

MEMOIRE

En vue de l'obtention du
Certificat de Capacité d'Orthophoniste
Présenté par :

Laure Anne GUILLEMAUD

Soutenu publiquement en juin 2021

**Le développement du langage chez l'enfant porteur d'une
Sclérose Tubéreuse de Bourneville**
Etude des troubles du langage et de la communication dans une population
d'enfants atteints de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville

Mémoire dirigé par :

Alix DEBAVELAERE, Orthophoniste au CRM de Lille

Loïc GAMOT, Orthophoniste au CRDTA de Lille

Lille – 2021

Remerciements

Je remercie tout d'abord Madame Debavelaere, codirectrice de ce mémoire, pour m'avoir accompagnée dans sa rédaction, dans cette année de stage, et pour m'avoir fait découvrir une facette supplémentaire de l'orthophonie, que je n'avais pas jusqu'ici eu l'occasion d'explorer. Merci à elle de m'avoir permis de faire mes propres expériences en m'accordant sa confiance.

Je remercie Monsieur Gamot pour les réponses qu'il a apportées à mes nombreuses questions, pour sa réactivité, et pour sa bienveillante codirection.

Ensuite, je remercie Madame Hennion pour sa relecture, son aide précieuse et ses nombreux conseils pour la réalisation de la partie statistique et de l'interprétation des résultats.

Je remercie également Nathalie, ma maman, merveilleuse et toujours présente, par ses conseils, son soutien et son oreille attentive, lors de ces cinq années et toutes celles d'avant. Elle a su m'épauler, m'encourager, me pousser à donner le meilleur de moi-même. Elle a toujours cru en moi bien plus que je ne suis et ne serai capable de le faire.

Merci à Marie, ma petite sœur, qui m'a aussi aidée à traverser cette période.

Merci à Clément, pour m'avoir accompagnée, supportée, portée même quelques fois, et surtout d'avoir embelli mon quotidien ces trois dernières années. Merci pour ta patience, et simplement pour ta présence.

Je remercie aussi Emma, compagne d'infortune depuis cinq ans, qui aura adouci ces dix semestres, autant par nos goûters dominicaux que par nos discussions sans fin.

Merci à Elisa, d'être l'amie que tu as toujours été.

Enfin, je remercie mon grand-père de m'avoir donné du courage pour cette dernière ligne droite, en révélant bien malgré lui des souhaits inattendus pour ma future vie professionnelle.

Résumé :

La Sclérose Tubéreuse de Bourneville est une maladie rare caractérisée par une mutation de gène. Elle peut avoir de multiples répercussions et les profils des patients sont hétérogènes. De nombreuses études décrivent les atteintes et la prévalence des manifestations cliniques, mais aucune d'entre elles n'envisage la perspective cognitivo-linguistique. Notre but est de déterminer si des troubles du langage oral et écrit sont fréquents dans cette maladie, de les décrire, et de définir s'ils sont induits par des atteintes particulières.

Ainsi, nous avons recueilli les résultats aux épreuves de langage oral et écrit de vingt-trois enfants, vus au Centre Référence des épilepsies Rares de Lille entre avril 2019 et janvier 2021. Classés en deux groupes selon leur âge, ils ont été évalués par une orthophoniste avec deux batteries, EVALO 2-6 et EVALEO 6-15. Nous avons réalisé une analyse descriptive des résultats. Ensuite, nous avons utilisé les tests de Fischer, Chi² et Mann-Whitney, pour rechercher la présence éventuelle de liens entre des atteintes et des troubles plus ou moins étendus.

Les résultats montrent que 69.57% des enfants présentent un trouble du langage oral, et 94.77% du langage écrit. Ils ne permettent de mettre en évidence aucune corrélation entre ces troubles et des manifestations cliniques. Ils révèlent cependant que la présence conjointe d'une déficience intellectuelle et de tubers corticaux provoque des troubles plus étendus.

Cette étude expose les premières données cognitivo-linguistiques de cette maladie. Elle suggère par conséquent de nouvelles recommandations dans le suivi des patients, et soulève des besoins de recherches supplémentaires.

