de Limoges). HAL. <https://theses.hal.science/tel-03560817v1>
165. Moualek, D., Pacha, L., Abrouk, S., Kediha, M., Nouioua, S., Aissa, L., Bellatache, M., Belarbi, S., Slimani, S., Khennouf, H., Fellahi, L., Hamimed, M., Benali, N., Chekkour, M., Maamoun, R., Dameche, R., Assami, S., & Tazir, M. (2012). Multicenter Transversal Two-Phase Study to Determine a National Prevalence of Epilepsy in Algeria. *Neuroepidemiology*, 39, 131 - 134. <https://doi.org/10.1159/000339637>.
166. El Moudjahid. (2014, 26 mars). Journée mondiale de l'épilepsie : 350.000 Algériens concernés. *El Moudjahid*. <https://www.elmoudjahid.com> <https://www.santemaghreb.com/actus.asp?id=17560>

167. Kaculini, C., Tate-Looney, A., & Seifi, A. (2021). The History of Epilepsy: From Ancient Mystery to Modern Misconception. *Cureus*, 13. <https://doi.org/10.7759/cureus.13953>.
168. Moshé, S., Perucca, E., Ryvlin, P., & Tomson, T. (2015). Epilepsy: new advances. *The Lancet*, 385, 884-898. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60456-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60456-6).
169. Kwon, C., Rafati, A., Gandy, M., Scott, A., Newton, C., & Jetté, N. (2024). Multipsychiatric Comorbidity in People With Epilepsy Compared With People Without Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis.. *Neurology*, 103 3, e209622 . <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209622>.
170. Avanzini, G., Manganotti, P., Meletti, S., Moshé, S., Panzica, F., Wolf, P., & Capovilla, G. (2012). The system epilepsies: A pathophysiological hypothesis. *Epilepsia*, 53. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03462.x>.
171. Akyuz, E., Polat, A., Eroğlu, E., Kullu, I., Angelopoulou, E., & Paudel, Y. (2020). Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review.. *Life sciences*, 118826 . <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118826>.
172. Devinsky, O., Vezzani, A., O'Brien, T., Jetté, N., Scheffer, I., Curtis, M., & Perucca, P. (2018). Epilepsy. *Nature Reviews Disease Primers*, 4. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.24>.
173. Patel, D., Tewari, B., Chaunsali, L., & Sontheimer, H. (2019). Neuron–glia interactions in the pathophysiology of epilepsy. *Nature Reviews Neuroscience*, 20, 282 - 297. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0126-4>.
174. Marini, C., & Giardino, M. (2021). Novel treatments in epilepsy guided by genetic diagnosis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88, 2539 - 2551. <https://doi.org/10.1111/bcp.15139>.
175. Oyrer, J., Maljevic, S., Scheffer, I., Berkovic, S., Petrou, S., & Reid, C. (2018). Ion Channels in Genetic Epilepsy: From Genes and Mechanisms to Disease-Targeted Therapies. *Pharmacological Reviews*, 70, 142 - 173. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014456>.
176. Qiu, S., Qiu, Y., Li, Y. *et al.* Génétique des troubles du spectre autistique : une revue générale des revues systématiques et des méta-analyses. *Transl Psychiatry* 12 , 249 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02009-6>
177. Oyrer, J., Maljevic, S., Scheffer, I., Berkovic, S., Petrou, S., & Reid, C. (2018). Canaux ioniques dans l'épilepsie génétique : des gènes et des mécanismes aux thérapies ciblées sur la maladie. *Pharmacological Reviews* , 70, 142 - 173. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014456>.
178. Reid, C. (2024). Préface : Numéro spécial : « Canaux ioniques et épilepsie génétique ». *Journal of neurochemistry* . <https://doi.org/10.1111/jnc.16121> .

179. Yuan, H., Low, C., Moody, O., Jenkins, A., & Traynelis, S. (2015). Mutations des récepteurs ionotropiques du GABA et du glutamate et maladies neurologiques humaines. *Pharmacologie moléculaire* , 88, 203 - 217. <https://doi.org/10.1124/mol.115.097998>.
180. Guerrini, R., Conti, V., Mantegazza, M., Balestrini, S., Galanopoulou, A., & Benfenati, F. (2022). Encéphalopathies développementales et épileptiques : de l'hétérogénéité génétique au continuum phénotypique. *Revue physiologique* . <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2021>.
181. Gilsoul, M., Grisar, T., Delgado-Escueta, A., De Nijs, L. et Lakaye, B. (2019). Anomalies subtiles du développement cérébral dans la pathogenèse de l'épilepsie
182. Peltola, J., Surges, R., Voges, B., & Von Oertzen, T. (2023). Avis d'expert sur le diagnostic et la prise en charge des comorbidités associées à l'épilepsie. *Epilepsia Open* , 9, 15 - 32. <https://doi.org/10.1002/epi4.12851> .myoclonique juvénile. *Frontières des neurosciences cellulaires*, 13. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00433> .
183. Teunissen, M., Lewerissa, E., Van Hugte, E., (2023). Les variantes de perte de fonction d'ANK2 sont associées à l'épilepsie et entraînent une altération de la plasticité initiale du segment axonal et une activité réseau hyperactive dans les réseaux neuronaux dérivés des hiPSC. *Human Molecular Genetics* , 32, 2373 - 2385. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddad081> .
184. Yu, X., Yang, L., Li, J., Li, W., Li, D., Wang, R., Wu, K., Chen, W., Zhang, Y., Qiu, Z. et Zhou, W. (2019). Variantes De Novo et héritées de SETD1A dans l'épilepsie précoce. *Bulletin des neurosciences* , 35, 1045-1057. <https://doi.org/10.1007/s12264-019-00400-w>.
185. Steinlein, O. (2004). Mécanismes génétiques à l'origine de l'épilepsie. *Nature Reviews Neuroscience* , 5, 400-408. <https://doi.org/10.1038/nrn1388>.
186. Noebels, J. (2003). La biologie des gènes de l'épilepsie. *Revue annuelle de neurosciences* , 26, 599-625 . <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.NEURO.26.010302.081210>.
187. Wang, J., Lin, Z., Liu, L., Xu, H., Shi, Y., Yi, Y., He, N., & Liao, W. (2017). Gènes associés à l'épilepsie. *Seizure* , 44, 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.030>.
188. Paudel, Y., Angelopoulou, E., Akyuz, E., Piperi, C., Othman, I., & Shaikh, M. (2020). Rôle du récepteur immunitaire inné TLR4 et de ses ligands endogènes dans l'épileptogenèse. *Recherche pharmacologique* , 105172 . <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105172> .
189. Rodgers, K., Hutchinson, M., Northcutt, A., Maier, S., Watkins, L., & Barth, D. (2009). La réponse immunitaire innée corticale augmente l'excitabilité neuronale locale

- conduisant à des crises. *Cerveau : un journal de neurologie* , 132 Pt 9, 2478-86 .
<https://doi.org/10.1093/brain/awp177>.
190. Cavanna, A. (2020). Crises et épilepsie. *Guide de l'instructeur en pédiatrie de Berkowitz* .
https://doi.org/10.1007/978-3-319-89330-3_12.
191. Hoare, P., & Kerley, S. (1991). Adaptation psychosociale des enfants atteints d'épilepsie chronique et de leurs familles. *Médecine du développement et neurologie infantile* , 33 3, 201-15 . <https://doi.org/10.1111/J.1469-8749.1991.TB05109.X> .
192. Rozensztrauch, A., & Koltuniuk, A. (2022). La qualité de vie des enfants épileptiques et l'impact de la maladie sur le fonctionnement familial. *Revue internationale de recherche environnementale et de santé publique* , 19. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042277> .
193. Bell, G., et Sander, J. (2021). Mort subite inattendue dans l'épilepsie. *Neurology* , 96, e2627 - e2638. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011849>.
194. Iwayama, T., Mizuno, K., Yildiz, E., Lim, K., Yi, S., Lynn, Y., Hin, C., Jean, J., Fong, S., Xuen, Y., Qian, O., & Kuramochi, I. (2024). Une étude comparative multiculturelle de l'auto-stigmatisation dans l'épilepsie : différences entre quatre cultures. *Epilepsia open* .
<https://doi.org/10.1002/epi4.13051>.
195. Malik, N., Fatima, R., Ullah, I., Atta, M., Awan, A., Nashwan, A., & Ahmed, S. (2022). Stigmatisation, discrimination et problèmes psychologiques perçus chez les patients épileptiques. *Frontiers in Psychiatry* , 13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1000870> .
196. Fortunato, F., Giugno, A., Sammarra, I., Labate, A. et Gambardella, A. (2022). Épilepsie, immunité et troubles neuropsychiatriques. *Neuropharmacologie actuelle* , 21, 1714 - 1735. <https://doi.org/10.2174/1570159X20666220706094651> .
197. Vezzani, A., French, J., Bártfai, T., & Baram, T. (2011). Le rôle de l'inflammation dans l'épilepsie. *Nature Reviews Neurology* , 7, 31-40.
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.178>.
198. Yuen, A., Keezer, M., & Sander, J. (2018). L'épilepsie est un trouble neurologique et systémique. *Epilepsy & Behavior* , 78, 57-61.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.010>.
199. Jetté, N., Beghi, E., Hesdorffer, D., Moshé, S., Zuberi, S., Medina, M., & Bergen, D. (2015). Codage CIM pour l'épilepsie : passé, présent et futur — Un rapport du groupe de travail de la Ligue internationale contre l'épilepsie sur les codes CIM dans l'épilepsie. *Epilepsia* , 56. <https://doi.org/10.1111/epi.12895> . Nabbout, R., Kuchenbuch, M., Tinuper, P., Cross, J., & Wirrell, E. (2022). Figure 3D des syndromes épileptiques. *Epilepsia Open* , 8, 217 - 220. <https://doi.org/10.1002/epi4.12665> .
200. Pressler, R. M., Cilio, M. R., Mizrahi, E. M., Moshé, S. L., Nunes, M. L., Plouin, P., ... & Zuberi, S. M. Classification de l'ILAE des crises épileptiques et épilepsies: modification pour les crises d'épilepsie chez le nouveau-né. Position du groupe de travail de l'ILAE sur les crises d'épilepsie chez le nouveau-né.

201. Specchio, N., Wirrell, E., Scheffer, I., Nabbout, R., Riney, K., Samia, P., Guerreiro, M., Gwer, S., Zuberi, S., Wilmschurst, J., Yozawitz, E., Pressler, R., Hirsch, E., Wiebe, S., Cross, H., Perucca, E., Moshé, S., Tinuper, P., & Auvin, S. (2022). Classification et définition des syndromes épileptiques à début infantile par la Ligue internationale contre l'épilepsie : document de position du groupe de travail de l'ILAE sur la nosologie et les définitions. *Epilepsia* , 63, 1398 - 1442. <https://doi.org/10.1111/epi.17241> .
202. Wirrell, E., Nabbout, R., Scheffer, I., Alsaadi, T., Bogacz, A., French, J., Hirsch, E., Jain, S., Kaneko, S., Riney, K., Samia, P., Snead, O., Somerville, E., Specchio, N., Trink, E., Zuberi, S., Balestrini, S., Wiebe, S., Cross, J., Perucca, E., Moshé, S. et Tinuper, P. (2022). Méthodologie de classification et de définition des syndromes épileptiques avec liste de syndromes : rapport du groupe de travail de l'ILAE sur la nosologie et les définitions. *Épilepsie* , 63, 1333 - 1348. <https://doi.org/10.1111/epi.17237> .
203. Hirsch, E., French, J., Scheffer, I., Bogacz, A., Alsaadi, T., Sperling, M., Abdulla, F., Zuberi, S., Trink, E., Specchio, N., Somerville, E., Samia, P., Riney, K., Nabbout, R., Jain, S., Wilmschurst, J., Auvin, S., Wiebe, S., Perucca, E., Moshé, S., Tinuper, P. et Wirrell, E. (2022). Définition ILAE des syndromes d'épilepsie idiopathique généralisée : prise de position du groupe de travail de l'ILAE sur la nosologie et les définitions. *Épilepsie* , 63, 1475 - 1499. <https://doi.org/10.1111/epi.17236> .
204. Blinov, D. (2022). Syndromes épileptiques : définition et classification ILAE 2022. *Épilepsie et états paroxystiques* . <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.123> .
205. Nabbout, R., Kuchenbuch, M., Tinuper, P., Cross, J., & Wirrell, E. (2022). Figure 3D des syndromes épileptiques. *Epilepsia Open* , 8, 217 - 220. <https://doi.org/10.1002/epi4.12665>.
206. McTague, A., Howell, K. B., Cross, J. H., Kurian, M. A., & Scheffer, I. E. (2016). The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *The Lancet Neurology* , 15(3), 304–316. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00250-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00250-1)
207. Raga, S., Specchio, N., Rheims, S., & Wilmschurst, J. (2021). Encéphalopathies développementales et épileptiques : reconnaissance et approches de soins. *Troubles épileptiques : journal international sur l'épilepsie avec vidéo* . <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1244>.
208. Lubbers, K., Stijl, E., Dierckx, B., Hagenaar, D., Hoopen, L., Legerstee, J., De Nijs, P., Rietman, A., Greaves-Lord, K., Hillegers, M., Dieleman, G., Mous, S. et De Wit Mol Elgersma, R. (2022). Symptômes de l'autisme chez les enfants et les jeunes adultes atteints du syndrome du X fragile, du syndrome d'Angelman, de la sclérose tubéreuse de Bourneville et de la neurofibromatose de type 1 : une comparaison croisée des syndromes. *Frontières en psychiatrie* , 13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.852208> .
209. Wirrell, E., Nabbout, R., Scheffer, I., Alsaadi, T., Bogacz, A., French, J., Hirsch, E., Jain, S., Kaneko, S., Riney, K., Samia, P., Snead, O., Somerville, E., Specchio, N., Trink, E.,

- Zuberi, S., Balestrini, S., Wiebe, S., Cross, J., Perucca, E., Moshé, S. et Tinuper, P. (2022). Méthodologie de classification et de définition des syndromes épileptiques avec liste de syndromes : rapport du groupe de travail de l'ILAE sur la nosologie et les définitions. *Épilepsie* , 63, 1333 - 1348. <https://doi.org/10.1111/epi.17237> .
210. Perucca, P., Bahlo, M., & Berkovic, S. (2020). La génétique de l'épilepsie. *Revue annuelle de génomique et de génétique humaine* . <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-120219-074937> .
211. Grzegorzewska, A., Wiglusz, M., Landowski, J., Jakuszkowiak-Wojten, K., Cubala, W., Włodarczyk, A. et Szarmach, J. (2021). Profil de comorbidité multiple des troubles psychiatriques liés à l'épilepsie. *Journal de médecine clinique* , 10. <https://doi.org/10.3390/jcm10184104> .
212. Shlobin, N., & Sander, J. (2021). Apprendre des comorbidités de l'épilepsie. *Current Opinion in Neurology* , 35, 175 - 180. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001010> .
213. Leibetseder, A., Eisermann, M., L., W., Nobili, L., & Von Oertzen, T. (2020). Comment distinguer les crises des manifestations non épileptiques. *Troubles épileptiques : journal international de l'épilepsie avec vidéocassette* , 22 6, 716-738 . <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1234> .
214. HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3214479/fr/epilepsies-prise-en-charge-des-enfants-et-Épilepsies : Prise en charge des enfants et des adultes des adultes-recommandations
215. Gandy, M., Michaelis, R., Acraman, J., Donald, K., Fitzpatrick, M., LaFrance, W., Margolis, S., Modi, A., Reuber, M., Tang, V., Thayer, Z., Verity, K., Wagner, J., Wilmschurst, J., Whittaker, S., & Clary, H. (2023). Integrated psychological care services within seizure settings: Key components and implementation factors among example services in four ILAE regions: A report by the ILAE Psychiatry Commission. *Epilepsia*, 64, 1766 - 1784. <https://doi.org/10.1111/epi.17647>.
216. Knight, A., Gschwind, T., Galer, P., Worrell, G., Litt, B., Soltész, I. et Beniczky, S. (2023). "Intelligence artificielle dans le phénotypage de l'épilepsie". *Épilepsie* . <https://doi.org/10.1111/epi.17833> .
217. Ahmad, I., Liu, Z., Li, L., Ullah, I., Aboyeji, S., Wang, X., Samuel, O., Li, G., Tao, Y., Chen, Y., & Chen, S. (2024). Détection robuste des crises d'épilepsie basée sur des signaux biomédicaux à l'aide d'une approche avancée d'apprentissage profond des caractéristiques multi-vues. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* , 28, 5742-5754. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2024.3396130>
218. Handa, P., Gupta, E., Muskan, S., & Goel, N. (2023). Une revue des développements logiciels et matériels dans le diagnostic automatique de l'épilepsie à l'aide d'ensembles de données EEG. *Expert Systems* , 40. <https://doi.org/10.1111/exsy.13374> .

