

## De l'épilepsie à paroxysmes rolandiques au syndrome de Landau-Kleffner en passant par les troubles spécifiques du langage oral et l'autisme : impact des anomalies interictales sur le langage

Joel Fluss,  
Neurologie pédiatrique, Service des spécialités pédiatriques, Hôpital des Enfants, Genève

### Resumé

Les troubles neuropsychologiques et en particulier du langage sont fréquents dans la population pédiatrique épileptique. Le paradigme de cette association est le syndrome de Landau-Kleffner (SLK) dans lequel la perte de langage est contemporaine d'une activité épileptique intense des régions temporales, cause suspectée du dysfonctionnement cognitif. Dans la majorité des autres situations, les mécanismes physiopathologiques restent incertains et probablement multifactoriels. La reconnaissance récente que des déficits cognitifs sont déjà présents au moment même du diagnostic pointent vers un substrat cérébral et/ou génétique commun à la fois au trouble cognitif et à l'épilepsie plutôt qu'à un déficit exclusivement secondaire aux crises répétées et/ou anomalies interictales (épileptiformes) et/ou des antiépileptiques. L'impact cognitif des anomalies épileptiformes est cependant reconnu dans l'épilepsie bénigne à paroxysmes rolandiques (EPR) mais à contrario leur caractère délétère dans les troubles du langage oral et dans l'autisme n'est clairement soutenu par aucune étude. La reconnaissance précoce de troubles du langage et d'autres signes d'atteinte cognitive fait partie intégrante de la prise en charge de l'enfant avec une épilepsie. Les interventions thérapeutiques restent cependant basées sur des remédiations comportementales et adaptatives plutôt que sur une action antiépileptique exceptée dans le cas du syndrome de Landau-Kleffner.

**Epileptologie 2010; 27: 35 – 42**

**Mots-clés :** épilepsie, langage, BECTS, rolandique, Landau-Kleffner, autisme, anomalies interictales

### From Rolandic Epilepsy and Specific Speech Disorders Through to Autism and the Landau-Kleffner Syndrome: Impact of Interictal Anomalies on Language and Speech

Mild cognitive deficit including speech and language disorders are common findings in children epilepsy. The paradigm of this association is illustrated by the Landau-Kleffner syndrome in which language regression develops along intense bitemporal epileptic activity which is assumed to be responsible for the loss of

language skills. In the majority of other encountered situations, the pathophysiology remains largely speculative and is likely multifactorial. The recent evidence that part of the cognitive dysfunction in epileptic patients is already present at onset suggests that a disordered cerebral or genetic substrate could be responsible for both the epileptic seizures and the neuropsychological deficit, rather than to consider the latter of being exclusively caused by recurrent seizures and/or interictal discharges and/or antiepileptic drugs. The impact of interictal discharges is however accepted in Rolandic epilepsy but on the contrary their deleterious effects in children with developmental language disorders or autism remain controversial and not clearly supported by clinical studies. The recognition of cognitive/language dysfunction early in the course of children epilepsy is of importance. Except for children suffering from Landau-Kleffner where medical treatment is mandatory, management in other cases relies essentially on early identification and measures of reeducation.

**Key words:** Epilepsy, language, BECTS, Rolandic, Landau-Kleffner, autism, interictal anomalies

### Von der Rolando-Epilepsie über spezifische Sprechstörungen und Autismus bis zum Landau-Kleffner-Syndrom: Auswirkung interiktaler Anomalien auf die Sprache

Neuropsychologische Störungen und insbesondere Sprachstörungen sind bei epilepsiebetreffenden Kindern weit verbreitet. Als Paradebeispiel dieser Verbindung ist das Landau-Kleffner-Syndrom (LKS) zu nennen, wo der Verlust der Sprachfähigkeit einhergeht mit einer intensiven epileptischen Aktivität der Stirnlappenregionen, welcher die kognitive Dysfunktion zugeschrieben wird. In den meisten anderen Situationen bleiben die physiopathologischen Mechanismen ungesichert, wobei das Zusammenspiel mehrerer Faktoren wahrscheinlich erscheint. Die jüngst erlangte Erkenntnis, nämlich, dass zum Zeitpunkt der Diagnose bereits kognitive Defizite bestehen, lässt eher ein gemeinsames zerebrales und/oder genetisches Substrat für die kognitive Störung und die Epilepsie vermuten, als auf ein ausschliesslich aufgrund der wiederholten Anfälle und/oder interiktalen (epilepsieartigen) Anomalien und /oder Antiepileptika entstandenes Defizit schliessen. Die kognitiven

Auswirkungen epilepsieartiger Anomalien scheinen jedoch im Falle der benignen Roland-Epilepsie (REP) erhärtet zu sein, während deren schädlicher Einfluss im Zusammenhang mit Sprachstörungen und Autismus durch keine Studie klar belegt ist. Die Früherfassung von Sprachstörungen und anderen Anzeichen einer kognitiven Beeinträchtigung gehört zur Betreuung von Kindern mit Epilepsie. Die therapeutischen Massnahmen begründen jedoch auf Verhaltenstraining und adaptiven Massnahmen und nicht auf der Verabreichung von Antiepileptika, ausser bei Bestehen eines Landau-Kleffner-Syndroms.

**Schlüsselwörter:** Epilepsie, Sprache, BECTS, rolandisch, Landau-Kleffner, Autismus, interiktale Anomalien

## 1. Introduction

La prise en charge de l'enfant épileptique va au-delà du contrôle des crises [1]. Les comorbidités neuropsychologiques, sociales et comportementales sont fréquentes, présentes souvent dès le diagnostic [2], et sont susceptibles de s'aggraver et d'entraver de manière durable la qualité de vie des patients alors même que les crises sont contrôlées.