Mots clés : Sclérose Tubéreuse de Bourneville, langage, développement

Abstract :

Tuberous sclerosis of Bourneville is a rare disease characterized by a gene mutation. It can have multiple repercussions and patient profiles are heterogeneous. Numerous studies describe the impairments and the prevalence of clinical manifestations, but none of them consider the cognitive-linguistic perspective. Our aim is to determine whether oral and written language disorders are frequent in this disease, to describe them, and to define whether they are induced by specific impairments.

Thus, we collected the results of oral and written language tests of twenty-three children, seen at the « Centre Référence des Epilepsies Rares de Lille » between April 2019 and January 2021. Classified into two groups according to their age, they were assessed by a speech therapist with two batteries, EVALO 2-6 and EVALEO 6-15. We performed a descriptive analysis of the results. Then, we used the Fischer, Chi² and Mann-Whitney tests, to look for the possible presence of links between impairments and more or less extensive disorders.

The results show that 69.57% of the children have an oral language disorder and 94.77% have a written language disorder. They do not show any correlation between these disorders and clinical manifestations. However, they reveal that the joint presence of an intellectual disability and cortical tubers causes more extensive disorders.

This study presents the first cognitive-linguistic data on this disease. It therefore suggests new recommendations in the follow-up of patients, and raises the need for further research.

Keywords : Tuberous Sclerosis Complex, language, development

Table des matières

I.	Introduction.....	7
1.	Généralités.....	7
2.	Développement.....	8
2. 1.	Description de la maladie	8
2. 2.	Etiologie et origines.....	9
2. 3.	Diagnostic.....	9
2. 4.	Les atteintes possibles	10
2. 4. 1	Manifestations cérébrales	11
2. 4. 2	Manifestations cardiaques.....	11
2. 4. 3	Manifestations rénales	11
2. 4. 4	Manifestations pulmonaires.....	12
2. 4. 5	Manifestations dermatologiques, dentaires et ophtalmologiques	12
2. 4. 6	Manifestations TAND	12
2. 4. 7	Autres manifestations.....	12
2. 4. 8	Manifestations cognitives, neuropsychologiques et linguistiques	13
2. 4. 9	Tableaux cliniques prédominants selon l'âge des patients.....	13
2. 5.	Recommandations	14
2. 6.	Evolution de la maladie et complications	15
2. 7.	Prise en charge globale	16
2. 8.	Prise en charge orthophonique	16
3.	Synthèse.....	17
II.	Méthodologie	17
1.	Recrutement des patients et récolte des données	17
2.	Description de la cohorte.....	17
3.	Evaluation orthophonique des patients.....	19
2. 1.	Outils utilisés	19
2. 2.	Epreuves orthophoniques.....	20
2. 2. 1	EVALO 2-6	20
2. 2. 2	EVALEO 6-15	21
2. 2. 3	Homogénéisation de la cohorte	22
2. 3.	Normalisation des données brutes.....	22
2. 3. 1	Etalonnage de l'EVALO 2-6.....	23
2. 3. 2	Etalonnage de l'EVALEO 6-15.....	23
4.	Manifestations cliniques et trouble du langage : choix des variables et des seuils de déficit. 24	

5. Analyse statistique	26
III. Résultats	26
1. Analyse descriptive	26
1. 1. Prévalence des troubles du langage oral	26
1. 2. Prévalence des troubles du langage écrit	27
2. Impact des variables cliniques sur la prévalence des troubles du langage	27
2. 1. Apparition de troubles du langage oral selon les profils cliniques	28
2. 2. Sévérité et étendue des troubles.....	29
IV. Discussion	29
V. Conclusion	32
VI. Bibliographie.....	33