219. Perucca, P., Scheffer, I., & Kiley, M. (2018). La prise en charge de l'épilepsie chez les enfants et les adultes. *Medical Journal of Australia* , 208. <https://doi.org/10.5694/mja17.00951> .
220. Kanner, A. (2016). Prise en charge des comorbidités psychiatriques et neurologiques dans l'épilepsie. *Nature Reviews Neurology* , 12, 106-116. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.243> .
221. Brodie, M. et Kwan, P. (2002). Approche par étapes de la prise en charge de l'épilepsie. *Neurology* , 58, S2-S8. https://doi.org/10.1212/WNL.58.8_SUPPL_5.S2
222. Hakami, T. (2021). Efficacy and tolerability of antiseizure drugs. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 14. <https://doi.org/10.1177/17562864211037430>..
223. Rosati, A., De Masi, S., & Guerrini, R. (2015). Traitement médicamenteux antiépileptique chez les enfants épileptiques. *CNS Drugs* , 29, 847 - 863. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0281-8> .
224. Fleeman, N., & Bradley, P. (2018). Stratégies de prestation de soins et d'autogestion pour les enfants épileptiques. *La base de données Cochrane des revues systématiques* , 3, CD006245 . <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006245.pub4> .
225. Pisani, F., & Spagnoli, C. (2023). Quelles sont les considérations à prendre en compte lors de l'initiation du traitement de l'épilepsie chez l'enfant ?. *Revue d'experts de Neurotherapeutics* , 23, 1081 - 1096. <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2288107> .
226. Treadwell, J., Kessler, S., Wu, M., Abend, N., Massey, S., et Tsou, A. (2022). Traitements pharmacologiques et diététiques des épilepsies chez les enfants âgés de 1 à 36 mois. *Neurology* , 100, e16 - e27. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201026> .
227. Łukawski, K., & Czuczwar, S. (2021). Comprendre les mécanismes de résistance aux médicaments dans l'épilepsie et les stratégies pour la surmonter. *Avis d'expert sur le métabolisme et la toxicologie des médicaments* , 17, 1075 - 1090. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1959912> .
228. De Lima, L., Loyola, V., Bicca, J., Faro, L., Vale, C., Denucci, B., & Mortari, M. (2022). Traitements innovants de l'épilepsie : peptides de venin, cannabinoïdes et neurostimulation. *Journal of Neuroscience Research* , 100, 1969 - 1986. <https://doi.org/10.1002/jnr.25114> .
229. Barker-Haliski, M., & Hawkins, N. (2024). Stratégies innovantes de découverte de médicaments dans l'épilepsie : intégration de modèles murins spécifiques au syndrome de nouvelle génération pour traiter la pharmacorésistance et l'épileptogénèse. *Avis d'expert sur la découverte de médicaments* , 1-15 . <https://doi.org/10.1080/17460441.2024.2384455> .
230. Helbig, I., & Ellis, C. (2020). Médecine personnalisée dans les épilepsies génétiques – possibilités, défis et nouvelles frontières. *Neuropharmacology* , 172. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107970> .

231. Kearney, H., Byrne, S., Cavalleri, G., & Delanty, N. (2019). Lutter contre l'épilepsie grâce à la médecine de précision haute définition : une revue. *JAMA neurology* . <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2384> .
232. Nabbout, R., & Kuchenbuch, M. (2020). Impact des stratégies de médecine prédictive, préventive et de précision dans l'épilepsie. *Nature Reviews Neurology* , 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0409-4> .
233. Bujoreanu, I., Ibeziako, P., & DeMaso, D. (2011). Problèmes psychiatriques dans l'épilepsie pédiatrique. *Cliniques pédiatriques d'Amérique du Nord* , 58 4, 973-88, xii . <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2011.06.001> .
234. Dunn, D. (2019). Should pediatric neurologists play a role in the management of the most common psychiatric comorbidities in children with epilepsy? Practical considerations. *Epilepsy & Behavior*, 98, 314-317. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.11.013>.
235. Abojedi, A., Rasras, K., & Obaid, M. (2024). Common Comorbid and Interrelated Psychological Traits Among Children with Neurodevelopmental Disorders. *International Journal of Special Education (IJSE)*. <https://doi.org/10.52291/ijse.2024.39.10>.
236. Dellenmark-Blom, M., Järholm, K., Sjögren, L., Levinsson, A., & Dahlgren, J. (2024). Neurodevelopmental disorders in children seeking obesity treatment- associations with intellectual ability and psychiatric conditions. *Frontiers in Psychiatry*, 15. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1332598>.
237. E, C., & Sivapriya, S. (2021). PSYCHO EDUCATION INTERVENTION IN SEIZURE. *International Journal of Advanced Research*. <https://doi.org/10.21474/ijar01/13509>.
238. E, C., & Sivapriya, S. (2021). PSYCHO EDUCATION INTERVENTION IN SEIZURE. *International Journal of Advanced Research*. <https://doi.org/10.21474/ijar01/13509>.
239. Johnson, E., Atkinson, P., Muggeridge, A., Cross, J., & Reilly, C. (2021). Inclusion and participation of children with epilepsy in schools: Views of young people, school staff and parents. *Seizure*, 93, 34-43. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.10.007>.
240. Braga, P., Hosny, H., Kakooza-Mwesige, A., Rider, F., Tripathi, M., & Guekht, A. (2020). How to understand and address the cultural aspects and consequences of diagnosis of epilepsy, including stigma.. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. <https://doi.org/10.1684/epd.2020.1201>.
241. Oral, A. (2020). Quelle est l'efficacité des interventions d'autogestion pour les enfants épileptiques ? Un résumé de la revue Cochrane avec commentaire. *Developmental Medicine & Child Neurology* , 62. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14522> .

242. Ewuzie, Z., Ezeano, C., & Aderinto, N. (2024). Virtual reality in epilepsy: current trends, challenges, and future directions. *International Journal of Surgery: Global Health*. <https://doi.org/10.1097/gh9.0000000000000474>.
243. Rasheed, K., Qayyum, A., Qadir, J., Sivathamboo, S., Kwan, P., Kuhlmann, L., O'Brien, T., & Razi, A. (2020). Machine Learning for Predicting Epileptic Seizures Using EEG Signals: A Review. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 14, 139-155. <https://doi.org/10.1109/RBME.2020.3008792>.
244. Keikhosrokiani, P., Isomursu, M., Uusimaa, J., & Kortelainen, J. (2024). A sustainable artificial-intelligence-augmented digital care pathway for epilepsy: Automating seizure tracking based on electroencephalogram data using artificial intelligence. *Digital Health*, 10. <https://doi.org/10.1177/20552076241287356>.
245. Orakpo, N., Vieux, U., & Castro-Núñez, C. (2021). Case Report: Virtual Reality Neurofeedback Therapy as a Novel Modality for Sustained Analgesia in Centralized Pain Syndromes. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.660105>.
246. Michaelis, R., Schlömer, S., Lindemann, A., Behrens, V., Grönheit, W., Pertz, M., Rammé, S., Seidel, S., Wehner, T., Wellmer, J., Schlegel, U., & Popkirov, S. (2021). Screening for Psychiatric Comorbidities and Psychotherapeutic Assessment in Inpatient Epilepsy Care: Preliminary Results of an Implementation Study. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnint.2021.754613>.
247. Auvin, S., Wirrell, E., Donald, K., Berl, M., Hartmann, H., Valente, K., Van Bogaert, P., Cross, J., Ōsawa, M., Kanemura, H., Aihara, M., Guerreiro, M., Samia, P., Vinayan, K., Smith, M., Carmant, L., Kerr, M., Hermann, B., Dunn, D., & Wilmshurst, J. (2018). Systematic review of the screening, diagnosis, and management of ADHD in children with epilepsy. Consensus paper of the Task Force on Comorbidities of the ILAE Pediatric Commission. *Epilepsia*, 59, 1867 - 1880. <https://doi.org/10.1111/epi.14549>.
248. Fiest, K., Patten, S., & Jetté, N. (2016). Screening for Depression and Anxiety in Epilepsy.. *Neurologic clinics*, 34 2, 351-61, vii-viii . <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.11.003>.
249. Valente, K., Reilly, C., Carvalho, R., Smith, M., Mula, M., Wirrell, E., Wilmshurst, J., Jetté, N., Brigo, F., Kariuki, S., Fong, C., Wang, Y., Polanczyk, G., Castanho, V., Demarchi, I., Auvin, S., & Kerr, M. (2024). Consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of anxiety and depression in children and adolescents with epilepsy: A report from the Psychiatric Pediatric Issues Task Force of the International League Against Epilepsy.. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/epi.18116>.
250. Li, W., Hao, N., Liu, W., An, D., Yan, B., Li, J., Liu, L., Luo, R., Zhang, H., Lei, D., & Zhou, D. (2018). The experience of the multidisciplinary team in epilepsy management from a resource- limited country. *Epilepsia Open*, 4, 85 - 91. <https://doi.org/10.1002/epi4.12290>.

251. Pisani, F., & Spagnoli, C. (2023). What are the considerations when initiating treatment for epilepsy in children?. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 23, 1081 - 1096. <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2288107>.
252. Tschamper, M., & Jakobsen, R. (2019). Parents' experiences of videoconference as a tool for multidisciplinary information exchange for children with epilepsy and disability.. *Journal of clinical nursing*, 28 9-10, 1506-1516 . <https://doi.org/10.1111/jocn.14755>.
253. Vergonjeanne, M. (2021). Épidémiologie de l'épilepsie dans les pays à revenus faibles et intermédiaires (Thèse de doctorat, Université de Limoges). NNT : 2021LIMO0066. <https://theses.hal.science/tel-03560817v1>
254. Khana, D. (1988). Les psychothérapies traditionnelles de l'épilepsie dans l'est algerien. Mythes et representations symboliques.
255. Moualek, D., Pacha, L., Abrouk, S., Kediha, M., Nouioua, S., Aissa, L., Bellatache, M., Belarbi, S., Slimani, S., Khennouf, H., Fellahi, L., Hamimed, M., Benali, N., Chekkour, M., Maamoun, R., Dameche, R., Assami, S., & Tazir, M. (2012). Multicenter Transversal Two-Phase Study to Determine a National Prevalence of Epilepsy in Algeria. *Neuroepidemiology*, 39, 131 - 134. <https://doi.org/10.1159/000339637>.
256. Tatai, A. I. (2012). Profil de l'épilepsie à Bechar en Algérie Etude d'une cohorte de 100 cas. *African & Middle East Epilepsy Journal*, 1(2).
257. Boubendir, A., Grine, K., & Zeroual, F. (2023). Étude descriptive statistique des crises d'épilepsie à l'Est algérien. <https://fac.umc.edu.dz/snv/bibliotheque/biblio/mmf/2023/Etude%20descriptive%20statistique%20des%20crises%20d%E2%80%99%C3%A9pilepsie%20%C3%A0%20l%E2%80%99Est%20Alg%C3%A9rien.pdf>
258. Chentouf, A. (2022). *Épilepsie familiale en Algérie : profil clinique et modes de transmission*. Neurologie, CHU d'Oran, faculté de médecine d'Oran, Oran, Algérie. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.02.136>
259. Chentouf, A., Talhi, R., Benilha, S., Oubaiche, M., & Chaouch, M. (2017). Risk factors of epilepsy in a west Algerian population. *JFMO*, 2, 161–168.
260. La Ligue Algérienne pour la Prise en Charge de l'Épilepsie <https://www.lape.dz/https://www.santemaghreb.com/>
261. Tye, C., Runicles, A., Whitehouse, A., & Alvares, G. (2019). Characterizing the Interplay Between Autism Spectrum Disorder and Comorbid Medical Conditions: An Integrative Review. *Frontiers in Psychiatry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00751>.
262. Skrypnyk, T. (2022). The impact of epilepsy on the overall development of children with autism spectrum disorders. *Ukrains'kyi Visnyk Psykhonevrolohi*. <https://doi.org/10.36927/2079-0325-v30-is2-2022-10>.

263. Lo- Castro, A., & Curatolo, P. (2014). Epilepsy associated with autism and attention deficit hyperactivity disorder: Is there a genetic link?. *Brain and Development*, 36, 185-193. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2013.04.013>.
264. Gaitanis, J., Nie, D., Hou, T., & Frye, R. (2023). Developmental Regression Followed by Epilepsy and Aggression: A New Syndrome in Autism Spectrum Disorder?. *Journal of Personalized Medicine*, 13. <https://doi.org/10.3390/jpm13071049>.
265. Buckley, A., & Holmes, G. (2016). Epilepsy and Autism.. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6 4, a022749 . <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022749>.
266. Bozzi, Y., Provenzano, G., & Casarosa, S. (2018). Neurobiological bases of autism–epilepsy comorbidity: a focus on excitation/inhibition imbalance. *European Journal of Neuroscience*, 47. <https://doi.org/10.1111/ejn.13595>.
267. Achkar, C., & Spence, S. (2015). Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 47, 183-190. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.12.022>.
268. Guo, M., Xie, P., Liu, S., Luan, G., & Li, T. (2022). Epilepsy and Autism Spectrum Disorder (ASD): The Underlying Mechanisms and Therapy Targets Related to Adenosine. *Current Neuropharmacology*, 21, 54 - 66. <https://doi.org/10.2174/1570159X20666220706100136>.
269. Posar, A., & Visconti, P. (2020). Some considerations about the association between autism spectrum disorder and epilepsy. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*, 55, 331 - 332. <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2020.99266>.
270. Soppelsa, R., Albaret, J. M., & Corraze, J. (2009). Les comorbidités: théorie et prise de décision thérapeutique. *Entretiens de psychomotricité*, 2009, 5-20.
271. Feinstein, A., Walter, S., & Horwitz, R. (1986). An analysis of Berkson's bias in case-control studies.. *Journal of chronic diseases*, 39 7, 495-504 . [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(86\)90194-3](https://doi.org/10.1016/0021-9681(86)90194-3).
272. Iacono, W. (2018). Endophenotypes in psychiatric disease: prospects and challenges. *Genome Medicine*, 10. <https://doi.org/10.1186/s13073-018-0526-5>.
273. Kendler, K., & Neale, M. (2010). Endophenotype: a conceptual analysis. *Molecular Psychiatry*, 15, 789-797. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.8>.
274. Möller, H. (2020). The place of comorbidity and of subtle psychopathological evaluation. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 270, 939 - 940. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01198-9>.
275. Morey, L. C., & Skodol, A. E. (2013). Convergence between DSM-IV-TR and DSM-5 diagnostic models for personality disorder: Evaluation of strategies for establishing diagnostic thresholds. *Journal of Psychiatric Practice®*, 19(3), 179-193.

276. Lopes, L., Rodrigues, J., Baccarin, C., Oliveira, K., Abreu, M., Ribeiro, V., Anastácio, Z., & Machado, J. (2022). Autism Spectrum as an Etiologic Systemic Disorder: A Protocol for an Umbrella Review. *Healthcare*, 10. <https://doi.org/10.3390/healthcare10112200>.
277. Masini, E., Loi, E., Vega-Benedetti, A., Carta, M., Doneddu, G., Fadda, R., & Zavattari, P. (2020). An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21218290>.
278. Masini, E., Loi, E., Vega-Benedetti, A., Carta, M., Doneddu, G., Fadda, R., & Zavattari, P. (2020). An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21218290>.
279. Guang, S., Pang, N., Deng, X., Yang, L., He, F., Wu, L., Chen, C., Yin, F., & Peng, J. (2018). Synaptopathology Involved in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00470>.
280. Meltzer, A., & Water, J. (2017). The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 42, 284-298. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.158>.
281. Zhao, H., Mao, X., Zhu, C., Zou, X., Peng, F., Yang, W., Li, B., Li, G., Ge, T., & Cui, R. (2022). GABAergic System Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.781327>.
282. Leader, G., Flynn, C., O'Rourke, N., Coyne, R., Caher, A., & Mannion, A. (2021). Comorbid Psychopathology, Challenging Behavior, Sensory Issues, Adaptive Behavior and Quality of Life in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Developmental Neurorehabilitation*, 24, 397 - 407. <https://doi.org/10.1080/17518423.2021.1898058>.
283. Mutluer, T., Genç, H., Morey, A., Eser, H., Ertunmaz, B., Can, M., & Munir, K. (2022). Population-Based Psychiatric Comorbidity in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.856208>.
284. Hawks, Z., & Constantino, J. (2020). Neuropsychiatric "Comorbidity" as Causal Influence in Autism.. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.07.008>.
285. Muskens, J., Velders, F., & Staal, W. (2017). Medical comorbidities in children and adolescents with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 26, 1093 - 1103. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-1020-0>.
286. Khachadourian, V., Mahjani, B., Sandin, S., Kolevzon, A., Buxbaum, J., Reichenberg, A., & Janecka, M. (2022). Comorbidities in autism spectrum disorder and their etiologies. *Translational Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02374-w>.