Les troubles du langage sont parmi les troubles cognitifs les plus fréquents [3] et les mieux étudiés chez l'enfant épileptique depuis la publication remarquable de Landau et Kleffner en 1957.

Ces deux auteurs ont rapporté les cas de 6 enfants vivant dans un institut de sourds-muets présentant une agnosie auditive verbale associée à une activité épileptique anormale dans les régions temporales [4]. Ces enfants avaient en commun un développement psychomoteur initial normal, suivi d'une régression isolée du langage. L'identification qu'une cause potentiellement traitable (l'épilepsie) puisse être à la base d'un dysfonctionnement cognitif n'était pas nouvelle, mais cette description princeps a suscité de nombreux travaux sur les conséquences cognitives de l'épilepsie, et aussi sur la vulnérabilité potentielle des réseaux neuronaux dévolus au langage et à d'autres tâches cognitives (mémoire, attention, etc.) [5].

En dépit de la multiplicité des études parues sur le sujet au cours des vingt dernières années et 50 ans après la description initiale du syndrome de Landau-Kleffner, les mécanismes physiopathologiques sous-tendant les dysfonctions cognitives et comportementales observées dans différents syndromes épileptiques restent incomplètement élucidées et sujets à de nombreuses controverses. La situation est complexifiée par la diversité des troubles observés et les nombreux facteurs confondant (âge de l'enfant, substrat lésionnel ou non, fréquence des crises, fréquence/survenue/morphologie des anomalies interictales, niveau socio-économique, présence de troubles du comportement/émotionnel, médications antiépileptiques) qui tous peuvent

influencer le pronostic cognitif/langagier. Il est donc difficile de déterminer avec certitude le mécanisme propre par lequel l'épilepsie per se influence les processus cognitifs [6].

Il en est de même sur le rôle potentiellement délétère des anomalies interictales sous forme de pointes ou pointe-ondes appelées *épileptiformes* survenant dans une proportion non négligeable d'enfants avec des troubles neurodéveloppementaux tels que les troubles spécifiques du langage oral (TSLO) et l'autisme. S'agit-il dans ces situations de « marqueurs » d'un dysfonctionnement cérébral (épiphénomènes génétiques ?) ou réellement de facteurs influençant la sévérité des troubles cognitifs/comportementaux devant être détectés et traités.

Les situations cliniques posant la question de la relation entre épilepsie et cognition/langage sont ainsi variées et complexes [3]. Plutôt que d'être exhaustif, ce survol se limitera à discuter dans un premier temps des hypothèses pathogéniques du lien entre épilepsie et cognition/langage puis de l'épilepsie à paroxysmes rolandiques (EPR) et du syndrome de Landau-Kleffner, syndromes épileptiques dans lesquels prédominent sur le plan cognitif une dysfonction du langage (oral et/ou écrit) et discuterai finalement des anomalies EEG retrouvées chez des enfants dysphasiques et autistes. Une brève mention de l'influence éventuelle des médications antiépileptiques sur le langage sera faite.

## 2. Hypothèses pathogéniques

Les causes mentionnées ci-dessous ne sont pas mutuellement exclusives, peuvent coexister chez un même patient, et variées dans leur impact respectif selon l'âge de survenue.

### 1. Substrat neurologique

Plusieurs larges études pédiatriques récentes ont étudié le profil cognitif d'enfants dès le diagnostic d'épilepsie posé permettant d'écarter comme seuls facteurs de causalités la récurrence de crises et l'influence des antiépileptiques [2]. Ces travaux confirment l'existence précoce de dysfonction cognitive, et suggèrent un substratum neurologique responsable à la fois de l'épilepsie mais aussi du trouble cognitif initial associé [2, 7].

Dans les épilepsies dites symptomatiques, il est logique de mettre en relation le type et la localisation de la lésion responsable de l'épilepsie en rapport direct avec le déficit neurologique/cognitif [8, 9]. L'épilepsie focale idiopathique non lésionnelle pourrait donc être un modèle pour isoler la composante purement « épileptique » avec l'hypothèse que les troubles cognitifs soient exclusivement contemporains de la localisation et de l'intensité de l'activité épileptique. Cependant l'hypothèse alternative est qu'il existe un substrat « fonctionnel »

génétique, dépendant de la maturation cérébrale et expliquant tout à la fois l'apparition de l'épilepsie et aussi la variété des dysfonctions neuropsychologiques selon le syndrome épileptique concerné [10]. La reconnaissance d'un « trait rolandique » génétique [11] et de formes familiale d'épilepsie rolandique avec des dyspraxies verbales dont l'héritabilité peut être dissociée [12] semble conforter cette possibilité n'excluant toutefois pas le rôle cumulatif des crises elles-mêmes et surtout des anomalies épileptiformes interictales sur les fonctions cognitives.

## 2. Épilepsie *per se*

Les crises épileptiques elles-mêmes selon leur localisation peuvent entraîner des troubles cognitifs ictaux ou post-ictaux pouvant réaliser des tableaux de dysfonction oromotrice ou d'aphasies variées qui sont transitoires [13-15]. Au-delà des phénomènes cognitifs ictaux, la récurrence de crise n'est pas anecdotique. Sur la base tant des modèles expérimentaux animaux [16], d'études cliniques prospectives longitudinales [17], et des études en imagerie [18], l'on observe que l'épilepsie « chronique » peut entraîner des modifications dans le développement structurel et fonctionnel du cerveau, ce d'autant plus que les crises sont d'apparition précoce et le cerveau immature. Les mécanismes sont multiples (pertes neuronales, désordre de la maturation cérébrale, synaptogenèse altérée, expression anormale de récepteurs) [16, 19] et expliquent probablement les tableaux d'encéphalopathies épileptiques de la petite enfance, mais aussi la baisse des performances cognitives observés dans certaines formes d'épilepsies de l'enfant et de l'adulte [20].