I. Introduction

La prise en charge de nombreuses pathologies rentre aujourd'hui dans le champ de compétence des orthophonistes. Si certaines sont connues depuis de nombreuses années, sur lesquelles on dispose d'un nombre substantiel de données et d'études scientifiques y compris du point de vue du traitement orthophonique, d'autres restent méconnues. Parmi elles, la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), aussi appelée complexe de la sclérose tubéreuse ou encore TSC pour « Tuberos Sclerosis Complex ». Cette affection génétique autosomique dominante a été décrite pour la première fois par Désiré-Magloire Bourneville en 1880. Elle entraîne de nombreuses atteintes sur différents organes, et peut avoir des manifestations neurologiques et non neurologiques. Ainsi, les tableaux cliniques sont très variés, même chez deux malades provenant de la même famille, et la prise en charge de la Sclérose Tubéreuse nécessite dans tous les cas une intervention multidisciplinaire, que ce soit au moment du diagnostic, de la surveillance, lors de l'évolution ou de la prise en charge.

Un nombre important de recherches a été réalisé durant la dernière décennie afin d'améliorer les connaissances sur le diagnostic, l'étiologie, l'évolution, le pronostic et la prise en charge de cette maladie. Cependant, il existe très peu de données récentes dans la littérature à propos d'un consensus sur la prévalence de difficultés particulières dans le domaine du langage ou de l'intérêt d'une prise en charge orthophonique. L'unique information dont nous disposons concernant le langage se situe dans le cadre de l'autisme : on retrouve particulièrement souvent des troubles envahissants du développement dans la STB (Curatolo et al, 2004). Nous savons que la prise en charge des enfants autistes dans la population générale nécessite l'intervention d'une orthophoniste, mais ce genre d'intervention n'est pas mentionné dans la littérature dans le cadre de la STB. Les troubles du langage sont très peu décrits dans cette maladie, alors même que les données concernant les manifestations comportementales et neuropsychologiques sont plus présentes (Prather et al, 2006).

Toutefois, que ce soit en pratique libérale ou salariée, les orthophonistes peuvent être amenés à recevoir en bilan des enfants atteints de STB, et même de les prendre en charge. Il est donc important que les connaissances inhérentes à cette affection leur soient accessibles, pour qu'ils puissent comprendre et ainsi prendre en compte les difficultés générales afin de mieux orienter leurs évaluations spécifiques.

Ainsi, dans ce mémoire, nous nous attacherons à faire une synthèse des informations relatives à la STB la plus exhaustive possible, pour en dresser un profil clair, et permettre de faire connaître précisément cette maladie au sein de notre profession.

Enfin, nous tenterons de décrire les troubles du langage et de la communication que l'on retrouve chez des patients atteints de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville. Nous essayerons également de déterminer si certaines atteintes sont plus susceptibles que d'autres de provoquer un trouble du langage, ou d'influencer leur sévérité. Pour cela, nous analyserons les données d'enfants qui ont été reçus pour un bilan orthophonique au Centre de Référence des Epilepsies Rares (CRéER) de Lille. Cette étude aura aussi pour but de confirmer notre hypothèse : étant donné que la STB est une maladie pouvant provoquer des tableaux cliniques hautement disparates, nous en déduisons que les atteintes au niveau du langage peuvent également être très différentes d'un patient à l'autre.

1. Généralités

Dans cette partie, nous aurons pour objectif de décrire le plus précisément possible la Sclérose Tubéreuse de Bourneville, dans le but que ces données soient accessibles aux orthophonistes.

Pour cela, nous avons tout d'abord défini les mots-clés sur lesquels nous avons basé nos recherches. Nous avons en premier lieu utilisé le terme « sclérose tubéreuse » et « Sclérose Tubéreuse de Bourneville », puis cherché les équivalents anglais et les termes s'y référant les plus utilisés dans la littérature. Il est apparu que cette maladie est le plus souvent nommée « TSC », à savoir « Tuberous Sclerosis Complex », (en français « CST », « Complexe de la Sclérose Tubéreuse ») ou « Tuberous Sclerosis » (en français, Sclérose Tubéreuse). Nous avons ensuite associé ces termes à « langage », « développement », « orthophonie » et les expressions correspondantes en anglais, mais dans nos deux moteurs de recherche, PubMed et Google Scholar, aucun item n'a été trouvé. Nous nous sommes donc focalisés sur les termes se référant à la maladie sur PubMed, en se concentrant sur les articles et livres en français ou en anglais de quinze ans et moins. Pour compléter notre travail, nous avons sélectionné des articles répondant à ces critères, et dont les thèmes nous paraissaient complémentaires dans les bibliographies des ressources trouvées.