287. Arimany, S., & Nosarti, C. (2023). Distinct childhood neurodevelopmental trajectories following very preterm birth. *European Psychiatry*, 66, S391 - S391. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.846>.
288. Supekar, K., Iyer, T., & Menon, V. (2017). The influence of sex and age on prevalence rates of comorbid conditions in autism. *Autism Research*, 10. <https://doi.org/10.1002/aur.1741>.
289. Menezes, M., & Mazurek, M. (2021). Associations between domains of health-related quality of life and comorbid emotional and behavioral problems in youth with autism spectrum disorder.. *Research in autism spectrum disorders*, 82. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2021.101740>.
290. Huang, Y., Wu, S., Lee, M., Chen, Y., Yang, Y., Kuo, T., Hung, T., Dewey, M., Stewart, R., & Chen, V. (2024). Excess Mortality in Individuals with Autism Spectrum Disorder: A Population-Based Cohort Study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 20, 247 - 255. <https://doi.org/10.2147/NDT.S437766>.
291. Jokiranta-Olkonemi, E., Gyllenberg, D., Sucksdorff, D., Suominen, A., Kronström, K., Chudal, R., & Sourander, A. (2020). Risk for Premature Mortality and Intentional Self-harm in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51, 3098 - 3108. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04768-x>.
292. Tye, C., Runicles, A., Whitehouse, A., & Alvares, G. (2019). Characterizing the Interplay Between Autism Spectrum Disorder and Comorbid Medical Conditions: An Integrative Review. *Frontiers in Psychiatry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00751>.
293. Saad, A., Akour, A., Mahboob, A., Aburuz, S., & Sadek, B. (2022). Role of Brain Modulators in Neurodevelopment: Focus on Autism Spectrum Disorder and Associated Comorbidities. *Pharmaceuticals*, 15. <https://doi.org/10.3390/ph15050612>.
294. Baca, C., Vickrey, B., Caplan, R., Vassar, S., & Berg, A. (2011). Psychiatric and Medical Comorbidity and Quality of Life Outcomes in Childhood-Onset Epilepsy. *Pediatrics*, 128, e1532 - e1543. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0245>.
295. Peltola, J., Surges, R., Voges, B., & Von Oertzen, T. (2023). Expert opinion on diagnosis and management of epilepsy- associated comorbidities. *Epilepsia Open*, 9, 15 - 32. <https://doi.org/10.1002/epi4.12851>.
296. Zuberi, S. M., Wirrell, E., Yozawitz, E., Wilmshurst, J. M., Specchio, N., Riney, K., Pressler, R., Auvin, S., Samia, P., Hirsch, E., Galicchio, S., Triki, C., Snead, O. C., Wiebe, S., Cross, J. H., Tinuper, P., Scheffer, I. E., Perucca, E., Moshé, S. L., & Nabbout, R. (2022). ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 63(6), 1349-1397. <https://doi.org/10.1111/epi.17239>

297. Keezer, M., Sisodiya, S., & Sander, J. (2016). Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *The Lancet Neurology*, 15, 106-115. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00225-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00225-2).
298. Löscher, W., & Stafstrom, C. (2022). Epilepsy and its neurobehavioral comorbidities: Insights gained from animal models. *Epilepsia*, 64, 54 - 91. <https://doi.org/10.1111/epi.17433>.
299. Shehab, A., Simona, T., Ion, U., Voinescu, D., Buciu, C., & Ciubară, A. (2024). Addressing the Comorbidity Between Epilepsy and Psychiatric Disorders. *European Psychiatry*. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.984>.
300. Shlobin, N., & Sander, J. (2021). Learning from the comorbidities of epilepsy. *Current Opinion in Neurology*, 35, 175 - 180. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001010>.
301. Mazarati, A., & Sankar, R. (2016). Common Mechanisms Underlying Epileptogenesis and the Comorbidities of Epilepsy.. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6 7. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022798>.
302. Paudel, Y., Shaikh, M., Shah, S., Kumari, Y., & Othman, I. (2018). Role of inflammation in epilepsy and neurobehavioral comorbidities: Implication for therapy.. *European journal of pharmacology*, 837, 145-155 . <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.08.020>.
303. Parsons, A., Bucknor, E., Castroflorio, E., Soares, T., Oliver, P., & Rial, D. (2022). The Interconnected Mechanisms of Oxidative Stress and Neuroinflammation in Epilepsy. *Antioxidants*, 11. <https://doi.org/10.3390/antiox11010157>.
304. Antoine, M. (2022). Paradoxical Hyperexcitability in Disorders of Neurodevelopment. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.826679>.
305. Brooks-Kayal, A. (2010). Epilepsy and autism spectrum disorders: Are there common developmental mechanisms?. *Brain and Development*, 32, 731-738. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2010.04.010>.
306. Sierra-Arregui, T., Llorente, J., Minguez, P., Tønnesen, J., & Peñagarikano, O. (2020). Neurobiological Mechanisms of Autism Spectrum Disorder and Epilepsy, Insights from Animal Models. *Neuroscience*, 445, 69-82. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.02.043>.
307. Chow, J., Jensen, M., Amini, H., Hormozdiari, F., Penn, O., Shifman, S., Girirajan, S., & Hormozdiari, F. (2019). Dissecting the genetic basis of comorbid epilepsy phenotypes in neurodevelopmental disorders. *Genome Medicine*, 11. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0678-y>.
308. Specchio, N., Di Micco, V., Trivisano, M., Ferretti, A., & Curatolo, P. (2021). The epilepsy–autism spectrum disorder phenotype in the era of molecular genetics and precision therapy. *Epilepsia*, 63, 21 - 6. <https://doi.org/10.1111/epi.17115>.

309. Kadriu, B., Zimmerman, A., Frye, R., Casanova, M., Fatemi, S., Folsom, T., Reutiman, T., Brown, G., Edelson, S., Slattery, J., & Adams, J. (2016). Mécanismes neuropathologiques des crises d'épilepsie dans les troubles du spectre autistique. *Frontiers in Neuroscience* , 10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00192> .
310. Posar, A., & Visconti, P. (2020). Some considerations about the association between autism spectrum disorder and epilepsy. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*, 55, 331 - 332. <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2020.99266>.
311. Thomas, S., Hovinga, M., Rai, D., & Lee, B. (2017). Brief Report: Prevalence of Co-occurring Epilepsy and Autism Spectrum Disorder: The U.S. National Survey of Children's Health 2011–2012. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47, 224-229. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2938-7>.
312. Liu, X., Sun, X., Sun, C., Zou, M., Chen, Y., Huang, J., Wu, L., & Chen, W. (2021). Prévalence de l'épilepsie dans les troubles du spectre autistique : revue systématique et méta-analyse. *Autisme* , 26, 33 - 50. <https://doi.org/10.1177/13623613211045029>.
313. Halayem, S., Ben Amor, A., Touati, M., Belhaj, A., Gouider, R., Mrad, R., & Bouden, A. (2019). Apports de l'unité d'évaluation de l'autisme dans le diagnostic clinique des troubles du spectre autistique. *La Tunisie Médicale*, 97(02).
314. Strasser L, Downes M, Kung J, Cross JH, De Haan M. Prévalence et facteurs de risque des troubles du spectre autistique dans l'épilepsie : revue systématique et méta-analyse. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(1):19-29
315. Wang, Y., Huo, X., Li, W., Xiao, L., Li, M., Wang, C., ... & Sun, T. (2022). Atlas des connaissances sur la cooccurrence de l'épilepsie et de l'autisme : une analyse bibliométrique et une visualisation à l'aide de VOSviewer et CiteSpace. *Maladies neuropsychiatriques et traitement* , 2107-2119.
316. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, et al. L'épilepsie dans l'autisme est associée à une déficience intellectuelle et au sexe : données issues d'une méta-analyse. *Biol Psychiatry*. 2008;64(7):577-582
317. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prévalence et incidence de l'épilepsie : revue systématique et méta-analyse d'études internationales. *Neurology* 2017 ; 88 : 296-303
318. Liu, X., Sun, X., Sun, C., Zou, M., Chen, Y., Huang, J., Wu, L., & Chen, W. (2021). Prévalence de l'épilepsie dans les troubles du spectre autistique : revue systématique et méta-analyse. *Autisme* , 26, 33 - 50. <https://doi.org/10.1177/13623613211045029> .
319. Lukmanji, S., Manji, S., Kadhim, S., Sauro, K., Wirrell, E., Kwon, C., & Jetté, N. (2019). La cooccurrence de l'épilepsie et de l'autisme : une revue systématique. *Epilepsy & Behavior* , 98, 238-248. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.07.037> .
320. Çelik, H., Acikel, SB, Ozdemir, MAF, Aksoy, E., Oztoprak, U., Ceylan, N., & Yuksel, D. (2021). Évaluation des caractéristiques cliniques des enfants atteints de troubles du spectre

- autistique et d'épilepsie et de la perception de leurs parents sur la qualité de vie. *Epilepsy Research* , 172 , 106599. <https://doi.org/10.1016/J.EPLEPSYRES.2021.106599>
321. Rashid, F., Khatun Sumi, S., Parvin, J., Mistry, B., Begum, MSA, Islam, A., & Saha, N. (2024). Association entre troubles du spectre autistique, épilepsie et électroencéphalogramme anormal chez les enfants. *Revue internationale de pédiatrie contemporaine* . <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20243076>
 322. Subramaniam, VR, Goldstein, J., Mu, L., & Kwon, C. (2024). Résultats hospitaliers chez les personnes atteintes d'autisme et d'épilepsie – une étude basée sur la population. *Epilepsy Research* , 205 , 107417. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2024.107417>
 323. Cano-Villagrasa, A., Moya-Faz, F., & López-Zamora, M. (2023). Relationship of epilepsy on the linguistic-cognitive profile of children with ASD: A systematic review of the literature. *Frontiers in Psychology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1101535>.
 324. Carson, LE, Parlatini, V., Safa, T., Baig, B., Shetty, H., Phillips-Owen, J., Prasad, V., & Downs, J. (2022). L'association entre l'épilepsie d'apparition précoce dans l'enfance et le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez 3237 enfants et adolescents atteints de troubles du spectre autistique (TSA) : une étude de couplage de données de cohorte longitudinale historique. *European Child & Adolescent Psychiatry* , 1–10. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02041-3>
 325. Capal, J. K., & Jeste, S. S. (2024). Autism and Epilepsy. *Pediatric Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2024.01.004>
 326. Canitano, R., Palumbi, R., & Scandurra, V. (2022). Autism with Epilepsy: A Neuropsychopharmacology Update. *Genes*, 13(10), 1821. <https://doi.org/10.3390/genes13101821>
 327. Su, C.-C., Chi, M. H., Lin, S.-H., & Yang, Y. K. (2016). Bidirectional association between autism spectrum disorder and epilepsy in child and adolescent patients: a population-based cohort study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 25(9), 979–987. <https://doi.org/10.1007/S00787-016-0817-6>
 328. Viscidi, E. W., Triche, E. W., Pescosolido, M. F., McLean, R. L., Joseph, R. M., Spence, S. J., & Morrow, E. M. (2013). Caractéristiques cliniques des enfants atteints de troubles du spectre autistique et d'épilepsie concomitante. *PLOS ONE*, 8(7), e67797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.006779>
 329. Chakraborty, S., Parayil, R., Mishra, S., Nongthomba, U., & Clement, J. (2022). Epilepsy Characteristics in Neurodevelopmental Disorders: Research from Patient Cohorts and Animal Models Focusing on Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 23. <https://doi.org/10.3390/ijms231810807>.

330. Miroshnykov, O. O. (2023). Prédiction du risque de développement de troubles du spectre autistique chez les enfants atteints d'encéphalopathies épileptiques. *Institut de pédiatrie, d'obstétrique et de gynécologie nommé d'après l'académicienne O. M. Lukyanova de l'Institut national de médecine de l'Ukraine*. <https://doi.org/10.15574/SP.2023.136.42>
331. Frye, R. E., Casanova, M. F., Fatemi, S. H., Folsom, T. D., Reutiman, T. J., Brown, G. L., Edelson, S. M., Slattery, J. C., & Adams, J. B. (2016). Neuropathological mechanisms of seizures in autism spectrum disorder. *Frontiers in Neuroscience*, 10, Article 192. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00192>
332. Clément, B. (n.d.). *Modélisation et d'analyse dans les études statistiques*. https://cours.polymtl.ca/mth6301/mth8302-Cours&Plus/Clement/Clement-Modelisation_Analyse_Statistique.pdf
333. Baghdadli, A., Loubersac, J., Michelon, C., Rattaz, C., Pernon, E., Traver, S., Mortamais, M., Miot, S., & Picot, M.-C. (2020). Cohorte Elena : Étude transdisciplinaire des déterminants des troubles du spectre de l'autisme. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2020(6-7), 150-156. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/cohorte-elena-etude-transdisciplinaire-des-determinants-des-troubles-du-spectre-de-l-autisme>
334. Guerreau A. Analyse factorielle et analyses statistiques classiques : le cas des ordres mendiants dans la France médiévale. *Annales Histoire, Sciences Sociales*. 1981;36(5):869-912. doi:10.3406/ahess.1981.282792
335. Institut Pasteur. (n.d.). *Des variants génétiques impliqués dans l'autisme détectés dans la population générale*. <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/variants-genetiques-impliques-autisme-detectes-population-generale>
336. Gautier, S., Vagheei, S., Gentile, M., Tsimaratos, B., & Kassai, S. (2014). SFRP CO-09 – La qualité des essais cliniques pédiatriques randomisés contrôlés : une étude méta-épidémiologique. *Archives de Pédiatrie*, 21(5, Suppl 1), 987. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(14\)72247-X](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(14)72247-X)
337. Canitano R, Palumbi R, Scandurra V. Autism with Epilepsy: A Neuropsychopharmacology Update. *Genes (Basel)*. 2022 Oct 8;13(10):1821. doi: 10.3390/genes13101821. PMID: 36292706; PMCID: PMC9601574
338. Fuentes J, Parellada M, Georgoula C, Oliveira G, Marret S, Crutel V, Albarran C, Lambert E, Pénélaud PF, Ravel D, Ben Ari Y. Bumetanide oral solution for the treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder: Results from two randomized phase III studies. *Autism Res*. 2023 Oct;16(10):2021-2034. doi: 10.1002/aur.3005. Epub 2023 Oct 4. PMID: 37794745.
339. Derieux, C., Léauté, A., Brugoux, A. *et al.* Le traitement chronique au bromure de sodium soulage les déficits comportementaux de type autistique dans trois modèles

- murins d'autisme. *Neuropsychopharmacol.* **47** , 1680–1692 (2022).
<https://doi.org/10.1038/s41386-022-01317-1>
340. Bitton, J. Y. (2017). Implications des spasmes infantiles sur le neurodéveloppement des enfants. <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/18576>
341. Rolland, T., Cliquet, F., Anney, RJL *et al.* Effets phénotypiques des variantes génétiques associées à l'autisme. *Nat Med* **29** , 1671–1680 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02408-2>
342. Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, Breen MS, De Rubeis S, An JY, Peng M, Collins R, Grove J, Klei L, Stevens C, Reichert J, Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*. 2020 Feb 6;180(3):568-584.e23. doi: 10.1016/j.cell.2019.12.036. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31981491; PMCID: PMC7250485.
343. Grove J, Ripke S, Als TD, Mattheisen M, Walters RK, Won H, Pallesen J, Agerbo E, Andreassen OA, Anney R, Awashti S, Belliveau R, Bettella F, Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet.* 2019 Mar;51(3):431-444. doi: 10.1038/s41588-019-0344-8. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30804558; PMCID: PMC6454898.
344. Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011 Apr;156B(3):255-74. doi: 10.1002/ajmg.b.31159. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21438136.
345. Ladd-Acosta C, Hansen KD, Briem E, Fallin MD, Kaufmann WE, Feinberg AP. Common DNA methylation alterations in multiple brain regions in autism. *Mol Psychiatry.* 2014 Aug;19(8):862-71. doi: 10.1038/mp.2013.114. Epub 2013 Sep 3. PMID: 23999529; PMCID: PMC4184909.
346. Hannon E, Dempster E, Viana J, Burrage J, Smith AR, Macdonald R, St Clair D, Mustard C, Breen G, Therman S, Kaprio J., An integrated genetic-epigenetic analysis of schizophrenia: evidence for co-localization of genetic associations and differential DNA methylation. *Genome Biol.* 2016 Aug 30;17(1):176. doi: 10.1186/s13059-016-1041-x. PMID: 27572077; PMCID: PMC5004279.
347. Parikshak NN, Swarup V, Belgard TG, Irimia M, Ramaswami G, Gandal MJ, Hartl C, Leppa V, Ubieta LT, Huang J, Lowe JK, Blencowe BJ, Horvath S, Geschwind DH. Genome-wide changes in lncRNA, splicing, and regional gene expression patterns in autism. *Nature.* 2016 Dec 15;540(7633):423-427. doi: 10.1038/nature20612. Epub 2016 Dec 5. Erratum in: *Nature.* 2018 Aug;560(7718):E30. doi: 10.1038/s41586-018-0295-8. PMID: 27919067; PMCID: PMC7102905.Voineagu, I., Wang, X., Johnston, P. *et al.* L'analyse transcriptomique du cerveau autiste révèle une pathologie moléculaire convergente. *Nature* **474** , 380–384 (2011). <https://doi.org/10.1038/nature10110>
348. Voineagu, I., Wang, X., Johnston, P. *et al.* L'analyse transcriptomique du cerveau autiste révèle une pathologie moléculaire convergente. *Nature* **474** , 380–384 (2011). <https://doi.org/10.1038/nature10110>