## 3. Anomalies EEG

### *a. Anomalies EEG intermittentes : le concept des « Transient Cognitive Impairments (TCI) »*

Une abondante littérature s'est intéressée aux effets non pas des crises *per se* mais des anomalies interictales épileptiformes. L'hypothèse que des anomalies électroencéphalographiques puissent engendrer une dysfonction cognitive brève a été conceptualisée par Aarts et Binnie en 1984 [21]. Plusieurs travaux ont montré une corrélation entre la localisation du focus et le type de déficit observé (verbal vs visuospatial) [22]. Cependant seuls les récentes techniques couplant enregistrement vidéo-EEG et tâches cognitives informatisées ont permis de confirmer de manière expérimentale que le concept de TCI était « valide » mais de fréquence plus rare que supposée une fois éliminés des phénomènes épileptiques infracliniques ou postictaux [23]. Selon Holmes, les anomalies interictales induisent une inhibi-

tion fonctionnelle des régions corticales impliquées [24]. Les TCI, si ils sont fréquents et prolongés, pourraient rendre compte des troubles cognitifs observés (détaillés dans le chapitre suivant) durant la phase active de l'épilepsie bénigne à paroxysmes rolandiques [24, 25] mais les données restent controversées [26].

### *b. Anomalies EEG interictales continus durant le sommeil*

Alors que la démonstration des TCI repose sur des observations expérimentales, le syndrome des pointes ondes continus du sommeil (POCS) et le syndrome de Landau-Kleffner (LK) sont deux entités ancrées dans la réalité clinique et caractérisés par une détérioration cognitive contemporaine d'anomalies interictales intenses, quasi-continues (>85% du temps d'enregistrement) survenant dans le sommeil lent [27, 28]. Le lien de causalité entre anomalies EEG et dysfonction cognitive repose aussi sur la normalité apparente des enfants avant le diagnostic, le caractère global des troubles cognitifs quand l'activité électrique est diffuse (POCS), restreint à des troubles du langage si l'activité EEG se localise aux régions temporales (LK) [29], ou à des dysfonctions spécifiques corrélées avec l'origine du foyer épileptique [30, 31] et finalement sur la cinétique parallèle des troubles cognitifs et de l'EEG en cas de fluctuations et surtout lors d'amélioration même si des séquelles persistent [5, 32, 33].

La physiopathologie reste incertaine. Il n'y a en général pas de lésion structurale démontrée [28]. Des anomalies sont toutefois observées en IRM fonctionnelle et en tomographie à émissions de positons (PET) non seulement en regard de l'activité épileptique (hypermétabolisme) mais également dans des régions corticales associatives (hypométabolisme) qui pourraient expliquer les dysfonctions comportementales constatées [32, 34]. La composante lente des décharges serait responsable d'un effet inhibiteur sur le cortex sous-jacent et leur persistance durant le sommeil pourrait entraîner une perturbation des processus neuronaux d'apprentissage et de consolidations mnésiques [24, 35].

## 4. Médications antiépileptiques (AE)

La plupart des antiépileptiques peuvent avoir des répercussions cognitives, effets qui sont à prendre en compte dans l'équation de la prise en charge de l'enfant épileptique. Les publications sur le sujet sont nombreuses et détaillent largement les effets indésirables observés des différents AE [36-38]. Le topiramate fait partie des AE de la nouvelle génération et semble induire de manière assez remarquable des modifications langagières sous forme d'une diminution de la fluence verbale, de la mémoire à court terme, d'un manque du mot [37, 39]. Ces troubles s'inscrivent le plus souvent dans un ra-

lentissement global et sont à distinguer des autres causes potentiels de dysfonction langagière. Une controverse nouvelle concerne le sulthiame, AE classiquement utilisé en Europe dans l'épilepsie bénigne à pointes rolandiques et considérée comme une molécule bien tolérée mais qui pourrait entraîner des troubles cognitifs en dépit d'une amélioration de l'EEG [40, 41].

### 3. Syndromes épileptiques et langage

#### A. Le syndrome de Landau-Kleffner

Le tableau clinique du syndrome de Landau-Kleffner est maintenant bien connu. L'âge de survenue est entre 3 et 8 ans. Les enfants ont pour la plupart eu un développement normal du langage. L'épilepsie, aisément contrôlée, est au second plan et contraste avec l'atteinte cognitive sévère quasi exclusivement langagière [29]. Le premier signe de la maladie est un trouble de la compréhension, parfois des mots uniquement (agnosie verbale) entraînant une véritable surdité verbale, mais pouvant aussi s'étendre à tout bruit de l'environnement (agnosie auditive). Progressivement, un déficit expressif s'installe marqué d'abord par un manque du mot puis une réduction de la parole et du langage, des paraphasies, une dyssyntaxie induisant une aphasie mixte (expressive et réceptive) et au maximum un mutisme complet avec une agnosie auditive pour les sons verbaux et non verbaux [42, 43]. Des troubles du comportement sont souvent associés. L'EEG dans cette phase active révèle des anomalies épileptiques focales ou multifocales s'activant dans le sommeil lent, devenant continues et prédominant dans les régions bitemporales. La dysfonction corticale bilatérale induite serait responsable de l'aphasie. La durée de la phase active du syndrome de LK est variable et modifiée par des thérapies médicamenteuses. La normalisation de l'EEG semble être une condition nécessaire mais non suffisante pour une amélioration clinique et justifie en soi le traitement précoce par des antiépileptiques ou des stéroïdes [44,45]. Le maintien d'une communication par une modalité non verbale, par exemple par le langage des signes, est recommandé [46]. L'évolution est très variable d'un enfant à l'autre et semble dépendre de plusieurs facteurs incluant l'âge de survenue, la durée des anomalies EEG et la réponse au traitement [47, 48]. Une majorité d'enfants gardent des séquelles langagières surtout phonologiques, moindres sur le plan lexico-sémantiques ainsi qu'un déficit de la mémoire à court terme et un trouble d'acquisition du langage écrit [32].