Après avoir recensé les publications scientifiques traitant de cette maladie, nous nous sommes appuyés sur les différentes études qui lui sont relatives, ainsi que sur plusieurs études issues du TOSCA (Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness), Marques et al, (2019). Le TOSCA est une cohorte prospective, non interventionnelle et multicentrique, comportant 2216 patients (dont 228 français), issus de 31 pays différents. Un diagnostic de STB a été posé pour tous ces patients, et ils ont tous bénéficié d'une visite de base et jusqu'à cinq visites de suivi réalisées de façon annuelle pour la collecte des données. La conception de cette cohorte s'est achevée en septembre 2014 et avait pour objectif de réunir un grand nombre de données uniformes sur la plus grande population de malades jamais traitée jusqu'ici, afin d'améliorer les connaissances sur l'histoire, les manifestations et l'évolution de la maladie. A partir de ce registre, une étude centrale et six projets associés, des « projets pétales », ont été réalisés.

Nous décrirons donc dans cette partie les généralités de la maladie, de son origine et de ses étiologies, nous verrons quelles sont les atteintes possibles et leurs éventuelles complications, les possibilités d'évolution et les recommandations de prise en charge globale selon les différents troubles et spécialités médicales concernées. Pour terminer, nous évoquerons la prise en charge orthophonique du Complexe de la Sclérose Tubéreuse.

2. Développement

2. 1. Description de la maladie

Le terme « Sclérose Tubéreuse » vient du latin « tuber », qui signifie « gonflement » et du grec « scleros », « dur ». La maladie a été décrite pour la première fois en 1880 par Désiré-Magloire Bourneville, un médecin français, sous l'appellation de « Sclérose Tubéreuse des circonvolutions cérébrales », pour décrire des lésions cérébrales ressemblant à des « pommes de terre blanches » remarquées chez un malade lors d'une autopsie post-mortem (Prather and de Vries, 2004).

En 1908, Vogt décrivait une triade syndromique pour cette maladie : un retard mental, une épilepsie et des adénomes sébacés. Elle n'est toutefois plus d'actualité car on considère aujourd'hui que seuls 30% des patients atteints présenteraient la triade complète (Prather and de Vries, 2004).

Aujourd'hui, nous savons que la Sclérose Tubéreuse de Bourneville est une affection autosomique dominante. Il existe des formes sporadiques présentes chez deux tiers des patients, et des formes héréditaires chez le tiers restant (Riquet et al, 2010).

L'expression clinique de la maladie est fortement liée à l'âge du patient, la taille, le nombre et la localisation des lésions. Il existe donc des tableaux cliniques très variés de la maladie, bien que les lésions les plus fréquentes concernent le système nerveux central, le cœur, les reins, les poumons, la peau, les yeux, et les dents (Riquet et al, 2010). Cette maladie a été largement sous diagnostiquée jusqu'en 1980, où on considérait son incidence entre 1/100000 et 1/200000. Aujourd'hui, suivant les études, elle varie entre 1/5000 et 1/10000. Dans une étude récente de Curatolo, Moavero, and de Vries, (2015) l'incidence¹ est estimée à 1/5800 naissances vivantes. Quant à sa prévalence², on l'estime entre 1/6800 et 1/20000. Elle est repérée de plus en plus précocement, grâce à l'intervention des tests génétiques pour la diagnostiquer depuis 2012, tandis qu'auparavant, on ne se basait que sur des observations cliniques ou sur l'imagerie. De plus, de nombreuses recherches sont en cours pour mieux appréhender cette maladie dans son ensemble, et les critères diagnostiques sont régulièrement réexaminés et révisés si nécessaire.