349. Miroshnikov, O. O. (2023). Prédiction du risque de développement de troubles du spectre autistique chez les enfants atteints d'encéphalopathies épileptiques. *Sučasna Pediatriâ. Ukraïna* ,8(136) , 42–47. <https://doi.org/10.15574/sp.2023.136.46>.
350. Willsey AJ, Sanders SJ, Li M, Dong S, Tebbenkamp AT, Muhle RA, Reilly SK, Lin L, Fertuzinhos S, Miller JA, Murtha MT, Bichsel C, Niu W, Cotney J, Ercan-Sencicek AG, Gockley J, Gupta AR, Han W, He X, Hoffman EJ, Klei L, Lei J, Liu W, Liu L, Lu C, Xu X, Zhu Y, Mane SM, Lein ES, Wei L, Noonan JP, Roeder K, Devlin B, Sestan N, State MW. Coexpression networks implicate human midfetal deep cortical projection neurons in the pathogenesis of autism. *Cell*. 2013 Nov 21;155(5):997-1007. doi: 10.1016/j.cell.2013.10.020. PMID: 24267886; PMCID: PMC3995413.
351. Hyde, KK, Novack, MN, LaHaye, N., Parlett-Pelleriti, C., Anden, R., Dixon, DR, et Linstead, E. (2019). Applications de l'apprentissage automatique supervisé dans la recherche sur les troubles du spectre autistique : une revue. *Revue Journal of Autism and Developmental Disorders*, 6 (2), 128-146. <https://doi.org/10.1007/s40489-019-00158-x>.
352. Sztainberg Y, Zoghbi HY. Lessons learned from studying syndromic autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*. 2016 Oct 26;19(11):1408-1417. doi: 10.1038/nn.4420. PMID: 27786181.
353. Wamsley, B., Bicks, L., Cheng, Y., Kawaguchi, R., & Geschwind, D. H. (2024). Cascades moléculaires et signatures spécifiques au type de cellule dans le TSA révélées par la génomique unicellulaire. *Science*, 384(6698). <https://doi.org/10.1126/science.adh2602>
354. Nau, J.-Y. (2009). Autisme : nouveaux apports de l'IRM. *Revue Médicale Suisse*, 5(11), 448-451. https://www.revmed.ch/view/561583/4481588/RMS_idPAS_D_ISBN_pu2009-09s_sa11_art11.pdf
355. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci*. 2008 Mar;31(3):137-45. doi: 10.1016/j.tins.2007.12.005. Epub 2008 Feb 6. PMID: 18258309. Karsenty, C., & Chaix, Y. (2013). III. Bases neurobiologiques de l'autisme. *Autisme et psychomotricité*, 35.
356. Ravizza, T., Onat, F., Brooks-Kayal, A., Depaulis, A., Galanopoulou, A., Mazarati, A., Numis, A., Sankar, R. et Friedman, A. (2017). Évaluation WONOEP : Biomarqueurs des comorbidités associées à l'épilepsie. *Épilepsie* , 58. <https://doi.org/10.1111/epi.13652> .
357. Li, D., Karnath, H., et Xu, X. (2017). Biomarqueurs candidats chez les enfants atteints de troubles du spectre autistique : revue des études IRM. *Neuroscience Bulletin* , 33, 219 - 237. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0118-1> .
358. Bosetti C, Ferrini L, Ferrari AR, Bartolini E, Calderoni S. Children with Autism Spectrum Disorder and Abnormalities of Clinical EEG: A Qualitative Review. *J Clin Med*. 2024 Jan 3;13(1):279. doi: 10.3390/jcm13010279. PMID: 38202286; PMCID: PMC10779511.
359. O'Reilly C, Lewis JD, Elsabbagh M. Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. *PLoS One*. 2017 May 3;12(5):e0175870. doi: 10.1371/journal.pone.0175870. PMID: 28467487; PMCID: PMC5414938.

360. Brouche, S., Cazalis, F., & Rigal, N. (2024). Revue systématique des méthodes d'évaluation du traitement sensoriel chez les enfants et adolescents autistes. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 72(7), 305-321. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2024.07.004>
361. Bargiacchi, A. (2012). Apport des techniques d'imagerie cérébrale récentes dans les troubles du spectre autistique. *Archives de Pédiatrie*, 19(10), 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2012.07.006>
362. He, Z., Chen, L., Xu, J., Lv, H., Zhou, R., Hu, J., Chen, Y., & Gao, Y. (2024). Transformateur clairsemé convolutionnel unifié pour le diagnostic des maladies, la surveillance, le développement de médicaments et la prédiction des effets thérapeutiques à partir de données brutes EEG. *Biology*, 13. <https://doi.org/10.3390/biology13040203>.
363. Savadkoohi, M., Oladunni, T., & Thompson, L. (2020). Une approche d'apprentissage automatique pour la prédiction des crises d'épilepsie à l'aide du signal d'électroencéphalogramme (EEG). *Biocybernétique et ingénierie biomédicale*, 40 3, 1328-1341. <https://doi.org/10.1016/j.bbe.2020.07.004>.
364. Krishnan, P., Erramchetty, S., & Balusa, B. (2024). Cadre avancé pour la détection de l'épilepsie grâce à l'analyse du signal EEG basée sur l'image. *Frontiers in Human Neuroscience*, 18. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2024.1336157>.
365. Jácome, M., Chacón, L., Cuesta, H., Rizo, C., Santiesteban, M., Hernandez, R., García, E., Fraguera, M., Verdecia, C., Hurtado, Y., Siniscalco, D., Gonçalves, C. et Robinson-Agramonte, M. (2016). Marqueurs inflammatoires périphériques contribuant aux comorbidités dans l'autisme. *Sciences du comportement*, 6. <https://doi.org/10.3390/bs6040029>.
366. Mazarati, A., Lewis, M., & Pittman, Q. (2017). Comorbidités neurocomportementales de l'épilepsie : rôle de l'inflammation. *Epilepsia*, 58. <https://doi.org/10.1111/epi.13786>
367. Parellada, M., Andreu-Bernabeu, Á., Burdeus, M., Cáceres, S., Urbiola, E., Carpenter, L., Kraguljac, N., McDonald, W., Nemeroff, C., Rodriguez, C., Widge, A., State, M., & Sanders, S. (2022). À la recherche de biomarqueurs pour guider les interventions dans les troubles du spectre autistique : une revue systématique. *The American journal of psychiatry*, 180 1, 23-40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.21100992>.
368. Tye, C., Runicles, A., Whitehouse, A., & Alvares, G. (2019). Caractérisation de l'interaction entre les troubles du spectre autistique et les affections médicales comorbides : une revue intégrative. *Frontiers in Psychiatry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00751>.
369. Simani, L., Sadeghi, M., Ryan, F., Dehghani, M., & Niknazar, S. (2020). Niveaux élevés de biomarqueurs cérébraux sanguins chez les patients souffrant de crises d'épilepsie : revue systématique et méta-analyse. *ACS chemical neuroscience*. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00492>.

370. Cano-Villagrasa, A., Porcar-Gozalbo, N., García, I., & López-Zamora, M. (2024). Case report: Assessment of linguistic, cognitive, and sensory profile competencies in a child with ASD and epilepsy. *Frontiers in Psychology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1307578>.
371. Dagar, A., & Falcone, T. (2020). Psychiatric Comorbidities in Pediatric Epilepsy. *Current Psychiatry Reports*, 22, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11920-020-01195-8>.
372. Chakraborty, S., Parayil, R., Mishra, S., Nongthomba, U., & Clement, J. (2022). Epilepsy Characteristics in Neurodevelopmental Disorders: Research from Patient Cohorts and Animal Models Focusing on Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 23. <https://doi.org/10.3390/ijms231810807>.
373. Rebik, A., Broshevitskaya, N., Kuzhuget, S., Aleksandrov, P., Abbasova, K., Zaichenko, M., & Midzyanovskaya, I. (2023). Audiogenic Seizures and Social Deficits: No Aggravation Found in Krushinsky–Molodkina Rats. *Biomedicines*, 11. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092566>.
374. Zhang, S., Wang, S., Liu, R., Dong, H., Zhang, X., & Tai, X. (2022). A bibliometric analysis of research trends of artificial intelligence in the treatment of autistic spectrum disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.967074>.
375. Byars, A. W., deGrauw, T. J., Johnson, C. S., Perkins, S. M., Fastenau, P. S., Dunn, D. W., & Austin, J. K. (2014). Language and social functioning in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 31, 167-171. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.11.007>
376. Skrypnyk, T. (2022). L'impact de l'épilepsie sur le développement global des enfants atteints de troubles du spectre autistique. *Ukrains'kyi Visnyk Psykhonevrolohii* . <https://doi.org/10.36927/2079-0325-v30-is2-2022-10>
377. Karunakaran, S., Menon, R., Nair, S., Santhakumar, S., Nair, M., & Sundaram, S. (2020). Profil clinique et génétique du phénotype du trouble du spectre autistique-épilepsie (TSA-E) : les deux faces d'une même pièce !. *Clinical EEG and Neuroscience* , 51, 390 - 398. <https://doi.org/10.1177/1550059420909673> .
378. Amiet, C., Gourfinkel- An, I., Laurent, C., Bodeau, N., Génin, B., Leguern, E., Tordjman, S., & Cohen, D. (2013). L'épilepsie dans les pedigrees d'autisme multiple définit-elle un sous-groupe différent en termes de caractéristiques cliniques et de risque génétique ?. *Molecular Autism* , 4, 47 - 47. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-47> .
379. Specchio, N., Pietrafusa, N., Trivisano, M., Moavero, R., De Palma, L., Ferretti, A., Vigeveno, F., & Curatolo, P. (2020). Autisme et épilepsie chez les patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville. *Frontiers in Neurology* , 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00639> .
380. Achkar, C., & Spence, S. (2015). Caractéristiques cliniques des enfants et des jeunes adultes atteints de troubles du spectre autistique et d'épilepsie concomitants. *Epilepsy & Behavior* , 47, 183-190. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.12.022> .

381. Canitano, R. (2007). L'épilepsie dans les troubles du spectre autistique. *European Child & Adolescent Psychiatry* ,16, 61-66. <https://doi.org/10.1007/s00787-006-0563-2>.
382. Ouss, L. (2013) . Troubles psychopathologiques de l'enfant épileptique : vers un modèle épigénétique ? *Contraste*, N° 38(2), 73-101. <https://doi.org/10.3917/cont.038.0073>.
383. Amiet, C., Gourfinkel-An, I., Bouzamondo, A., Tordjman, S., Baulac, M., Lechat, P., Mottron, L., & Cohen, D. (2008). Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: Evidence from a meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 64(7), 577-582. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.030>
384. Liu, X., Sun, X., Sun, C., Zou, M., Chen, Y., Huang, J., Wu, L., & Chen, W.-X. (2022). Prévalence de l'épilepsie dans les troubles du spectre autistique : revue systématique et méta-analyse. *Autisme* , 26 (1), 33-50. <https://doi.org/10.1177/13623613211045029>
385. Stafstrom CE, Benke TA. Autism and Epilepsy: Exploring the Relationship Using Experimental Models. *Epilepsy Curr*. 2015 Jul-Aug;15(4):206-10. doi: 10.5698/1535-7511-15.4.206. PMID: 26316869; PMCID: PMC4532234.
386. Chow, J., Jensen, M., Amini, H., Hormozdiari, F., Penn, O., Shifman, S., Girirajan, S., & Hormozdiari, F. (2019). Analyse des bases génétiques des phénotypes d'épilepsie comorbide dans les troubles du développement neurologique. *Genome Medicine* , 11. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0678-y> .Dravet, C. (2013) . Plus qu'une épilepsie, une maladie : le syndrome de Dravet. *Contraste*, N° 38(2), 177-193. <https://doi.org/10.3917/cont.038.0177>.
387. Specchio, N., Di Micco, V., Trivisano, M., Ferretti, A., & Curatolo, P. (2021). Le phénotype du trouble du spectre de l'épilepsie et de l'autisme à l'ère de la génétique moléculaire et de la thérapie de précision. *Epilepsia* , 63, 21 - 6. <https://doi.org/10.1111/epi.17115>.
388. Blackmon, K. (2015). Biomarqueurs IRM structurels de la pathogénèse partagée dans les troubles du spectre autistique et l'épilepsie. *Epilepsy & Behavior* , 47, 172-182. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.02.017> .
389. Hisle-Gorman, E., Susi, A., Stokes, T., Gorman, G., Erdie-Lalena, C., et Nylund, C. (2018). Facteurs de risque prénatals, périnatals et néonataux des troubles du spectre autistique. *Recherche pédiatrique* , 84, 190-198. <https://doi.org/10.1038/pr.2018.23> .
390. Khachadourian, V., Mahjani, B., Sandin, S., Kolevzon, A., Buxbaum, J., Reichenberg, A., & Janecka, M. (2022). Comorbidités dans les troubles du spectre autistique et leurs étiologies. *Translational Psychiatry* , 13. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02374-w> .
391. Thorsen, B., Bilenberg, N., Munk-Jørgensen, P., Svenningsen, F., Heegaard, N. et Michel, M. (2017). Adulte autiste – stress oxydatif, comorbidité et prédisposition. *Psychiatrie Européenne* , 41, S595 - S595. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.916> .

392. Parsons, A., Bucknor, E., Castroflorio, E., Soares, T., Oliver, P., & Rial, D. (2022). Les mécanismes interconnectés du stress oxydatif et de la neuroinflammation dans l'épilepsie. *Antioxydants* , 11. <https://doi.org/10.3390/antiox11010157> .
393. Frye, R. (2015). Troubles métaboliques et mitochondriaux associés à l'épilepsie chez les enfants atteints de troubles du spectre autistique. *Epilepsy & Behavior* , 47, 147-157. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.08.134> .
394. Kadriu, B., Zimmerman, A., Frye, R., Casanova, M., Fatemi, S., Folsom, T., Reutiman, T., Brown, G., Edelson, S., Slattery, J., & Adams, J. (2016). Mécanismes neuropathologiques des crises d'épilepsie dans les troubles du spectre autistique. *Frontiers in Neuroscience* , 10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00192> .
395. Tallarico, M., Leo, A., Russo, E., Citraro, R., Palma, E., & De Sarro, G. (2023). Sensibilité aux crises d'épilepsie à divers stimuli convulsifs dans le modèle murin BTBR des troubles du spectre autistique. *Frontiers in Pharmacology* , 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1155729> .
396. Bilbo, S., Block, C., Bolton, J., Hanamsagar, R., & Tran, P. (2018). Au-delà de l'infection - Activation immunitaire maternelle par des facteurs environnementaux, développement microglial et pertinence pour les troubles du spectre autistique. *Neurologie expérimentale* , 299, 241-251. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.07.002> .
397. Buenger, I., Makridis, K., Kreye, J., Nikolaus, M., Sedlin, E., Ullrich, T., Rasmussen, F., Milovanović, D., Hoffmann, C., Tromm, J., Hoeltje, M., Pruess, H. et Kaindl, A. (2023). Les autoanticorps maternels contre la synapsine sont associés à un retard du développement neurologique. *Frontières en immunologie* , 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1101087> .
398. Hisle-Gorman, E., Susi, A., Stokes, T., Gorman, G., Erdie-Lalena, C., et Nylund, C. (2018). Facteurs de risque prénatals, périnatals et néonataux des troubles du spectre autistique. *Recherche pédiatrique* , 84, 190-198. <https://doi.org/10.1038/pr.2018.23> .
399. Sun, Y., Vestergaard, M., Pedersen, C., Christensen, J., Basso, O., & Olsen, J. (2007). Âge gestationnel, poids à la naissance, croissance intra-utérine et risque d'épilepsie. *American journal of epidemiology* , 167 3, 262-70 . <https://doi.org/10.1093/AJE/KWM316> .
400. Marín-Padilla, M. (2020). Neuropathologie développementale des lésions cérébrales périnatales et pathogenèse de l'épilepsie.
401. Coppola, A., Cellini, E., Stamberger, H., Saarentaus, E., Cetica, V., Lal, D., Djémié, T., Bartnik-Głaska, M., Ceulemans, B., Cross, (2019). Implications diagnostiques de la variation du nombre de copies génétiques dans l'épilepsie plus. *Epilepsia* , 60, 689 - 706. <https://doi.org/10.1111/epi.14683> .