#### B. L'épilepsie bénigne à pointes centro temporales ou à paroxysmes rolandiques (EPR)

Il s'agit de la forme la plus fréquente d'épilepsie focale idiopathique survenant entre l'âge de 3 et 13 ans et se caractérisant par des crises nocturnes partielles sensori-motrices de la face et de l'oropharynx, parfois secondairement généralisées. L'EEG typique montre des pointes centrotemporales, en dipôle, unilatérales ou bilatérales, augmentant à l'endormissement et dans le sommeil [49]. Du fait de la rareté des crises y compris sans traitement et de la résolution spontanée de l'épilepsie, le terme « bénin » est souvent employé mais remis en question par la prévalence de trouble cognitifs dans l'évolution de l'EPR [50]. Au cours des deux dernières décennies de nombreuses études ont porté sur les dysfonctions cognitives de l'EPR dans l'optique de déterminer leur spectre, leur répercussions académiques [51], leur lien avec les anomalies interictales [26], d'éventuels facteurs prédictifs électroencéphalographiques [52], leur devenir [53] et le rôle des antiépileptiques [54].

Dans cette revue, nous nous concentrerons sur les dysfonctions langagières qui sont les mieux étudiés [55] et au premier plan du fait de la localisation operculaire du foyer, tout en mentionnant que les difficultés cognitives sont hétérogènes incluant des troubles attentionnels, exécutifs, de mémoire à court terme ainsi que des difficultés visuospatiales/visuomotrices [32, 56-58]. Au niveau du langage oral, il est rapporté plus fréquemment des retards de langage chez les enfants avec EPR [53]. Le profil linguistique durant la phase est caractérisé par des troubles articulatoires et phonologiques [59], des difficultés d'expression syntaxique [55, 60], avec peu d'atteintes de la sphère réceptive. Des difficultés de discrimination phonémique et de conscience phonologique sont aussi observées [61]. Du fait du lien étroit entre conscience phonologique et lecture [62], quelques auteurs se sont focalisés sur les troubles d'acquisition du langage écrit dans les EPR, aspect peu étudié [63]. Ceux-ci montrent des troubles de nature dyslexique impactant sur la vie scolaire [51, 60, 64]. Le lien entre l'intensité des décharges et les dysfonctions cognitives semble établi mais la corrélation entre latéralité du foyer et type de déficit observé n'est pas clair [56, 65]. Certains aspects EEG semblent prédictifs d'une évolution défavorable sur le plan cognitif [52]. En dépit de ces marqueurs potentiels et du caractère probablement délétère des anomalies interictales, il n'existe pas de consensus sur le bénéfice apporté par un traitement antiépileptique si celui-ci a pour but non pas de contrôler les crises mais de réduire l'impact cognitif [54, 56]. De plus, le suivi à long terme semble montrer que les troubles constatés sont contemporains de la phase active de la maladie avec une rémission observée à l'adolescence [66]. Certaines observations plaident cependant sur la persistance occasionnelle au long terme de troubles cognitifs [60].

### C. Formes intermédiaires

Il existe des formes intermédiaires entre EPR et syndrome de Landau-Kleffner, notamment des enfants avec des difficultés oromotrices fluctuantes, corrélant avec des décharges épileptiques dans les régions bioperculaires [59], ainsi que des observations d'agnosies auditives transitoires [67]. Ces descriptions de même que l'évolution d'enfants avec EPR vers un syndrome de Landau-Kleffner suggère un continuum entre le syndrome de Landau Kleffner et l'EPR [5, 68-70].

## 4. Troubles neurodéveloppementaux et anomalies épileptiformes

### A. Les troubles spécifiques du langage oral (TSLO)

Le terme de trouble spécifique du langage oral (TSLO) s'est substitué dans la terminologie française aux dysphasies de développement par analogie aux « *Specific Language Impairment (SLI)* » de la littérature anglosaxonne [71]. Les critères diagnostics restent discutés du fait du caractère transitoire de certains retards de langage, du cours dynamique et variable de l'acquisition du langage et de la variabilité clinique des déficits langagiers pouvant toucher différentes habilités linguistiques tant sur le plan expressif que réceptif [72]. On admet que le diagnostic de TSLO repose sur l'existence d'un trouble sévère et persistant du langage chez un enfant d'intelligence normale après exclusion d'une surdité, de pathologies neurologiques/psychiatriques ou de carences de l'environnement. Le niveau de langage doit être inférieur à -1.25 SD dans des tests standardisés (inférieur au 10ème percentile) [71, 73]. La littérature actuelle sur l'étiologie des TSLO est centrée sur des aspects psycholinguistiques, électrophysiologiques et génétiques [74]. Quelques auteurs se sont demandés si une activité épileptique précoce dans des régions dévolues au langage pouvaient retentir sur l'acquisition normale du langage et induire en phase prélinguistique un trouble développemental du langage oral contrastant avec une perte de langage (aphasie acquise) si l'activité épileptique survient lorsque le langage est déjà acquis telle que dans le syndrome de Landau-Kleffner [70, 75]. Bien que la majorité des premières études ont démontré la présence plus fréquente d'anomalies épileptiformes nocturnes chez les enfants TSLO [76] supportant l'hypothèse initiale, deux études plus récentes comportant un échantillon plus large de patients aux critères d'inclusion stricts de TSLO suggèrent un lien faible et non significatif entre anomalies TSLO et anomalies épileptiformes [77, 78]. Il demeure toutefois possible que des sous-catégories d'enfants en particulier ceux avec fluctuation, régression et trouble réceptif prédominant soient affectés de manière plus directe par ce type d'anomalies. Dans les rares anecdotes où cela a été en-