2. 2. Etiologie et origines

La Sclérose Tubéreuse de Bourneville est caractérisée par la présence de mutations dans les gènes TSC1, se trouvant sur le chromosome 9, ou TSC2, présent sur le chromosome 16 (Robert et al, 2016). Ces deux gènes codent des protéines qui ont pour mission d'inhiber celle qui est impliquée dans la croissance et la prolifération cellulaire, et un défaut d'une de ces protéines entraîne par conséquent une suractivation de la cible mammifère de la rapamycine (inhibiteur mTOR). Autrement dit, la mutation d'une de ces protéines entraîne une hyperactivation de la voie mTOR et la croissance et la prolifération cellulaire sont incontrôlées, ce qui peut provoquer des lésions ou des tumeurs dans de nombreux organes (Kingswood et al, 2014). Aussi, de nombreux traitements dans cette maladie utilisent des inhibiteurs mTOR, dans le but de rétablir la régulation de la croissance et de la prolifération cellulaire. Ces mutations pathogènes sont présentes chez 85 à 90 % des malades. Les 10 à 15% restant présenteraient des mutations en mosaïque indétectables. Les progrès scientifiques ont permis d'identifier, selon Curatolo et Maria, (2013) 405 variantes alléliques de TSC1 et 1128 de TSC2. Kingswood et al, (2019), Curatolo et Maria, (2013) et De Vries et al, (2018) ont relaté que les malades présentant des mutations sur le gène TSC2 seraient plus gravement atteints, avec des crises d'épilepsies survenant plus précocement, des indices cognitifs plus faibles, une plus grande proportion de cerveau touché par les tubercules corticaux, un taux de prévalence d'autisme plus élevé etc. Ces mutations sont retrouvées chez 70 à 80% des formes sporadiques et environ la moitié des formes héréditaires.

2. 3. Diagnostic

Le diagnostic de la STB est à la fois clinique, radiologique, histologique et génétique : on recherche des éventuelles mutations des gènes TSC1 ou TSC2 (Northrup et Krueger, 2013). Aucun symptôme pathognomonique ne permet à lui seul le diagnostic. En 2012, année de la dernière révision des critères diagnostiques, 79 experts de 14 pays différents se sont réunis. Ils ont alors défini, en plus de l'insertion d'un critère génétique, onze critères majeurs, qui étaient auparavant au nombre de dix, et six critères mineurs, qui étaient au nombre de neuf (Krueger et al, 2013). Le diagnostic de STB est certain si l'on retrouve chez un patient une mutation pathogène, deux critères majeurs, ou un critère

¹ Nombre de nouveaux cas de Sclérose Tubéreuse de Bourneville en une année

² Nombre de cas de Sclérose Tubéreuse de Bourneville dans la population à un instant donné

majeur et au moins deux mineurs. Il est possible mais non certain si l'on retrouve un critère majeur ou deux critères mineurs (Northrup et Krueger, 2013).

Critère génétique : une mutation pathogène retrouvée dans le gène TSC1 ou TSC2 lors d'une analyse génétique est suffisante pour poser le diagnostic de STB. Cependant, s'il n'est pas prouvé que la mutation entraîne un effet fonctionnel pathogène, cela ne suffit pas pour poser le diagnostic. De plus, un résultat génétique normal n'exclut pas le diagnostic car 10 à 25% des patients atteints de la maladie n'ont pas de mutation identifiée.

Critères majeurs :

- Macules hypomélaniques (trois ou plus et au moins cinq millimètres de diamètre)
- Angiofibromes (trois ou plus) ou plaque fibreuse céphalique
- Fibromes unguéaux (plus de deux)
- Patch de chagrin
- Hamartomes rétiniens
- Dysplasie corticale (tubers corticaux et/ou ligne de migration radiale de la substance blanche)
- Nodules sous épendymaire (SEN)
- Astrocytome sous épendymaire à cellules géantes (SEGA)
- Rhabdomyome cardiaque
- Lamphangioliomyomatose (LAM)
- Angiomyolipome (rAML)

Critères mineurs :

- Lésions cutanées en confetti
- Fosses d'émail dentaire (plus de trois)
- Fibromes intrabuccaux (deux ou plus)
- Patch achromique rétinien
- Kystes rénaux multiples
- Hamartomes non rénaux