402. Capkova, Z., Capkova, P., Srovnal, J., Staffova, K., Bečvářova, V., Trková, M., Adamová, K., Šantavá, A., Curtisová, V., Hajdůch, M. et Procházka, M. (2019). Différences dans l'importance de la microcéphalie, de la dysmorphie et de l'épilepsie dans la détection des NVC pathogènes chez les patients DI et TSA. *PeerJ*, 7. <https://doi.org/10.7717/peerj.7979>.
403. Ahlqvist, V., Dardani, C., Madley-Dowd, P., Forbes, H., Rast, J., Zhong, C., Gardner, R., Dalman, C., Lyall, K., Newschaffer, C., Tomson, T., Lundberg, M., Berglind, D., Davies, N., Lee, B., Magnusson, C., & Rai, D. (2024). Comorbidités psychiatriques dans l'épilepsie : cooccurrence dans la population, corrélations génétiques et effets causaux. *Psychiatrie générale*, 37. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2023-101201>.
404. Specchio, N., Di Micco, V., Trivisano, M., Ferretti, A., & Curatolo, P. (2021). Le phénotype du trouble du spectre de l'épilepsie et de l'autisme à l'ère de la génétique moléculaire et de la thérapie de précision. *Epilepsia*, 63, 21 - 6. <https://doi.org/10.1111/epi.17115>.
405. Glahn DC, Knowles EE, McKay DR, Sprooten E, Raventós H, Blangero J, Gottesman II, Almasy L. Arguments for the sake of endophenotypes: examining common misconceptions about the use of endophenotypes in psychiatric genetics. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2014 Mar;165B(2):122-30. doi: 10.1002/ajmg.b.32221. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24464604; PMCID: PMC4078653.
406. Richard, A., Scheffer, I., & Wilson, S. (2017). Les caractéristiques du phénotype autistique plus large chez les personnes épileptiques soutiennent les mécanismes communs entre l'épilepsie et les troubles du spectre autistique. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 75, 203-233. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.036>
407. Bozzi, Y., Provenzano, G., & Casarosa, S. (2018). Neurobiological bases of autism–epilepsy comorbidity: a focus on excitation/inhibition imbalance. *European Journal of Neuroscience*, 47. <https://doi.org/10.1111/ejn.13595>.
408. Sierra-Arregui, T., Llorente, J., Minguez, P., Tønnesen, J., & Peñagarikano, O. (2020). Neurobiological Mechanisms of Autism Spectrum Disorder and Epilepsy, Insights from Animal Models. *Neuroscience*, 445, 69-82. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.02.043>.
409. Ishii, A., et Hirose, S. (2017). Nouveaux gènes responsables de la comorbidité épilepsie-autisme. *Journal of Pediatric Neurology*, 15, 105 - 114. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602822>.
410. Berry-Kravis, E., Filipink, R., Frye, R., Golla, S., Morris, S., Andrews, H., Choo, T., Kaufmann, W., & Schus, E. (2021). Crises d'épilepsie dans le syndrome de l'X fragile : associations et analyse longitudinale d'une vaste cohorte clinique. *Frontiers in Pediatrics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.736255>.
411. Karunakaran, S., Menon, R., Nair, S., Santhakumar, S., Nair, M., & Sundaram, S. (2020). Profil clinique et génétique du phénotype du trouble du spectre autistique-

- épilepsie (TSA-E) : les deux faces d'une même pièce !. *Clinical EEG and Neuroscience* , 51, 390 - 398. <https://doi.org/10.1177/1550059420909673> .
412. Kozel, B., Barak, B., Kim, C., Mervis, C., Osborne, L., Porter, M., & Pober, B. (2021). Syndrome de Williams. *Nature Reviews Disease Primers* , 7, 1-22. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00276-z> .
413. Motahari, Z., Moody, S., Maynard, T., & LaMantia, A. (2019). Au programme : gènes supprimés associés au syndrome de délétion DiGeorge/22q11.2 : sont-ils tous suspects ?. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* , 11. <https://doi.org/10.1186/s11689-019-9267-z> .
414. Dragich, J., Houwink-Manville, I., & Schanen, C. (2000). Syndrome de Rett : un résultat surprenant de la mutation du gène MECP2. *Génétique moléculaire humaine* , 9 16, 2365-75 . <https://doi.org/10.1093/HMG/9.16.2365> .
415. Yamakawa, K. (2016). Mutations des gènes SCN1A et SCN2A des canaux sodiques voltage-dépendants dans l'épilepsie, la déficience intellectuelle et l'autisme., 233-251. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800109-7.00015-7> .
416. Long, S., Zhou, H., Li, S., Wang, T., , Y., Li, C., Zhou, Y., Zhou, S., Wu, B., & Wang, Y. (2019). Les caractéristiques cliniques et génétiques de l'épilepsie et du trouble du spectre autistique concomitants chez les enfants chinois. *Frontiers in Neurology* , 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00505> .
417. Ibenbrahim, Y., Bouzroud, W., Berrada, S., Maarouf, F., Tazzite, A., & Dehbi, H. (2022). Fragile X Syndrome: role of the FMR1 gene in neurodevelopmental disorders. (*IJRE*) *International Journal of Research and Ethics (ISSN 2665-7481)*. <https://doi.org/10.51766/ijre.v5i1.158>.
418. Vasić, V., Jones, M., Haslinger, D., Knaus, L., Schmeisser, M., Novarino, G., & Chiocchetti, A. (2021). Traduction du rôle des signalopathies associées à mTOR et RAS dans les troubles du spectre autistique : modèles, mécanismes et traitement. *Genes* , 12. <https://doi.org/10.3390/genes12111746> .
419. Gautam, V., Rawat, K., Sandhu, A., Kumari, P., Singh, N., & Saha, L. (2021). Un aperçu de la diaphonie entre plusieurs voies de signalisation contribuant à l'épileptogénèse. *Revue européenne de pharmacologie* , 174469 . <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174469> .
420. Wright, J. (2019, 21 octobre). *The link between epilepsy and autism, explained*. The Transmitter. <https://www.thetransmitter.org/spectrum/the-link-between-epilepsy-and-autism-explained/>
421. Peng J, Zhou Y, Wang K. Multiplex gene and phenotype network to characterize shared genetic pathways of epilepsy and autism. *Sci Rep*. 2021 Jan 13;11(1):952. doi: 10.1038/s41598-020-78654-y. PMID: 33441621; PMCID: PMC7806931.

422. Buch, A.M., Vértés, P.E., Seidlitz, J. *et al.* Molecular and network-level mechanisms explaining individual differences in autism spectrum disorder. *Nat Neurosci* **26**, 650–663 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01259-x>
423. Fassio, A., Patry, L., Congia, S., Onofri, F., Piton, A., Gauthier, J., Pozzi, D., Messa, M., Defranchi, E., Fadda, M., Corradi, A., Baldelli, P., Lapointe, L., St-Onge, J., Meloche, C., Mottron, L., Valtorta, F., Nguyen, D., Rouleau, G., Benfenati, F. et Cossette, P. (2011). Les mutations de perte de fonction SYN1 dans l'autisme et l'épilepsie partielle provoquent une altération de la fonction synaptique. *Génétique moléculaire humaine* , 20 12, 2297-307. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr122> .
424. Peñagarikano, O., Abrahams, B., Herman, E., Winden, K., Gdalyahu, A., Dong, H., Sonnenblick, L., Gruver, R., Almajano, J., Bragin, A., Golshani, P., Trachtenberg, J., Peles, E. et Geschwind, D. (2011). L'absence de CNTNAP2 entraîne l'épilepsie, des anomalies de migration neuronale et des déficits fondamentaux liés à l'autisme. *Cellule* , 147, 235-246. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.040> .
425. Smith, R., Jann, K., Dapretto, M., et Wang, D. (2018). Déséquilibre de la connectivité fonctionnelle et de l'entropie temporelle dans les réseaux à l'état de repos dans les troubles du spectre autistique : une approche d'apprentissage automatique. *Frontiers in Neuroscience* , 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00869> .
426. O'Reilly, C., Lewis, J., et Elsabbagh, M. (2017). La connectivité cérébrale fonctionnelle est-elle atypique dans l'autisme ? Une revue systématique des études EEG et MEG. *PLoS ONE* , 12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175870> .
427. Milovanović, M., et Grujicic, R. (2021). Électroencéphalographie dans l'évaluation des troubles du spectre autistique : une revue. *Frontiers in Psychiatry* , 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.686021> .
428. Bosetti, C., Ferrini, L., Ferrari, A., Bartolini, E., & Calderoni, S. (2024). Enfants atteints de troubles du spectre autistique et anomalies de l'EEG clinique : une revue qualitative. *Journal of Clinical Medicine* , 13. <https://doi.org/10.3390/jcm13010279> .
429. Milovanović, M., Radivojevic, V., Radosavljev-Kircanski, J., Grujicic, R., Tošković, O., Aleksić-Hil, O. et Pejović-Milovancević, M. (2019). Épilepsie et activité épileptiforme intercritique chez les patients atteints de troubles du spectre autistique. *Épilepsie et comportement* , 92, 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.011> . Bosl, W., Tager-Flusberg, H., et Nelson, C. (2018). Analyse EEG pour la détection précoce des troubles du spectre autistique : une approche basée sur les données. *Scientific Reports* , 8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24318-x> .
430. Lefebvre, A., Delorme, R., Delanöe, C., Amsellem, F., Beggiato, A., Germanaud, D., Bourgeron, T., Toro, R., & Dumas, G. (2018). Les ondes alpha comme neuromarqueur des troubles du spectre autistique : le défi de la reproductibilité et de l'hétérogénéité. *Frontiers in Neuroscience* , 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00662> .

431. Ribeiro, L., & Da Silva Filho, M. (2023). Revue systématique sur l'analyse EEG pour diagnostiquer et traiter l'autisme en évaluant la connectivité fonctionnelle et la puissance spectrale. *Maladies neuropsychiatriques et traitement*, 19, 415 - 424. <https://doi.org/10.2147/NDT.S394363>.
432. Grossi, E., Buscema, M., Della Torre, F., & Swatzyna, R. (2019). Le modèle « MS-ROM/IFAST », une nouvelle technique d'analyse EEG non linéaire parallèle, distingue les sujets atteints de TSA des enfants atteints d'autres troubles neuropsychiatriques avec un degré élevé de précision. *EEG clinique et neurosciences*, 50, 319 - 331. <https://doi.org/10.1177/1550059419861007>.
433. Wadhera, T. (2021). Topologie du réseau cérébral démêlant l'épilepsie et l'association TSA : modèle de diagnostic automatisé basé sur l'EEG. *Expert Syst. Appl.*, 186, 115762. <https://doi.org/10.1016/J.ESWA.2021.115762>.
434. Grossi, E., Buscema, M., Della Torre, F., & Swatzyna, R. (2019). Le modèle « MS-ROM/IFAST », une nouvelle technique d'analyse EEG non linéaire parallèle, distingue les sujets atteints de TSA des enfants atteints d'autres troubles neuropsychiatriques avec un degré élevé de précision. *EEG clinique et neurosciences*, 50, 319 - 331. <https://doi.org/10.1177/1550059419861007>.
435. Balathay, D., Narasimhan, U., Belo, D., & Anandan, K. (2023). Évaluation quantitative du profil cognitif et de l'asymétrie cérébrale dans la caractérisation du spectre autistique chez les enfants : une étude EEG basée sur les tâches. *Actes de l'Institution of Mechanical Engineers, partie H : Journal of Engineering in Medicine*, 237, 653 - 665. <https://doi.org/10.1177/09544119231170683>.
436. Kamita, M., Silva, L., & Matas, C. (2021). Potentiels évoqués auditifs corticaux dans les troubles du spectre autistique : une revue systématique. *CoDAS*, 33 2, e20190207. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20202019207>.
437. Kovarski, K., Malvy, J., Khanna, R., Arsène, S., Batty, M., & Latinus, M. (2019). Amplitude réduite des potentiels évoqués visuels dans les troubles du spectre autistique, un effet de variabilité ?. *Translational Psychiatry*, 9. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0672-6>.
438. Liang, C., Zeng, W., Zou, C., Li, B., Zhong, S., & Chen, J. (2023). Négativité atypique de l'inadéquation pendant le sommeil chez les jeunes enfants atteints de troubles du spectre autistique. *Physiologie*. <https://doi.org/10.1152/physiol.2023.38.s1.5732036>.
439. Sayorwan, W., Phianchana, N., Permpoonputtana, K., & Siripornpanich, V. (2018). A Study of the Correlation between VEP and Clinical Severity in Children with Autism Spectrum Disorder. *Autism Research and Treatment*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5093016>.
440. Hussein, Y., Tripathi, U., Choudhary, A., Nayak, R., Peles, D., Rosh, I., Djamus, J., Spiegel, R., Garin-Shkolnik, T., & Stern, S. (2023). Early maturation and hyperexcitability is a shared phenotype of cortical neurons derived from different ASD-

- associated mutations. *Translational Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.1101/2022.11.02.514882>.
441. Soto-Icaza, P., Soto-Fernández, P., Kausel, L., Márquez-Rodríguez, V., Carvajal-Paredes, P., Martínez-Molina, M., Figueroa-Vargas, A., & Billeke, P. (2024). Oscillatory activity underlying cognitive performance in children and adolescents with autism: a systematic review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 18. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2024.1320761>.
442. Zhu, G., Li, Y., Wan, L., Sun, C., Liu, X., Zhang, J., Liang, Y., Liu, G., Yan, H., Li, R., & Yang, G. (2023). Divergent electroencephalogram resting-state functional network alterations in subgroups of autism spectrum disorder: a symptom-based clustering analysis.. *Cerebral cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhad413>.
443. Bektaş, G., Tekin, U., Yıldız, E., Aydın, N., Çalışkan, M., & Özmen, M. (2019). Autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder-related symptoms in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: A prospective case-control study. *Epilepsy & Behavior*, 95, 61-64. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.044>.
444. Swatzyna, R., Boutros, N., Genovese, A., MacInerney, E., Roark, A., & Kozlowski, G. (2018). Électroencéphalogramme (EEG) pour les enfants atteints de troubles du spectre autistique : considérations probantes pour un dépistage systématique. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 28, 615-624. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1225-x>.
445. Nicotera, A., Hagerman, R., Catania, M., Buono, S., Di Nuovo, S., Liprino, E., Stracuzzi, E., Giusto, S., Di Vita, G. et Musumeci, S. (2019). Anomalies EEG en tant que biomarqueur neurophysiologique de gravité dans les troubles du spectre autistique : une étude de cohorte pilote. *Journal de l'autisme et des troubles du développement*, 49, 2337 - 2347. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-03908-2>.
446. Alaimo, H., Geller, E., Mahalingam, R., Rodriguez, A., Goldberg, R., Bojko, A., Nadkarni, M., Joshi, P., & Devinsky, O. (2020). EEG ictal chez les patients atteints de troubles du spectre autistique et d'épilepsie. *Epilepsy Research*, 168. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106482>.
447. Paveenakiattikhun, S., Likhitweerawong, N., & Sanguansermisri, C. (2024). Résultats de l'EEG, gravité clinique et qualité de vie chez les patients non épileptiques atteints de troubles du spectre autistique. *Neuropsychologie de l'enfant : un journal sur le développement normal et anormal de l'enfance et de l'adolescence*, 1-11. <https://doi.org/10.1080/09297049.2024.2360651>.
448. Oliveira, B., Mitjans, M., Nitsche, M., Kuo, M. et Ehrenreich, H. (2018). Dyséquilibre excitation-inhibition comme prédicteur de phénotypes autistiques. *Journal of psychiatric search*, 104, 96-99. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.06.004>.
449. Skrypnyk, T. (2022). Phénotypes cliniques des troubles du spectre autistique et comorbidité de l'épilepsie. *European Psychiatry*, 65, S230 - S231. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.597>.

450. Skrypnyk, T. (2022). L'impact de l'épilepsie sur le développement global des enfants atteints de troubles du spectre autistique. *Ukrains'kyi Visnyk Psykhonevrolohii* . <https://doi.org/10.36927/2079-0325-v30-is2-2022-10> .
451. Fan, X., Chen, Y., Li, W., Xia, H., Liu, B., Guo, H., Yang, Y., Xu, C., Xie, S., & Xu, X. (2020). Le polymorphisme génétique d'ADORA2A est associé au risque d'épilepsie et à la prédisposition à la comorbidité neurologique chez les enfants chinois du Sud. *Frontiers in Neuroscience* , 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.590605> .
452. K, L., S, H., & C, P. (2024). Article de synthèse sur la détection et l'analyse de l'épilepsie et des troubles du spectre autistique à l'aide de l'apprentissage automatique. *Revue internationale de recherche avancée en science, communication et technologie* . <https://doi.org/10.48175/ijarsct-15350> .
453. Gurau, O., Bosl, W., et Newton, C. (2017). Quelle est l'utilité de l'électroencéphalographie dans le diagnostic des troubles du spectre autistique et la délimitation des sous-types : une revue systématique. *Frontiers in Psychiatry* , 8. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00121> .
454. Sierra-Arregui, T., Llorente, J., Minguez, P., Tønnesen, J., & Peñagarikano, O. (2020). Mécanismes neurobiologiques des troubles du spectre autistique et de l'épilepsie, aperçus des modèles animaux. *Neuroscience* , 445, 69-82. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.02.043> .
455. Fassio, A., Patry, L., Congia, S., Onofri, F., Piton, A., Gauthier, J., Pozzi, D., Messa, M., Defranchi, E., Fadda, M., Corradi, A., Baldelli, P., Lapointe, L., St-Onge, J., Meloche, C., Mottron, L., Valtorta, F., Nguyen, D., Rouleau, G., Benfenati, F. et Cossette, P. (2011). Les mutations de perte de fonction SYN1 dans l'autisme et l'épilepsie partielle provoquent une altération de la fonction synaptique. *Génétique moléculaire humaine* , 20 12, 2297-307. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr122> .
456. Corradi, A., Fadda, M., Piton, A., Patry, L., Marte, A., Rossi, P., Cadieux-Dion, M., Gauthier, J., Lapointe, L., Mottron, L., Valtorta, F., Rouleau, G., Fassio, A., Benfenati, F. et Cossette, P. (2013). SYN2 est un gène prédisposant à l'autisme : des mutations de perte de fonction modifient le cycle des vésicules synaptiques et la croissance des axones. *Génétique moléculaire humaine* , 23, 90 - 103. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt401> .
457. Singh, S., & Singh, T. (2021). Perspectives émergentes sur le dysfonctionnement mitochondrial et l'inflammation dans l'épileptogenèse. *Inflammation Research* , 70, 1027 - 1042. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01511-9> .
458. Castora, F. (2019). Fonction mitochondriale et anomalies impliquées dans la pathogénèse des TSA. *Progrès en neuropsychopharmacologie et psychiatrie biologique* , 92, 83-108. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.12.015> .