trepris [68] un traitement AED ne modifiait pas le statut langagier.

En conclusion, bien qu'il soit possible de retrouver des anomalies interictales dans les TSLO, celles-ci ne semblent pas contribuer à la pathogenèse du trouble ni avoir de relevance clinique. Un EEG n'est pas indiqué dans des formes pures sans histoire de régression/fluctuation [77].

### B. Autisme

L'autisme se définit par une triade de symptômes caractéristiques que sont une altération qualitative des interactions sociales, un trouble de la communication verbal et non verbal ainsi qu'un caractère restreint, répétitif et des comportements, des intérêts et des activités [79]. Cette constellation de manifestations survient généralement avant l'âge de 3 ans. Du fait de l'hétérogénéité des troubles, les termes de spectre autistique ou de trouble envahissant du développement incluant l'autisme infantile classique mais aussi les formes atypiques de même que le syndrome d'Asperger sont communément employés [80-82].

Les fréquentes comorbidités neurologiques, l'association de maladies neurologiques à un autisme [83, 84], les avancées en génétique moléculaire [83, 85] et les données récentes en imagerie structurale et fonctionnelle, permettent à présent de considérer l'autisme et les formes apparentées comme des troubles neurodéveloppementaux à part entière consécutifs à un désordre neurobiologique [85]. L'identification et la part des facteurs environnementaux restent à définir.

Ces enfants sont adressés fréquemment dans des centres neuropédiatriques ou génétiques pour des bilans d'évaluation [85]. La question d'un EEG dans la démarche clinique est souvent envisagée du fait de l'association significative en épilepsie et autisme mais son utilité reste controversée excepté dans le cadre de manifestations paroxystiques manifestes [86]. Environ 30% des enfants autistes présentent une épilepsie [87]. Réciproquement la prévalence d'autisme dans la population épileptique est plus élevée que dans la population générale [88]. La contribution éventuelle de l'épilepsie dans la genèse des troubles autistiques est suggérée par la survenue de trouble autistique dans une proportion non négligeable d'enfants avec encéphalopathies épileptogènes de la petite enfance [89]. Le modèle le plus étudié est celui des spasmes infantiles dans la sclérose tubéreuse de Bourneville [90]. Ainsi une activité épileptique précoce continue pourrait engendrer un trouble de la maturation cérébrale, responsable de troubles autistiques. Des anomalies épileptiformes sont aussi fréquemment constatées dans une population d'autistes sans épilepsie clinique soulevant la même hypothèse [91, 92] renforcée par le caractère régressif du trouble autistique observé chez environ 1/3 d'enfants et rappelant par analogie les régressions cognitives ob-

servées dans le syndrome de Landau-Kleffner ainsi que dans les POCS [93]. D'ailleurs, bien que le syndrome de LK soit caractérisé par une perte relativement isolée du langage sans dégradation des interactions sociales, plusieurs enfants présentent des troubles comportementaux sévères d'allures autistiques indiquant un « overlap » entre les deux entités [94, 95]. Cette constellation d'éléments suggère donc soit une base génétique commune soit un retentissement des crises et/ou de l'activité épileptique non seulement sur le langage mais aussi sur le développement des compétences sociales.

La controverse dans la littérature reste importante [96]. La plupart des experts semblent toutefois s'accorder pour dire qu'un rôle majeur de l'épilepsie et des anomalies épileptogènes dans l'autisme est peu vraisemblable y compris dans les formes avec régression [93, 97]. Les récentes découvertes en génétique moléculaire pointent plutôt vers un trouble commun de la synaptogenèse responsable à la fois du désordre épileptique et comportemental/cognitif [98]. En conséquence, en l'état actuel des connaissances, un EEG n'est pas indiqué de routine dans le bilan initial d'un autisme [99-101]. En cas de régression prépondérante du langage et/ou de suspicion de crises subtiles, un EEG doit être envisagé mais son interprétation en cas de présence d'anomalies épileptiformes doit être prudente avant d'affirmer un lien de causalité [97]. Le traitement de ces anomalies par des antiépileptiques avec pour objectif d'améliorer les troubles comportementaux reste non supporté par les études actuelles [102].