Il est possible de faire un diagnostic anténatal. En effet, une des premières manifestations est l'apparition de rhabdomyomes cardiaques, qui se retrouvent souvent au niveau des ventricules, et qui sont détectables lors d'un échocardiogramme (Charif D'Ouazzane et al, 2015). Ils peuvent orienter le diagnostic et des examens complémentaires. Si un ou plusieurs rhabdomyomes sont découverts, on réalise systématiquement une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale fœtale pour rechercher une atteinte cérébrale inhérente à la maladie : la dysplasie corticale. Les atteintes cérébrales et cardiaques sont les seules manifestations détectables en période anténatale, et leur concomitance rend le diagnostic certain. En période périnatale, on peut rechercher la présence de macules hypopigmentées, qui sont les premières manifestations visibles de la maladie.

2. 4. Les atteintes possibles

De nombreuses manifestations dues à des atteintes diverses peuvent survenir dans la Sclérose Tubéreuse de Bourneville. Nous nous attacherons à décrire le plus exhaustivement possible l'ensemble des atteintes probables et ce qu'elles peuvent entraîner, au niveau du cerveau, du cœur, des reins, des poumons. Nous passerons également en revue les symptômes dermatologiques, dentaires, ophtalmologiques ainsi que les manifestations comportementales, psychiatriques,

intellectuelles, neuropsychologiques et langagières. D'une façon générale, les atteintes sont plus sévères à tout point de vue quand la mutation touche le gène TSC2.

2. 4. 1 *Manifestations cérébrales*

Selon Jansen et al, (2019) le cerveau serait l'organe le plus fréquemment touché ; 85% des patients présenteraient des atteintes du système nerveux central. Elles entraînent des nodules sous épendymaire (SEN), des astrocytomes sous épendymaires à cellules géantes (SEGA), des tubers corticaux ou des lignes de migration radiale de la substance blanche.

Par ailleurs, d'après le registre du TOSCA, entre 85 et 90% des patients présentent ou auraient présenté des crises d'épilepsie, dont 71.5% des crises focales, et 39.1% des spasmes infantiles, qui auraient davantage de conséquences sur le développement du cerveau. Les spasmes infantiles seraient également plus fréquents chez les patients porteurs de la mutation sur le gène TSC2 (Nabbout et al, 2019). Cependant, une étude de Overwater et al, (2017) met en évidence que les crises d'épilepsie en général ne seraient pas plus fréquentes chez les patients dont l'atteinte porte sur le gène TSC1 ou TSC2.

Concernant les nodules sous épendymaires (SEN) et les astrocytomes sous épendymaires à cellules géantes (SEGA), ils seraient présents dans respectivement 78 à 90% et 5 à 24% (Cotter, 2020). Histologiquement, les SEN et les SEGA se différencient par leur localisation dans le cerveau et sont très difficiles à distinguer à l'imagerie. Les SEGA peuvent être uni ou bilatéraux, et sont localisés dans le foramen de Monro ; ce sont des excroissances bénignes à croissance lente qui peuvent être détectées dès dix-neuf semaines de gestation. Ils grandissent surtout dans les deux premières années de la vie et apparaissent en général avant dix-huit ans. Dans la majorité des cas, ils sont asymptomatiques (82.3% des cas selon Jansen. et al, 2019) mais peuvent lors de la croissance avoir de graves conséquences et provoquer de nombreux symptômes. L'âge médian du diagnostic est d'environ sept ans selon le registre du TOSCA.

Enfin, on retrouve des Tubercules corticaux dans 82.2% des cas, qui se développent au stade prénatal chez 90% des patients, et qui sont détectables à partir de 20 semaines de grossesse.

2. 4. 2 *Manifestations cardiaques*

L'atteinte cardiaque est maximale à la naissance, et tend à diminuer avec l'âge. Parmi les malades, jusqu'à 70% auraient eu des signes d'atteinte cardiaque, dont la manifestation la plus fréquente est le rhabdomyome, une tumeur bénigne des muscles striés (34.3%), qui se développe la plupart du temps entre 22 et 26 semaines de gestation. Ils sont détectables à partir de 21 semaines de grossesse.