459. Suleymanova, E. (2021). Comorbidités comportementales de l'épilepsie et de la neuroinflammation : preuves issues d'études expérimentales et cliniques. *Epilepsy & Behavior* , 117. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107869> .
460. Velíšková, J., Silverman, J., Benson, M., & Lenck-Santini, P. (2018). Traits autistiques dans les modèles d'épilepsie : pourquoi, quand et comment ? . *Epilepsy Research* , 144, 62-70. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.05.009> .
461. Xu, Y., Wang, Y., He, B., Yao, Y., Cai, Q., & Wu, L. (2022). Identification des signatures génétiques partagées entre les troubles du spectre autistique et l'épilepsie via l'analyse bioinformatique. *Méthodes computationnelles et mathématiques en médecine* , 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/9883537> .
462. Han VX, Patel S, Jones HF, Dale RC. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Neurol*. 2021 Sep;17(9):564-579. doi: 10.1038/s41582-021-00530-8. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34341569.
463. Washington J 3rd, Kumar U, Medel-Matus JS, Shin D, Sankar R, Mazarati A. Cytokine-dependent bidirectional connection between impaired social behavior and susceptibility to seizures associated with maternal immune activation in mice. *Epilepsy Behav*. 2015 Sep;50:40-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.05.040. Epub 2015 Jun 21. PMID: 26103532; PMCID: PMC4562803.
464. Sgritta M, Dooling SW, Buffington SA, Momin EN, Francis MB, Britton RA, Costa-Mattioli M. Mechanisms Underlying Microbial-Mediated Changes in Social Behavior in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder. *Neuron*. 2019 Jan 16;101(2):246-259.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2018.11.018. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30522820; PMCID: PMC6645363.
465. Fiorentino M, Sapone A, Senger S, Camhi SS, Kadzielski SM, Buie TM, Kelly DL, Cascella N, Fasano A. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol Autism*. 2016 Nov 29;7:49. doi: 10.1186/s13229-016-0110-z. PMID: 27957319; PMCID: PMC5129651.
466. Marchi N, Granata T, Ghosh C, Janigro D. Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: pathophysiologic role and therapeutic approaches. *Epilepsia*. 2012 Nov;53(11):1877-86. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03637.x. Epub 2012 Aug 20. PMID: 22905812; PMCID: PMC4842020.
467. Stoner R, Chow ML, Boyle MP, Sunkin SM, Mouton PR, Roy S, Wynshaw-Boris A, Colamarino SA, Lein ES, Courchesne E. Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med*. 2014 Mar 27;370(13):1209-1219. doi: 10.1056/NEJMoa1307491. PMID: 24670167; PMCID: PMC4499461.
468. Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Sep;16(9):551-63. doi: 10.1038/nrn3992. PMID: 26289574.

469. Kalsner, L., Twachtman-Bassett, J., Jackson, H., & Derynioski, L. (2018). Caractéristiques cognitives, linguistiques et comportementales des enfants atteints de troubles du spectre autistique comorbides et d'épilepsie (P2.297). *Neurologie* . https://doi.org/10.1212/wnl.90.15_supplement.p2.297 .
470. Long, S., Zhou, H., Li, S., Wang, T., , Y., Li, C., Zhou, Y., Zhou, S., Wu, B., & Wang, Y. (2019). Les caractéristiques cliniques et génétiques de l'épilepsie et du trouble du spectre autistique concomitants chez les enfants chinois. *Frontiers in Neurology* , 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00505> .
471. Çelik, H., Açikel, S., Ozdemir, M., Aksoy, E., Oztoprak, U., Ceylan, N., & Yuksel, D. (2021). Évaluation des caractéristiques cliniques des enfants atteints de troubles du spectre autistique et d'épilepsie et de la perception de leurs parents sur la qualité de vie. *Epilepsy Research* , 172. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106599> .
472. Achkar, C., & Spence, S. (2015). Caractéristiques cliniques des enfants et des jeunes adultes atteints de troubles du spectre autistique et d'épilepsie concomitants. *Epilepsy & Behavior* , 47, 183-190. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.12.022> .
473. Capal, J., Macklin, E., Lu, F., & Barnes, G. (2020). Facteurs associés à l'apparition des crises chez les enfants atteints de troubles du spectre autistique. *Pédiatrie* , 145, S117 - S125. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1895O> .
474. DeGiorgio, C., Markovic, D., Mazumder, R., & Moseley, B. (2017). Classement des principaux facteurs de risque de mort subite et inattendue chez les personnes épileptiques. *Frontiers in Neurology* , 8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00473> .
475. Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, Breen MS, De Rubeis S, An JY, Peng M, Collins R, Grove J, Klei L, Stevens C, Reichert J, Mulhern MS, Artomov M, Gerges S, Sheppard B, Xu X, Bhaduri A, Norman U, Brand H, Schwartz G, Nguyen R, Guerrero EE, Dias C; Autism Sequencing Consortium; iPSYCH-Broad Consortium; Betancur C, Cook EH, Gallagher L, Gill M, Sutcliffe JS, Thurm A, Zwick ME, Børglum AD, State MW, Cicek AE, Talkowski ME, Cutler DJ, Devlin B, Sanders SJ, Roeder K, Daly MJ, Buxbaum JD. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*. 2020 Feb 6;180(3):568-584.e23. doi: 10.1016/j.cell.2019.12.036. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31981491; PMCID: PMC7250485.
476. Pacheva, I., Ivanov, I., Yordanova, R., Gaberova, K., Galabova, F., Panova, M., Petkova, A., Timova, E. et Sotkova, I. (2019). Épilepsie chez les enfants atteints de troubles du spectre autistique. *Enfants* , 6. <https://doi.org/10.3390/children6020015> .
477. Alturki, F., Aljalal, M., Abdurraqueeb, A., Alsharabi, K., et Al-Shamma'a, A. (2021). Technique de modèle spatial commun avec signaux EEG pour le diagnostic des troubles de l'autisme et de l'épilepsie. *IEEE Access* , 9, 24334-24349. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2021.3056619> .

478. Li, D., Karnath, H., et Xu, X. (2017). Biomarqueurs candidats chez les enfants atteints de troubles du spectre autistique : revue des études IRM. *Neuroscience Bulletin* , 33, 219 - 237. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0118-1> .
479. Peltola, J., Surges, R., Voges, B., & Von Oertzen, T. (2023). Avis d'expert sur le diagnostic et la prise en charge des comorbidités associées à l'épilepsie. *Epilepsia Open* , 9, 15 - 32. <https://doi.org/10.1002/epi4.12851> .
480. Boothe, A., & Zuna, N. (2019). Épilepsie chez les enfants atteints de TSA : aperçu des procédures d'évaluation, des caractéristiques de l'enfant et des options de traitement. *Revue internationale du handicap, du développement et de l'éducation* , 66, 1 - 18. <https://doi.org/10.1080/1034912X.2018.1437893> .
481. Swatzyna, R., Boutros, N., Genovese, A., MacInerney, E., Roark, A., & Kozlowski, G. (2018). Électroencéphalogramme (EEG) pour les enfants atteints de troubles du spectre autistique : considérations probantes pour un dépistage systématique. *European Child & Adolescent Psychiatry* , 28, 615-624. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1225-x> .
482. Fisher, B., Dezort, C., Nordli, D., & Berg, A. (2012). Dépistage systématique du développement et de l'autisme dans un contexte de soins pour l'épilepsie. *Epilepsy & Behavior* , 24, 488-492. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.06.006> .
483. Wadhera, T. (2021). Topologie du réseau cérébral démêlant l'épilepsie et l'association TSA : modèle de diagnostic automatisé basé sur l'EEG. *Expert Syst. Appl.* , 186, 115762. <https://doi.org/10.1016/J.ESWA.2021.115762> .
484. Wadhera, T. (2021). Topologie du réseau cérébral démêlant l'épilepsie et l'association TSA : modèle de diagnostic automatisé basé sur l'EEG. *Expert Syst. Appl.* , 186, 115762. <https://doi.org/10.1016/J.ESWA.2021.115762> .
485. Ravizza, T., Onat, F., Brooks-Kayal, A., Depaulis, A., Galanopoulou, A., Mazarati, A., Numis, A., Sankar, R. et Friedman, A. (2017). Évaluation WONOEP : Biomarqueurs des comorbidités associées à l'épilepsie. *Épilepsie* , 58. <https://doi.org/10.1111/epi.13652> .
486. Canitano, R., Palumbi, R., & Scandurra, V. (2022). Autisme avec épilepsie : une mise à jour en neuropsychopharmacologie. *Genes* , 13. <https://doi.org/10.3390/genes13101821> .
487. Gundogdu, B., Gaitanis, J., Adams, J., Rossignol, D., & Frye, R. (2023). Changements liés à l'âge dans les caractéristiques de l'épilepsie et la réponse au traitement antiépileptique dans les troubles du spectre autistique. *Journal of Personalized Medicine* , 13. <https://doi.org/10.3390/jpm13071167> .
488. Martin, K., Jackson, C., Levy, R., & Cooper, P. (2016). Régime cétogène et autres traitements diététiques pour l'épilepsie. *La base de données Cochrane des revues systématiques* , 2, CD001903 . <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub3> .
489. Peltola, J., Surges, R., Voges, B., & Von Oertzen, T. (2023). Avis d'expert sur le diagnostic et la prise en charge des comorbidités associées à l'épilepsie. *Epilepsia Open* , 9, 15 - 32. <https://doi.org/10.1002/epi4.12851> .

490. Zangiabadi, N., Ladino, L., Sina, F., Orozco-Hernandez, J., Carter, A., & Téllez-Zenteno, J. (2019). Stimulation cérébrale profonde et épilepsie pharmaco-résistante : une revue de la littérature. *Frontiers in Neurology* , 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00601> .
491. Pejčić, A., Janković, S., Đešević, M., Gojak, R., Lukić, S., Marković, N. et Milosavljević, M. (2021). Thérapeutiques nouvelles et émergentes pour les épilepsies génétiques. *Revue d'experts en neurothérapie* , 21, 1283 - 1301. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1992275> .
492. Pejčić, A., Janković, S., Đešević, M., Gojak, R., Lukić, S., Marković, N. et Milosavljević, M. (2021). Thérapeutiques nouvelles et émergentes pour les épilepsies génétiques. *Revue d'experts en neurothérapie* , 21, 1283 - 1301. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1992275> .
493. Eissa, N., Azimullah, S., Jayaprakash, P., Jayaraj, R., Reiner, D., Ojha, S., Beiram, R., Stark, H., Łażewska, D., Kieć- Kononowicz, K., & Sadek, B. (2019). L'antagoniste à double activité du récepteur de l'histamine H3 et l'inhibiteur de l'acétylcholine estérase E100 améliorent le comportement répétitif stéréotypé et la neuroinflammation dans l'autisme induit par le valproate de sodium chez la souris. *Interactions chimico-biologiques* , 108775 . <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.108775> .
494. Schiavi, S., Iezzi, D., Manduca, A., Leone, S., Melancia, F., Carbone, C., Petrella, M., Mannaioni, G., Masi, A., & Trezza, V. (2019). Changements comportementaux, neurochimiques et électrophysiologiques liés à la récompense dans un modèle d'autisme chez le rat basé sur une exposition prénatale à l'acide valproïque. *Frontiers in Cellular Neuroscience* , 13. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00479> .
495. Hong, K., Choi, J., Shin, M., Hwang, Y., & Ahn, Y. (1991). Evaluation des effets thérapeutiques de la carbamazépine chez les enfants autistes., 2, 87-96.
496. Riva, A., Golda, A., Balagura, G., Amadori, E., Vari, M., Piccolo, G., Iacomino, M., Lattanzi, S., Salpietro, V., Minetti, C. et Striano, P. (2021). Nouvelles tendances et stratégies thérapeutiques les plus prometteuses pour le traitement de l'épilepsie. *Frontières en neurologie* , 12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.753753> .
497. Liguori, C., Izzi, F., Manfredi, N., Mercuri, N., & Placidi, F. (2018). La lacosamide peut améliorer la cognition chez les patients atteints d'épilepsie focale : EpiTrack pour comparer les effets secondaires cognitifs de la lacosamide et de la carbamazépine. *Epilepsy & Behavior Case Reports* , 10, 35 - 37. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2018.02.004> .
498. Faulkner, M. (2017). Spotlight on perampanel in the management of seizures: design, development and an update on place in therapy. *Drug Design, Development and Therapy*, 11, 2921 - 2930. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S122404>.

499. Li, K., Hsu, C., & Yang, Y. (2023). A review of cognitive and behavioral outcomes of Brivaracetam. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 39, 104 - 114. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12648>.
500. Boleti, A., Frihling, B., Silva, P., Cardoso, P., De Moraes, L., Rodrigues, T., Biembengute, M., Koolen, H., & Migliolo, L. (2020). Biochemical aspects and therapeutic mechanisms of cannabidiol in epilepsy. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 132, 1214-1228. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.09.027>.
501. Zhang, L., Li, W., & Wang, C. (2020). Efficacy and safety of fenfluramine in patients with Dravet syndrome: A meta- analysis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 143. <https://doi.org/10.1111/ane.13387>.
502. Jan, M. (2020). Aripiprazole-induced seizures in children with autism spectrum disorder and epilepsy. , 3, 008-010. <https://doi.org/10.29328/journal.japch.1001009>.
503. Lewine JD, Andrews R, Chez M, Patil AA, Devinsky O, Smith M, Kanner A, Davis JT, Funke M, Jones G, Chong B, Provencal S, Weisend M, Lee RR, Orrison WW Jr. Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 1999 Sep;104(3 Pt 1):405-18. doi: 10.1542/peds.104.3.405. PMID: 10469763.
504. Kakuszi, B., Szuromi, B., Tóth, M., Bitter, I., & Czobor, P. (2023). Resting-state gamma oscillations in adult Autism spectrum disorder: A High-Density EEG study. *European Psychiatry*, 66, S611 - S612. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.1275>.
505. Lajiness-O'Neill, R., Brennan, J., Moran, J., Richard, A., Flores, A., Swick, C., Goodcase, R., Andersen, T., McFarlane, K., Rusiniak, K., Kovelman, I., Wagley, N., Ugolini, M., Albright, J., & Bowyer, S. (2018). Patterns of altered neural synchrony in the default mode network in autism spectrum disorder revealed with magnetoencephalography (MEG): Relationship to clinical symptomatology. *Autism Research*, 11. <https://doi.org/10.1002/aur.1908>.
506. Subramanian, D., Pralong, E., Daniel, R., Chacko, A., Stoop, R., & Babu, K. (2018). Gamma oscillatory activity in vitro: a model system to assess pathophysiological mechanisms of comorbidity between autism and epilepsy. *Translational Psychiatry*, 8. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0065-7>.
507. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, Donaldson A, Varley J. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics*. 2010 Jan;125(1):e17-23. doi: 10.1542/peds.2009-0958. Epub 2009 Nov 30. PMID: 19948568; PMCID: PMC4951085.
508. You, D., Huang, Y., Wang, X., Li, W., & Li, F. (2024). Long-term low-dose lamotrigine for paroxysmal kinesigenic dyskinesia: a two-year investigation of cognitive function in children. *Frontiers in Psychiatry*, 15. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1368289>. Liparoti, G., Burchiani, B., Mencaroni, E., Tripodi, D., Di Cara, G., & Verrotti, A. (2022). Individualizing doses of antiepileptic