## Conclusion

Du fait de la localisation respective operculaire et temporale des foyers, l'épilepsie à paroxysmes rolandiques et le syndrome de Landau-Kleffner sont certainement les syndromes épileptiques pédiatriques les mieux étudiés sur le plan cognitif, mais les troubles du langage sont fréquents dans bien d'autres situations cliniques [3]. Le mérite essentiel des travaux sur ces deux entités a été de souligner l'importance de la comorbidité cognitive chez l'enfant épileptique et la nécessité d'un dépistage précoce et d'un suivi. L'évaluation cognitive ne doit pas se limiter à un examen psychométrique mais y inclure une évaluation complète des compétences langagières (orales et écrites), attentionnelles et non verbales afin de préciser leur impact réel sur la vie sociale et académique de l'enfant. L'interrogatoire clinique doit permettre de déterminer l'existence ou non de troubles préexistants. Un électroencéphalogramme avec phase de sommeil se justifie d'emblée quand un syndrome de Landau-Kleffner est suspecté et dans le cadre d'une EPR d'une part pour confirmer le diagnostic et éviter des examens complémentaires inutiles, mais aussi à la recherche de signes électroencéphalographiques associés à un cours défavorable. Dans les TSLO et l'autisme, l'apport de l'EEG est limité et

peut être un facteur de confusion. Excepté dans le cadre du syndrome de LK dans lequel un traitement pour « normaliser l'EEG » est largement accepté, la prise en charge de troubles du langage associé, à une épilepsie et/ou des anomalies interictales reste rééducative.

## Références

1. Hamiwka LD, Wirrell EC. Comorbidities in pediatric epilepsy: Beyond "just" treating the seizures. *J Child Neurol* 2009; 24: 734-742
2. Fastenau PS, Johnson CS, Perkins SM et al. Neuropsychological status at seizure onset in children: Risk factors for early cognitive deficits. *Neurology* 2009; 73: 526-534
3. Caplan R, Siddarth P, Vona P et al. Language in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 2397-2407
4. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957; 7: 523-530
5. Deonna T, Roulet-Perez E. Cognitive and behavioral disorders of epileptic origin in children. Cambridge: Cambridge University Press, 2005
6. Austin JK, Fastenau PS. Are seizure variables related to cognitive and behavior problems? *Dev Med Child Neurol* 2009; epub ahead of print
7. Loring DW, Meador KJ. No kidding: High risk of cognitive difficulty in new-onset pediatric epilepsy. *Neurology* 2009; 73: 496-497
8. Stefan H, Pauli E. Cognition and epilepsies. *Nervenarzt* 2008; 79(Suppl 2): 77-91; quiz 92
9. Hermann B, Seidenberg M. Epilepsy and cognition. *Epilepsy Curr* 2007; 7: 1-6
10. Dooze H, Neubauer BA, Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation. *Epileptic Disord* 2000; 2(Suppl 1): S45-49
11. Strug LJ, Clarke T, Chiang T et al. Centrotemporal sharp wave eeg trait in rolandic epilepsy maps to elongator protein complex 4 (elp4). *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 1171-1181
12. Kugler SL, Bali B, Lieberman P. An autosomal dominant genetically heterogeneous variant of rolandic epilepsy and speech disorder. *Epilepsia* 2008; 49: 1086-1090
13. Benatar M. Ictal aphasia. *Epilepsy Behav* 2002; 3: 413-419
14. Kramer U, Ben-Zeev B, Harel S, Kivity S. Transient oromotor deficits in children with benign childhood epilepsy with central temporal spikes. *Epilepsia* 2001; 42: 616-620
15. Prats JM, Garaizar C, Garcia-Nieto ML, Madoz P. Opercular epileptic syndrome: An unusual form of benign partial epilepsy in childhood. *Rev Neurol* 1999; 29: 375-380
16. Stafstrom CE, Benke TA. Early-life seizures and cognitive impairment: A spiny problem? *Epilepsy Curr* 2008; 8: 27-28
17. Ostrom KJ, Smeets-Schouten A, Kruitwagen CL et al. Not only a matter of epilepsy: Early problems of cognition and behavior in children with "Epilepsy only" – a prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis. *Pediatrics* 2003; 112: 1338-1344
18. Hermann BP, Lin JJ, Jones JE, Seidenberg M. The emerging architecture of neuropsychological impairment in epilepsy. *Neurol Clin* 2009; 27: 881-907
19. Galanopoulou AS, Moshe SL. The epileptic hypothesis: Developmentally related arguments based on animal models. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 7): 37-42
20. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 2004; 3: 663-672
21. Aarts JH, Binnie CD, Smit AM, Wilkins AJ. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform eeg activity. *Brain* 1984; 107:

- 293-308
22. Kasteleijn-Nolst Trenite DG. Transient cognitive impairment during subclinical epileptiform electroencephalographic discharges. *Semin Paediatr Neurol* 1995; 2: 246-253
  23. Aldenkamp AP, Arends J. Effects of epileptiform eeg discharges on cognitive function: Is the concept of "transient cognitive impairment" still valid? *Epilepsy Behav* 2004; 5(Suppl 1): S25-34
  24. Holmes GL, Lenck-Santini PP. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 504-515
  25. Deonna T. Rolandic epilepsy: Neuropsychology of the active epilepsy phase. *Epileptic Disord* 2000; 2(Suppl 1): S59-61
  26. Fonseca LC, Tedrus GM, Pacheco EM. Epileptiform eeg discharges in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: Reactivity and transitory cognitive impairment. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 65-70
  27. Nickels K, Wirrell E. Electrical status epilepticus in sleep. *Semin Paediatr Neurol* 2008; 15: 50-60
  28. Nieuwenhuis L, Nicolai J. The pathophysiological mechanisms of cognitive and behavioral disturbances in children with Landau-Kleffner syndrome or epilepsy with continuous spike-and-waves during slow-wave sleep. *Seizure* 2006; 15: 249-258
  29. Deonna TW. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau-Kleffner syndrome). *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 288-298
  30. Roulet-Perez E, Davidoff V, Despland PA, Deonna T. Mental and behavioural deterioration of children with epilepsy and csws: Acquired epileptic frontal syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 661-674
  31. Paquier PF, Verheulpen D, De Tiege X, Van Bogaert P. Acquired cognitive dysfunction with focal sleep spiking activity. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 7): 29-32
  32. Metz-Lutz MN, Majerus S. Neuropsychologie des épilepsies et du syndrome de Landau-Kleffner. In: Poncelet M, Majerus S, Van der Linden M (eds): *Traité de neuropsychologie de l'enfant*. Marseille: Solal, 2009: 449-442
  33. Praline J, Hommet C, Barthez MA et al. Outcome at adulthood of the continuous spike-waves during slow sleep and Landau-Kleffner syndromes. *Epilepsia* 2003; 44: 1434-1440
  34. De Tiege X, Goldman S, Van Bogaert P. Insights into the pathophysiology of psychomotor regression in csws syndromes from fdg-pet and eeg-fMRI. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 7): 47-50
  35. Seri S, Thai JN, Brazzo D et al. Neurophysiology of csws-associated cognitive dysfunction. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 7): 33-36
  36. Bourgeois BF. Differential cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Child Neurol* 2002; 17(Suppl 2): S228-S233
  37. Hamed SA. The aspects and mechanisms of cognitive alterations in epilepsy: The role of antiepileptic medications. *CNS Neurosci Ther* 2009; 15: 134-156
  38. Motamedi G, Meador K. Epilepsy and cognition. *Epilepsy Behav* 2003; 4(Suppl 2): S25-38
  39. Park SP, Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol* 2008; 4: 99-106
  40. Wirrell E, Sherman EM, Vanmastrigt R, Hamiwka L. Deterioration in cognitive function in children with benign epilepsy of childhood with central temporal spikes treated with sulthiame. *J Child Neurol* 2008; 23: 14-21
  41. Deonna T, Roulet-Perez E, Cronel-Ohayon S, Mayor-Dubois C. Correspondence on "deterioration in cognitive function in children with benign epilepsy of childhood with central temporal spikes treated with sulthiame". *J Child Neurol* 2010; 25: 127-128
  42. Leloup G. Le syndrome de Landau-Kleffner, sémiologie et rééducation; L'état des connaissances. Paris: Signes Editions, 2004
  43. Plaza M. Trouble de la parole, de la communication, et du langage dans les épilepsies de l'enfant et le syndrome de Landau-Kleffner. In: Jambaqué I (ed): *Epilepsie de l'enfant: Trouble du développement cognitif et socio-émotionnel*. Marseille: Solal, 2008
  44. Mikati MA, Shamseddine AN. Management of Landau-Kleffner syndrome. *Paediatr Drugs* 2005; 7: 377-389
  45. Lagae L. Rational treatment options with aeds and ketogenic diet in Landau-Kleffner syndrome: Still waiting after all these years. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 7): 59-62
  46. Deonna T, Prelaz-Girod AC, Mayor-Dubois C, Roulet-Perez E. Sign language in Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 7): 77-82
  47. Bishop DV. Age of onset and outcome in 'acquired aphasia with convulsive disorder' (Landau-Kleffner syndrome). *Dev Med Child Neurol* 1985; 27: 705-712
  48. Rossi PG, Parmeggiani A, Posar A et al. Landau-Kleffner syndrome (lks): Long-term follow-up and links with electrical status epilepticus during sleep (eses). *Brain Dev* 1999; 21: 90-98
  49. Beaussart M. Benign epilepsy of children with rolandic (centro-temporal) paroxysmal foci. A clinical entity. Study of 221 cases. *Epilepsia* 1972; 13: 795-811
  50. Croona C, Kihlgren M, Lundberg S et al. Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 813-818
  51. Piccinelli P, Borgatti R, Aldini A et al. Academic performance in children with rolandic epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 353-356
  52. Nicolai J, van der Linden I, Arends JB et al. Eeg characteristics related to educational impairments in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2007; 48: 2093-2100
  53. Deonna T, Zesiger P, Davidoff V et al. Benign partial epilepsy of childhood: A longitudinal neuropsychological and eeg study of cognitive function. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 595-603
  54. Shields WD, Snead OC, 3rd. Benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 8): 10-15
  55. Staden U, Isaacs E, Boyd SG et al. Language dysfunction in children with rolandic epilepsy. *Neuropediatrics* 1998; 29: 242-248
  56. Nicolai J, Aldenkamp AP, Arends J et al. Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 56-70
  57. Hommet C, Sauerwein HC, De Toffol B, Lassonde M. Idiopathic epileptic syndromes and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 85-96
  58. Pinton F, Ducot B, Motte J et al. Cognitive functions in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (bects). *Epileptic Disord* 2006; 8: 11-23
  59. Deonna TW, Roulet E, Fontan D, Marcoz JP. Speech and oromotor deficits of epileptic origin in benign partial epilepsy of childhood with rolandic spikes (bpers). Relationship to the acquired aphasia-epilepsy syndrome. *Neuropediatrics* 1993; 24: 83-87
  60. Monjauze C, Tuller L, Hommet C et al. Language in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes abbreviated form: Rolandic epilepsy and language. *Brain Lang* 2005; 92: 300-308
  61. Northcott E, Connolly AM, Berroya A et al. The neuropsychological and language profile of children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 924-930
  62. Fluss J, Ziegler JC, Warszawski J et al. Poor reading in French elementary school: The interplay of cognitive, behavioral, and socioeconomic factors. *J Dev Behav Pediatr* 2009; 30: 206-216
  63. Chaix Y, Laguitton V, Lauwers-Cances V et al. Reading abilities and cognitive functions of children with epilepsy: Influence of epileptic syndrome.