- drugs. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 18, 219 - 233. <https://doi.org/10.1080/17425255.2022.2075342>.
509. Guery, D., & Rheims, S. (2021). Clinical Management of Drug Resistant Epilepsy: A Review on Current Strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 17, 2229 - 2242. <https://doi.org/10.2147/NDT.S256699>. Тибекина, Л. М., Alsahli, O. M. F., & Flud, V. V. (2024). Drug-resistant epilepsy: Current concepts, pathogenesis, risk factors, outcomes of surgical treatment. *Acta Biomedica Scientifica*, 9(3), 153–163. <https://doi.org/10.29413/abs.2024-9.3.15>
510. Wang, H. (2023). Drug resistance in epilepsy. *Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(23\)00151-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(23)00151-5)
511. Mishra, P., Singh, S. C., & Ramadass, B. (2024). *Drug resistant epilepsy and ketogenic diet: A narrative review of mechanisms of action*. 22. <https://doi.org/10.1016/j.wnsx.2024.100328>
512. Almanbekova, A. (2022). A Review of Clinical Management of Drug Resistant Epilepsy. *International Journal of Health Sciences and Research*, 12(6), 89–92. <https://doi.org/10.52403/ijhsr.20220611>.
513. Beenstock, M., Pinto, O., & Rimmerman, A. (2020). Transition Into Adulthood With Autism Spectrum Disorders: A Longitudinal Population Cohort Study of Socioeconomic Outcomes. *Journal of Disability Policy Studies*, 32, 159 - 170. <https://doi.org/10.1177/1044207320943590>.
514. Reilly, C., & Ballantine, R. (2011). Epilepsy in school-aged children: more than just seizures?. *Support for Learning*, 26, 144-151. <https://doi.org/10.1111/J.1467-9604.2011.01501.X>.
515. Watkins, L., Ledbetter-Cho, K., O'Reilly, M., Barnard- Brak, L., & Garcia-Grau, P. (2019). Interventions for Students With Autism in Inclusive Settings: A Best-Evidence Synthesis and Meta-Analysis. *Psychological Bulletin*, 145, 490–507. <https://doi.org/10.1037/bul0000190>.
516. Wirrell, E., Riney, K., Specchio, N., & Zuberi, S. (2023). How have the recent updated epilepsy classifications impacted on diagnosis and treatment?. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 23, 969 - 980. <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2254937>.
517. Cano-Villagrasa, A., Porcar-Gozalbo, N., García, I., & López-Zamora, M. (2024). Case report: Assessment of linguistic, cognitive, and sensory profile competencies in a child with ASD and epilepsy. *Frontiers in Psychology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1307578>.
518. Al-Issa, I. (1990). Culture and Mental Illness in Algeria. *International Journal of Social Psychiatry*, 36, 230 - 240. <https://doi.org/10.1177/002076409003600309>.
519. Adesoji, O., Schulz, H., May, P., Krause, R., Lerche, H., & Nothnagel, M. (2022). Benchmarking of univariate pleiotropy detection methods applied to epilepsy. *Human Mutation*, 43, 1314 - 1332. <https://doi.org/10.1002/humu.24417>.
520. World Health Organization. (2019). *International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision)*. <https://icd.who.int/>
521. American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
522. (2015). Zwaigenbaum L, Bauman ML, Stone WL, Yirmiya N, Estes A, Hansen RL, McPartland JC, Natowicz MR, Choueiri R, Fein D, Kasari C, Pierce K, Buie T, Carter

- A, Davis PA, Granpeesheh D, Mailloux Z, Newschaffer C, Robins D, Roley SS, Wagner S, Wetherby A. Early Identification of Autism Spectrum Disorder: Recommendations for Practice and Research. *Pediatrics*. 2015 Oct;136 Suppl 1(Suppl 1):S10-40. doi: 10.1542/peds.2014-3667C. PMID: 26430168; PMCID: PMC992389
523. Les cotisations en Algérie – Cleiss. <https://www.cleiss.fr › docs › cotisations ›>
524. Tibshirani, R. (1996). Régression, rétrécissement et sélection par le lasso. *Journal de la Royal Statistical Society: Série B (Statistique Méthodologique)*, 58(1), 267-288. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1996.tb02080.x>Sparaw
525. Seridi, M. et Belaadi, B. (2022). Inventaire de la situation des troubles mentaux et de leur prise en charge en Algérie. *Eastern Mediterranean Health Journal = La revue de sante de la Méditerranée orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit* , 28 7, 532-538 . <https://doi.org/10.26719/emhj.22.054> .
526. Khana, D. (1988). Les psychothérapies traditionnelles de l'épilepsie dans l'est algérien. Mythes et représentations symboliques.
527. Chenoune, O., Pecqueur, B. et Djenane, A. (2017). La territorialisation de la politique rurale en Algérie, adaptation ou rupture ? Analyse à partir d'une étude de cas : la wilaya de Tizi Ouzou. *Mondes en développement*, n° 177(1), 79-100. <https://doi.org/10.3917/med.177.0079>.
528. Plan d'action du gouvernement pour la mise en œuvre du programme du president de la republique.<https://www.energymagazinedz.com/wp-content/uploads/2021/12/Plan-de-relance-economique-2020-2024-fr.pdf>
529. Roger, J., Bureau, M., Dravet, C., Genton, P., Tassinari, C. A., & Wolf, P. (Eds.). (2012). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (5th ed., pp. 1-13). John Libbey Eurotext.
530. Zuberi, S. M., Wirrell, E., Yozawitz, E., Wilmschurst, J. M., Specchio, N., Riney, K., Pressler, R., Auvin, S., Samia, P., Hirsch, E., Galicchio, S., Triki, C., Snead, O. C., Wiebe, S., Cross, J. H., Tinuper, P., Scheffer, I. E., Perucca, E., Moshé, S. L., & Nabbout, R. (2022). ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 63(6), 1349-1397. <https://doi.org/10.1111/epi.17239>
531. Riney, K., Bogacz, A., Somerville, E., Hirsch, É., Nabbout, R., Scheffer, I. E., Zuberi, S. M., Alsaadi, T., Jain, S., Wilmschurst, J. M., Yozawitz, E., Pressler, R., Cross, J. H., Perucca, E., Moshé, S. L., Tinuper, P., Auvin, S., & Wirrell, E. C. (2022). Classification et définition des syndromes épileptiques à début variable de la Ligue internationale contre l'épilepsie : déclaration de position du groupe de travail de l'ILAE sur la nosologie et les définitions. *Épilepsie*, 63(6), 1443-1465. <https://doi.org/10.1111/epi.17240>
532. Hirsch, É., French, J., Scheffer, I. E., Bogacz, A., Alsaadi, T., Sperling, M. R., Abdallah, F., Zuberi, S. M., Trinka, E., Specchio, N., Somerville, E., Samia, P., Riney, K., Nabbout, R., Jain, S., Wilmschurst, J. M., Auvin, S., Wiebe, S., Perucca, E., Moshé, S. L., Tinuper, P., & Wirrell, E. C. (2022). Définition de l'ILAE des syndromes d'épilepsie généralisée idiopathique : déclaration de position du groupe de travail de l'ILAE sur la nosologie et les définitions. *Épilepsie*, 63(6), 1466-1474. <https://doi.org/10.1111/epi.17236>

533. Journal officiel de la République algérienne. (2024, 28 janvier). *Journal officiel* n°2024-06 (pp. 15A–134 à 15A–135). <https://avocatalgerien.com/wp-content/uploads/2024/02/F2024006.pdf>
534. Flint, J., & Munafo, M. (2006). The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychological Medicine*, 37, 163 - 180. <https://doi.org/10.1017/S0033291706008750>.
535. Tiede, G., & Walton, K. (2020). Social endophenotypes in autism spectrum disorder: A scoping review. *Development and Psychopathology*, 33, 1381 - 1409. <https://doi.org/10.1017/S0954579420000577>.
536. Organisation mondiale de la santé. (2005). *Évaluation des systèmes de santé : Manuel d'actions pour les décideurs* (No. 9242545422). https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42418/9242545422_fre.pdf
537. Ministère de l'Intérieur. (2021). *Potentialités de la wilaya de Sétif*. https://interieur.gov.dz/Monographie/detail_axe.php?wilaya=19&type=potentialite
538. Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., ... & Engel, J., Jerome. (2010). Nouvelle terminologie et classification pour les crises et les épilepsies: Recommandations de la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie. *Epilepsia*, 51(4), 676-685. <https://www.ilae.org/files/dmfile/French-Berg2010.pdf>

Résumés

**Étude de la comorbidité : trouble du spectre autistique et épilepsie,
à propos d'une enquête prospective à l'EHS Ain Abessa, Sétif.**

Résumé

Cette étude prospective explore la comorbidité entre le trouble du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie en Algérie, dans un contexte marqué par des disparités d'accès aux soins et une sous-représentation dans la recherche. Les objectifs sont : (1) déterminer la prévalence de la comorbidité TSA-épilepsie, (2) identifier les facteurs cliniques et contextuels associés, et (3) proposer un protocole adapté aux spécificités du système de santé local.

Introduction

Cette étude prospective examine la comorbidité entre le trouble du spectre autistique (TSA) et l'épilepsie en Algérie, un contexte caractérisé par des inégalités d'accès aux soins et une sous-représentation dans la recherche. Les objectifs sont : (1) estimer la prévalence de la comorbidité TSA-épilepsie, (2) identifier les facteurs cliniques et contextuels associés, et (3) proposer un protocole adapté aux particularités du système de santé local.

Méthodes

Sur une période de 12 mois, 129 enfants et adolescents atteints de TSA (âgés de 2 à 17 ans) ont été recrutés à l'EHS Ain Abessa (Sétif). Une régression logistique binaire avec régularisation LASSO ($AUC = 0,9$) et des tests statistiques exacts (test de Fisher, méthode de Clopper-Pearson) ont été utilisés pour évaluer les associations. Les données cliniques (sévérité du TSA, paternes de crises), les facteurs développementaux (retards, régression) et les éléments contextuels (accessibilité aux soins) ont été systématiquement collectés et analysés.

Résultats

Cette étude prospective observationnelle de 12 mois, menée à l'EHS Ain Abessa (Sétif, Algérie) sur 129 enfants et adolescents atteints de TSA, apporte une contribution significative aux neurosciences cliniques en identifiant un phénotype algérien distinct et en proposant un protocole standardisé et personnalisé pour la comorbidité TSA-épilepsie. L'étude met également en lumière des résultats inattendus influencés par des facteurs contextuels prédominants. Le phénotype identifié, avec une prévalence de 45 % (58/129, IC 95 % : 36,2–53,9 %, $\chi^2 = 38,2$, $p < 0,001$), est fortement associé à des formes sévères de TSA (OR = 2,8, IC 95 % : 2,0–4,1, $p < 0,001$, Tableau P80) et à un ensemble de prédicteurs cliniques robustes : épilepsie à début précoce non contrôlée, affectant principalement les enfants de 2 à 5 ans (OR = 4,5, IC 95 % : 3,10–6,7, $p < 0,001$, Tableau P81) ; épilepsie sévère caractérisée par des crises quotidiennes (OR = 5,1, IC 95 % : 3,4–7,6, $p < 0,001$, Tableau P81) ; prévalence significativement plus élevée de retard global de langage dans le groupe comorbide (OR = 5,9, IC 95 % : 2,5–13,6, $p < 0,001$, Tableau P46) ; régression développementale principalement observée dans les cas de TSA avec épilepsie (OR = 3,8, IC 95 % : 2,7–5,5, $p < 0,001$, Tableau P81) ; taux significativement plus élevés de retard psychomoteur (OR = 2,8, IC 95 % : 1,4–5,9, $p = 0,004$, Tableau P40) ; et déficit intellectuel sévère/profond, exclusivement retrouvé dans le groupe comorbide (OR = 6,5, IC 95 % : 0,80–54,3, $p = 0,06$, Tableau P41). Ce profil, modulé par des dynamiques liées à l'âge (épilepsie sévère passant de 71 % à 0 % entre 2–5 ans et 13–17 ans, $\chi^2 = 38,2$, $p < 0,001$, Tableau P30), reflète une vulnérabilité neurodéveloppementale unique, exacerbée par des facteurs contextuels majeurs. Ces derniers incluent un retard diagnostique moyen de 3,2 ans (OR = 1,8, IC 95 % : 1,2–2,6, $p = 0,01$, Tableau P81), la consanguinité comme facteur culturellement pertinent mais statistiquement limité (OR = 1, IC 95 % : 0,5–2,2, $p = 0,8$, Tableau P81 Bis), et une disparité rurale-urbaine marquée, les cas comorbides étant surreprésentés en milieu rural (56,9 %, $p = 0,06$, Tableau P14) par rapport à une prédominance des cas de TSA seul en milieu urbain (59,2 %, Tableau P14). De plus, cette étude propose un protocole standardisé adapté au contexte, dans un cadre de médecine de précision, incluant : un dépistage précoce systématique avant 3 ans, ciblant la régression développementale et les retards de langage par des EEG systématiques (100 % des

cas TSA + épilepsie, $p < 0,001$, Tableau P53) et des outils d'évaluation validés (CARS, PedsQL) ; un accès prioritaire à l'IRM pour les cas à haut risque, comme les TSA sévères avec régression (54,9 %, $p < 0,001$, Tableau P53) ; une approche multidisciplinaire intégrant neurologues, orthophonistes et éducateurs spécialisés ; et des stratégies de traitement optimisées utilisant des antiépileptiques modernes subventionnés (par exemple, lacosamide). Le protocole inclut également des unités EEG mobiles en zones rurales pour pallier le manque d'accès aux infrastructures de santé, notamment l'IRM, indisponible dans près de la moitié des cas (54,9 %, $p < 0,001$, Tableau P53). Plusieurs résultats inattendus émergent : l'absence d'association significative avec le TDAH, contrairement aux attentes basées sur la littérature antérieure, possiblement masquée par la sévérité des comorbidités ou l'utilisation d'outils diagnostiques localement inadaptés ($p = 0,1$, Tableau P51) ; une prévalence accrue parmi les individus de milieux socio-économiques plus élevés, reflétant potentiellement un biais d'accès diagnostique (OR = 3,8, IC 95 % : 1,2–11,3, $p = 0,03$, Tableau P14) ; et un effet protecteur associé à l'éducation maternelle (OR = 0,2, IC 95 % : 0,1–0,6, $p = 0,01$, Tableau P14), contrasté par un risque accru lié à l'éducation paternelle (OR = 2,2, IC 95 % : 1–4,8, $p = 0,008$, Tableau P14), soulignant les influences socioculturelles sur l'accès aux soins.

Discussion

Ces résultats révèlent un phénotype algérien distinct, caractérisé par une prévalence élevée de la comorbidité TSA-épilepsie et une vulnérabilité neurodéveloppementale exacerbée par des facteurs contextuels tels que les retards diagnostiques et les disparités rurales-urbaines. L'absence inattendue d'association avec le TDAH pourrait refléter des biais diagnostiques locaux. Un protocole standardisé, incluant un dépistage EEG systématique et une approche multidisciplinaire, est proposé, malgré certaines limites, notamment un biais de sélection et des données transversales. Une étude nationale est recommandée pour valider ces résultats et adapter les interventions au contexte socioculturel et économique de l'Algérie. Cette étude identifie un phénotype algérien unique marqué par une épilepsie pharmacorésistante à début précoce et des atteintes neurodéveloppementales sévères, amplifiées par des barrières systémiques telles que l'accès restreint à l'IRM et la ruralité. Les résultats valident les hypothèses H1–H5, mettant en évidence le rôle critique des marqueurs cliniques (régression, anomalies EEG) comme indicateurs précoces de vulnérabilité. Comparée à la littérature internationale, la prévalence élevée rapportée dans cette étude reflète probablement à la fois une stratégie de détection proactive et un biais hospitalier favorisant les cas complexes. Les recommandations de l'étude incluent :

- Dépistage EEG systématique dès l'âge de 2 ans, avec accès prioritaire à l'IRM pour les cas de TSA sévères.
- Un protocole standardisé intégrant des unités EEG mobiles et des subventions pour des antiépileptiques modernes.
- Études multicentriques pour valider ces résultats et explorer davantage les interactions gène-environnement.

Conclusion

En enrichissant les modèles neurodéveloppementaux, cette étude souligne la nécessité d'une approche de médecine de précision adaptée aux contextes locaux. Elle plaide pour une vigilance clinique accrue, un accès équitable aux outils diagnostiques et la mise en œuvre d'une stratégie de soins multidisciplinaire. Bien que les limites de l'étude (taille de l'échantillon, biais de sélection) n'affectent pas la validité de ses associations, elles mettent en évidence l'urgence de renforcer les infrastructures de santé et les programmes de formation professionnelle en Algérie pour améliorer le dépistage précoce et l'intervention pour la comorbidité TSA-épilepsie.

Abstract**Introduction**

This prospective study explores the comorbidity between Autism Spectrum Disorder (ASD) and epilepsy in Algeria, a context characterized by disparities in healthcare access and underrepresentation in research. The objectives are: (1) to determine the prevalence of ASD-epilepsy comorbidity, (2) to identify associated clinical and contextual factors, and (3) to propose a protocol tailored to the specificities of the local healthcare system.