- Brain Dev* 2006; 28: 122-130
64. Papavasiliou A, Mattheou D, Bazigou H et al. Written language skills in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 50-58
  65. Goldberg-Stern H, Gonen OM, Sadeh M et al. Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure* 2009; epub ahead of print
  66. Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 407-412
  67. Metz-Lutz MN, Filippini M. Neuropsychological findings in rolandic epilepsy and Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 2): 71-75
  68. Billard C, Fluss J, Pinton F. Specific language impairment versus Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 7): 21-24
  69. Rudolf G, Valenti MP, Hirsch E, Szepetowski P. From rolandic epilepsy to continuous spike-and-waves during sleep and Landau-Kleffner syndromes: Insights into possible genetic factors. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 7): 25-28
  70. Yung AW, Park YD, Cohen MJ, Garrison TN. Cognitive and behavioral problems in children with centrotemporal spikes. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 391-395
  71. Bishop DV. What causes specific language impairment in children? *Curr Dir Psychol Sci* 2006; 15: 217-221
  72. Simms MD. Language disorders in children: Classification and clinical syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2007; 54: 437-467, v
  73. Webster RI, Shevell MI. Neurobiology of specific language impairment. *J Child Neurol* 2004; 19: 471-481
  74. Peterson RL, McGrath LM, Smith SD, Pennington BF. Neuropsychology and genetics of speech, language, and literacy disorders. *Pediatr Clin North Am* 2007; 54: 543-561, vii
  75. Maccario M, Hefferen SJ, Keblusek SJ, Lipinski KA. Development dysphasia and electroencephalographic abnormalities. *Dev Med Child Neurol* 1982; 24: 141-155
  76. Echenne B, Cheminal R, Rivier F. Epileptic electroencephalographic abnormalities and developmental dysphasias: A study of 32 patients. *Brain Dev* 1992; 14: 216-225
  77. Venkateswaran S, Shevell M. The case against routine electroencephalography in specific language impairment. *Pediatrics* 2008; 122: e911-916
  78. Parry-Fielder B, Collins K, Fisher J et al. Electroencephalographic abnormalities during sleep in children with developmental speech-language disorders: A case-control study. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 228-234
  79. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S et al. Practice parameter: Screening and diagnosis of autism: Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology and the child neurology society. *Neurology* 2000; 55: 468-479
  80. O'Hare A. Autism spectrum disorder: Diagnosis and management. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2009; 94: 161-168
  81. Johnson CP, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007; 120: 1183-1215
  82. Barbaresi WJ, Katusic SK, Voigt RG. Autism: A review of the state of the science for pediatric primary health care clinicians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 1167-1175
  83. Lintas C, Persico AM. Autistic phenotypes and genetic testing: State-of-the-art for the clinical geneticist. *J Med Genet* 2009; 46: 1-8
  84. Cuisset JM, Joriot S, Auvin S et al. Neuropediatric approach to autism. *Arch Pediatr* 2005; 12: 1734-1741
  85. Schaefer GB, Mendelsohn NJ. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders. *Genet Med* 2008; 10: 301-305
  86. Peake D, Notghi L, Philip S. Management of epilepsy in children with autism. *Current Paediatrics* 2006; 16: 489-494
  87. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurol* 2002; 1: 352-358
  88. Clarke DF, Roberts W, Daraksan M et al. The prevalence of autistic spectrum disorder in children surveyed in a tertiary care epilepsy clinic. *Epilepsia* 2005; 46: 1970-1977
  89. Wirrell E, Farrell K, Whiting S. The epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Can J Neurol Sci* 2005; 32: 409-418
  90. Curatolo P, Porfiro MC, Manzi B, Seri S. Autism in tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol* 2004; 8: 327-332
  91. Kim HL, Donnelly JH, Tournay AE et al. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform eeg abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center. *Epilepsia* 2006; 47: 394-398
  92. Chez MG, Chang M, Krasne V et al. Frequency of epileptiform eeg abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 267-271
  93. Tuchman R. Csws-related autistic regression versus autistic regression without csws. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 7): 18-20
  94. Rapin I. Autistic regression and disintegrative disorder: How important the role of epilepsy? *Semin Pediatr Neurol* 1995; 2: 278-285
  95. Pearl PL, Carrazana EJ, Holmes GL. The Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsy Curr* 2001; 1: 39-45
  96. Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform eegs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res* 2009; 65: 599-606
  97. Deonna T, Roulet E. Autistic spectrum disorder: Evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 2): 79-82
  98. Tuchman R, Moshe SL, Rapin I. Convulsing toward the pathophysiology of autism. *Brain Dev* 2009; 31: 95-103
  99. Kagan-Kushnir T, Roberts SW, Snead OC, 3rd. Screening electroencephalograms in autism spectrum disorders: Evidence-based guideline. *J Child Neurol* 2005; 20: 197-206
  100. Cass H, Sekaran D, Baird G. Medical investigation of children with autistic spectrum disorders. *Child Care Health Dev* 2006; 32: 521-533
  101. Baird G, Robinson RO, Boyd S, Charman T. Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 604-608
  102. Sharp BR. Epileptic encephalopathies and their relationship to developmental disorders: Do spikes cause autism? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 132-134

**Adresse de correspondance :**  
**Joel Fluss, MD**  
**Neurologie pédiatrique**  
**Service des spécialités pédiatriques**  
**Hôpital des Enfants**  
**Rue Willy-Donzé 6**  
**CH 1211 Genève 14**  
**joel.fluss@hcuge.ch**