Methods

Over a 12-month period, 129 children and adolescents with ASD (aged 2–17 years) were recruited at EHS Ain Abessa (Sétif). Binary logistic regression with LASSO regularization (AUC = 0.9) and exact statistical tests (Fisher's test, Clopper-Pearson method) were used to assess associations. Clinical data (ASD severity, seizure patterns), developmental factors (delays, regression), and contextual elements (healthcare accessibility) were systematically collected and analyzed.

Results

This 12-month prospective observational study, conducted at EHS Ain Abessa (Sétif, Algeria) on 129 children and adolescents with ASD, makes a significant contribution to clinical neuroscience by identifying a distinct Algerian phenotype and proposing a standardized, personalized protocol for ASD-epilepsy comorbidity. The study also highlights unexpected findings influenced by predominant contextual factors. The identified phenotype, with a prevalence of 45% (58/129, 95% CI: 36.2–53.9%, $\chi^2 = 38.2$, $p < 0.001$), is strongly associated with severe forms of ASD (OR = 2.8, 95% CI: 2.–4.1, $p < 0.001$, Table P80) and a set of robust clinical predictors: early-onset, uncontrolled epilepsy predominantly affecting children aged 2–5 years (OR = 4.5, 95% CI: 3.10–6.7, $p < 0.001$, Table P81); severe epilepsy characterized by daily seizures (OR = 5.1, 95% CI: 3.4–7.6, $p < 0.001$, Table P81); a significantly higher prevalence of global language delay in the comorbid group (OR = 5.9, 95% CI: 2.5–13.6, $p < 0.001$, Table P46); developmental regression predominantly observed in ASD cases with epilepsy (OR = 3.8, 95% CI: 2.7–5.5, $p < 0.001$, Table P81); significantly higher rates of psychomotor delay (OR = 2.8, 95% CI: 1.4–5.9, $p = 0.004$, Table P40); and severe/profound intellectual disability, exclusively found in the comorbid group (OR = 6.5, 95% CI: 0.80–54.3, $p = 0.06$, Table P41). This profile, further shaped by age-related dynamics (severe epilepsy declining from 71% to 0% between ages 2–5 and 13–17 years, $\chi^2 = 38.2$, $p < 0.001$, Table P30), reflects a unique neurodevelopmental vulnerability exacerbated by major contextual factors. These include an average diagnostic delay of 3.2 years (OR = 1.8, 95% CI : 1.2–2.6, $p = 0.01$, Table P81), the presence of consanguinity as a culturally relevant but statistically limited factor (OR = 1, 95% CI: 0.5–2.2, $p = 0.8$, Table P81 Bis), and a pronounced rural-urban disparity, with comorbid cases being overrepresented in rural areas (56.9%, $p = 0.06$, Table P14) compared to a predominance of ASD-only cases in urban settings (59.2%, Table P14).

Additionally, this study proposes a standardized, context-specific protocol within a precision medicine framework, incorporating: systematic early screening before age 3, targeting developmental regression and language delays through systematic EEGs (100% of ASD + epilepsy cases, $p < 0.001$, Table P53) and validated assessment tools (CARS, PedsQL); prioritized MRI access for high-risk cases, such as severe ASD with regression (54.9%, $p < 0.001$, Table P53); a multidisciplinary approach integrating neurologists, speech therapists, and specialized educators; and optimized treatment strategies using modern, subsidized antiepileptic drugs (e.g., lacosamide). The protocol also includes mobile EEG units in rural areas to mitigate limited access to healthcare infrastructures, particularly MRI, which remains unavailable in nearly half of cases (54.9%, $p < 0.001$, Table P53). Several unexpected findings emerge: the absence of a significant association with ADHD, contrary to

expectations based on previous literature, possibly masked by the severity of comorbidities or the use of locally inadequate diagnostic tools ($p = 0.1$, Table P51); an increased prevalence among individuals from higher socioeconomic backgrounds, potentially reflecting a diagnostic access bias ($OR = 3.8$, 95% CI: 1.2–11.3, $p = 0.03$, Table P14); and a protective effect associated with maternal education ($OR = 0.2$, 95% CI: 0.1–0.6, $p = 0.01$, Table P14), contrasted by an increased risk associated with paternal education ($OR = 2.2$, 95% CI: 1–4.8, $p = 0.008$, Table P14), underscoring sociocultural influences on healthcare access.

Discussion

These findings reveal a distinct Algerian phenotype, characterized by a high prevalence of ASD-epilepsy comorbidity and a neurodevelopmental vulnerability exacerbated by contextual factors such as diagnostic delays and rural-urban disparities. The unexpected lack of association with ADHD may reflect local diagnostic biases. A standardized protocol—featuring systematic EEG screening and a multidisciplinary approach—is proposed, despite some limitations, including selection bias and cross-sectional data. A nationwide study is recommended to validate these findings and adapt interventions to Algeria’s sociocultural and economic context.

This study identifies a unique Algerian phenotype marked by early-onset, pharmacoresistant epilepsy and severe neurodevelopmental impairments, further amplified by systemic barriers such as restricted MRI accessibility and rurality. The findings validate hypotheses H1–H5, highlighting the critical role of clinical proxies (regression, EEG abnormalities) as early markers of vulnerability. Compared to international literature, the high prevalence reported in this study likely reflects both a proactive detection strategy and a hospital-based bias favoring complex cases. The study’s recommendations include:

- Systematic EEG screening from age 2, with prioritized MRI for severe ASD cases.
- A standardized protocol integrating mobile EEG units and subsidies for modern antiepileptic drugs.
- Multicenter studies to validate these findings and further explore gene-environment interactions.

Conclusion

By expanding neurodevelopmental models, this study underscores the necessity of a precision medicine approach adapted to local contexts. It advocates for enhanced clinical vigilance, equitable access to diagnostic tools, and the implementation of a multidisciplinary care strategy. While the study’s limitations (sample size, selection bias) do not compromise the validity of its associations, they emphasize the urgent need to strengthen Algeria’s healthcare infrastructure and professional training programs to improve early detection and intervention for ASD-epilepsy comorbidity.

ملخص

تتناول هذه الدراسة الاستباقية التكامل المرضي بين اضطراب طيف التوحد (TSA) والصرع في الجزائر، في سياق يتسم بتفاوتات في الوصول إلى الرعاية الصحية ونقص التمثيل في الأبحاث. تهدف الدراسة إلى: (1) تحديد معدل انتشار التكامل المرضي بين اضطراب طيف التوحد والصرع، (2) تحديد العوامل السريرية والسياقية المرتبطة، و(3) اقتراح بروتوكول يناسب خصوصيات النظام الصحي المحلي.

المقدمة

تتناول هذه الدراسة الاستباقية التكامل المرضي بين اضطراب طيف التوحد (TSA) والصرع في الجزائر، في سياق يتميز بتفاوتات في الوصول إلى الرعاية الصحية وقلة التمثيل في الأبحاث. تتلخص أهداف الدراسة في: (1) تقدير معدل انتشار التكامل المرضي بين اضطراب طيف التوحد والصرع، (2) تحديد العوامل السريرية والسياقية المرتبطة، (3) اقتراح بروتوكول يتماشى مع خصوصيات النظام الصحي المحلي.

كيفية الدراسة

على مدى 12 شهرًا، تمت الدراسة على 129 طفلًا ومراهقًا مصابين باضطراب طيف التوحد (تتراوح أعمارهم بين 2 و17 عامًا) في المؤسسة العمومية الاستشفائية عين عباسية (سطيف). تم استخدام الانحدار اللوجستي الثنائي مع التنظيم بطريقة (LASSO (AUC = 0.9 واختبارات إحصائية دقيقة (اختبار فيشر، طريقة كلويز-بيرسون) لتقييم العلاقات. تم جمع البيانات السريرية (شدة اضطراب طيف التوحد، أنماط النوبات)، والعوامل التنموية (التأخيرات، الانحدار)، والعناصر السياقية (إمكانية الوصول إلى الرعاية) بشكل منهجي وتحليلها.

النتائج

تقدم هذه الدراسة الاستباقية الرصدية التي استمرت 12 شهرًا، والتي أجريت في المؤسسة العمومية الاستشفائية عين عباسية (سطيف، الجزائر) على 129 طفلًا ومراهقًا مصابين باضطراب طيف التوحد، مساهمة كبيرة في علوم الأعصاب السريرية من خلال تحديد نمط جيني جزائري مميز واقتراح بروتوكول موحد وشخصي للتكامل المرضي بين اضطراب طيف التوحد والصرع. تسلط الدراسة الضوء أيضًا على نتائج غير متوقعة متأثرة بعوامل سياقية بارزة. النمط الجيني المحدد، بمعدل انتشار 45% (58/129، 95% IC: 36.2-53.9، $\chi^2 = 38.2$ ، $p < 0.001$)، يرتبط ارتباطًا وثيقًا بأشكال حادة من اضطراب طيف التوحد (OR = 2.8، 95% IC: 2.0-4.1، $p < 0.001$ ، الجدول P80) ومجموعة من المؤشرات السريرية القوية: الصرع ذو البداية المبكرة غير المسيطر عليه، والذي يؤثر بشكل رئيسي على الأطفال من سن 2 إلى 5 سنوات (OR = 4.5، 95% IC: 3.10-6.7، $p < 0.001$ ، الجدول P81)؛ الصرع الحاد الذي يتميز بنوبات يومية (OR = 5.1، 95% IC: 3.4-7.6، $p < 0.001$ ، الجدول P81)؛ ارتفاع ملحوظ في معدل التأخر العام في اللغة في المجموعة المصابة بالتكامل المرضي (OR = 5.9، 95% IC: 2.5-13.6، $p < 0.001$ ، الجدول P46)؛ الانحدار التنموي الملاحظ بشكل رئيسي في حالات اضطراب طيف التوحد مع الصرع (OR = 3.8، 95% IC: -2.7-5.5، $p < 0.001$ ، الجدول P81)؛ معدلات أعلى بكثير للتأخر النفسي الحركي (OR = 2.8، IC 95%: 1.4-5.9، $p = 0.004$ ، الجدول P40)؛ والعجز الفكري الحاد/العميق، الذي تم العثور عليه حصريًا في المجموعة المصابة بالتكامل المرضي (OR = 6.5، 95% IC: 0.80-54.3، $p = 0.06$ ، الجدول P41). يعكس هذا النمط، الذي تتأثر به ديناميكيات مرتبطة بالعمر (الصرع الحاد يتراجع من 71% إلى 0% بين 2-5 سنوات و13-17 سنة، $\chi^2 = 38.2$ ، $p < 0.001$ ، الجدول P30)، هشاشة تنموية عصبية فريدة، تتفاقم بسبب عوامل سياقية رئيسية. تشمل هذه العوامل تأخر التشخيص بمتوسط 3.2 سنة (OR = 1.8، 95% IC: 1.2-2.6، $p = 0.01$ ، الجدول P92 Bis)، والزواج من الأقارب كعامل ثقافي ذي صلة ولكنه محدود إحصائيًا (OR = 1، 95% IC: 0.5-2.2، $p = 0.8$ ، الجدول P81 Bis)، وتفاوت بارز بين الريف والحضر، حيث تكون الحالات المصابة بالتكامل المرضي ممثلة تمثيلاً زائداً في المناطق الريفية (56.9%، $p = 0.06$ ، الجدول P14) مقارنة بهيمنة حالات اضطراب طيف التوحد بمفردها في المناطق الحضرية (59.2%، الجدول P14).

علاوة على ذلك، تقترح هذه الدراسة بروتوكولاً موحدًا يناسب السياق، ضمن إطار الطب الدقيق، يشمل: فحصاً مبكراً منهجياً قبل سن 3 سنوات، يستهدف الانحدار التنموي وتأخيرات اللغة من خلال تخطيط أمواج الدماغ المنهجي (100% من حالات اضطراب طيف التوحد + الصرع، $p < 0.001$ ، الجدول P53) وأدوات تقييم معتمدة (CARS، PedsQL)؛ الوصول ذو الأولوية إلى التصوير بالرنين المغناطيسي للحالات عالية المخاطر، مثل اضطراب طيف التوحد الحاد مع الانحدار (54.9%، $p < 0.001$ ، الجدول P53)؛ نهج متعدد التخصصات يدمج أطباء الأعصاب، وأخصائيي النطق، والمعلمين المتخصصين؛ واستراتيجيات علاج محسنة باستخدام مضادات الصرع الحديثة المدعومة (مثل: Lacosamide). يشمل البروتوكول أيضاً وحدات تخطيط أمواج الدماغ المتنقلة في المناطق الريفية لمعالجة نقص الوصول إلى البنية التحتية الصحية، لا سيما التصوير بالرنين المغناطيسي، غير المتوفر لما يقارب نصف الحالات (54.9%، $p < 0.001$ ، الجدول P53). ظهرت عدة نتائج غير متوقعة: غياب ارتباط كبير مع اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط (TDAH)، على عكس التوقعات بناءً على الأدبيات السابقة، ربما بسبب شدة التكاملات المرضية أو استخدام أدوات تشخيص غير مناسبة محلياً ($p = 0.1$ ، الجدول P51)؛ ارتفاع معدل الانتشار بين الأفراد من الطبقات الاجتماعية والاقتصادية الأعلى، مما يعكس ربما تحيزاً في الوصول إلى التشخيص ($OR = 3.8$ ، IC 95%: 1.2-11.3، $p = 0.03$ ، الجدول P14)؛ وتأثير وقائي مرتبط بتعليم الأم ($OR = 0.2$ ، IC 95%: 0.1-0.6، $p = 0.01$ ، الجدول P14)، يقابله مخاطر متزايدة مرتبطة بتعليم الأب ($OR = 2.2$ ، IC 95%: 1-4.8، $p = 0.008$ ، الجدول P14)، مما يبرز التأثيرات الاجتماعية والثقافية على الوصول إلى الرعاية الصحية.

مناقشة

تكشف هذه النتائج عن نمط جيني جزائري مميز، يتسم بمعدل انتشار مرتفع للتكامل المرضي بين اضطراب طيف التوحد والصرع، وهشاشة تنموية عصبية متفاقمة بسبب عوامل سياقية مثل تأخيرات التشخيص والتفاوتات بين المناطق الريفية والحضرية. قد يعكس غياب الارتباط غير المتوقع مع اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط (ADHD) تحيزات تشخيصية محلية. يُقترح بروتوكول موحد يشمل فحص تخطيط أمواج الدماغ (EEG) المنهجي ونهجاً متعدد التخصصات، على الرغم من بعض القيود، بما في ذلك تحيز الاختيار والبيانات العرضية. يُوصى بإجراء دراسة وطنية لتأكيد هذه النتائج وتكييف التدخلات مع السياق الاجتماعي والثقافي والاقتصادي في الجزائر.

تحدد هذه الدراسة نمطاً جينياً جزائرياً فريداً يتميز بصرع مقاوم للعلاج ذي بداية مبكرة وإصابات تنموية عصبية حادة، تتفاقم بسبب الحواجز النظامية مثل الوصول المحدود إلى التصوير بالرنين المغناطيسي (IRM) والعيش في المناطق الريفية. تؤكد النتائج صحة الفرضيات H1-H5، مما يبرز الدور الحاسم للمؤشرات السريرية (الانحدار، التشوهات في تخطيط أمواج الدماغ) كمؤشرات مبكرة للهشاشة. بالمقارنة مع الأدبيات الدولية، يعكس معدل الانتشار المرتفع المُبلغ عنه في هذه الدراسة على الأرجح استراتيجية كشف استباقية وتحيزاً مستشفياً يفضل الحالات المعقدة. تشمل توصيات الدراسة ما يلي:

- توفير فحص تخطيط أمواج الدماغ المنهجي (EEG) ابتداءً من سن عامين، مع إعطاء الأولوية للوصول إلى التصوير بالرنين المغناطيسي لحالات اضطراب طيف التوحد الحادة.
- وضع بروتوكول موحد يدمج وحدات تخطيط أمواج الدماغ المتنقلة (EEG mobiles) ودعم الأدوية المضادة للصرع الحديثة.
- مباشرة دراسات متعددة المراكز لتأكيد هذه النتائج واستكشاف المزيد من التفاعلات بين الجينات والبيئة.

خاتمة

من خلال إثراء النماذج التنموية العصبية، تؤكد هذه الدراسة على ضرورة وضع نهج طبي دقيق مكيف مع السياقات المحلية تدعو إلى يقظة سريرية متزايدة، وصول عادل إلى الأدوات التشخيصية، وتنفيذ استراتيجية رعاية متعددة التخصصات. على الرغم من قيود الدراسة (حجم العينة، تحيز الاختيار)، فإنها لا تؤثر على صحة النتائج، وتبرز الحاجة الملحة لتعزيز البنية التحتية الصحية وبرامج التدريب المهني في الجزائر من أجل تحسين الفحص المبكر والتدخل لعلاج التكامل المرضي بين اضطراب طيف التوحد والصرع.