2. 4. 3 *Manifestations rénales*

Les atteintes rénales sont les troisièmes plus courantes, et celles qui entraînent le plus de mortalité à l'âge adulte ; elles sont cependant peu invalidantes dans l'enfance. Elles se manifestent dans 55 à 80% des cas par des angiomyolipomes, tumeurs rénales bénignes composées de vaisseaux, muscles et graisse (rAML). Les manifestations sont majoritairement asymptomatiques, mais peuvent entraîner des douleurs, une hypertension artérielle, une hémorragie, une hématurie (présence de sang dans les urines) ou une altération de la fonction rénale (Kingswood et al, 2019).

2. 4. 4 *Manifestations pulmonaires*

La manifestation pulmonaire la plus courante, le lamphangioliomyomatose (LAM), est une expansion du poumon par des cellules bénignes. Sa prévalence augmente avec l'âge. Il est beaucoup plus fréquent dans la population féminine : entre 30 à 40% chez les femmes de 30 ans et dans 80% des cas après 40 ans. Il peut entraîner une dyspnée progressive et des pneumothorax récurrents. Environ 10% des hommes en sont atteints et il est majoritairement asymptomatique. On peut également retrouver dans de rares cas une hyperplasie micronodulaire ou des kystes pulmonaires.

2. 4. 5 *Manifestations dermatologiques, dentaires et ophtalmologiques*

Selon le TOSCA, les signes dermatologiques les plus fréquents sont les angiofibromes faciaux qui apparaissent dans environ 57.3% des cas, et les macules hypomélaniques dans 66.8% des cas, très utiles pour le diagnostic car elles apparaissent tôt et font partie des premières manifestations visibles (Battini et al, 2018). On retrouve aussi des patchs de chagrin (27.4%), des fibromes (16.7%), et des lésions en confettis (8.6%). Au niveau dentaire, on peut remarquer des piqures dans l'émail et des fibromes gingivaux. Pour terminer, les hamartomes rétiniens (malformations d'aspect tumoral), sont fréquents et souvent asymptomatiques, mais ils peuvent entraîner une calcification de la rétine.

2. 4. 6 *Manifestations TAND*

Les TAND (TSC Associated Neuropsychiatric Disorders) regroupent les troubles psychiatriques, comportementaux, les capacités intellectuelles et scolaires des malades. Selon le registre du TOSCA, 90% des patients auraient au moins une manifestation au cours de leur vie. En ce qui concerne les problèmes comportementaux, plus de 40% présenteraient de l'hyperactivité et/ou une impulsivité. Autant de patients présenteraient également des troubles du sommeil. On recense aussi fréquemment de l'anxiété, des sautes d'humeur, de l'agressivité, une humeur dépressive etc. Au niveau psychiatrique, on retrouve des troubles du spectre autistique entre 21% (d'après De Vries et al, 2018), 40 à 50% (Schoenberger et al, 2020), et jusqu'à 61% (Vignoli et al, 2019). On observe un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité dans 19% des cas. Concernant la capacité intellectuelle et scolaire, 44% des patients auraient un quotient intellectuel situé dans la norme et 28.1% une déficience intellectuelle légère. 33% des enfants présenteraient un retard scolaire et 55.7% des déficits neuropsychologiques. Les caractéristiques comportementales ne sont pas différentes significativement, que le patient soit un homme ou une femme, ni si son atteinte est familiale ou sporadique (De Vries, Hunt, and Bolton, 2007).

2. 4. 7 *Autres manifestations*

Dans la STB, on peut également retrouver des dérèglements hormonaux (puberté anormale, anomalie de la reproduction, trouble cycle menstruel, aménorrhée, etc.), mais aussi des hamartomes hépatiques. Ce sont des petites malformations d'aspect tumoral au niveau du foie, souvent bénignes, résultant d'un développement désordonné des tissus de l'organe.

2. 4. 8 *Manifestations cognitives, neuropsychologiques et linguistiques*

Les déficits neuropsychologiques les plus marqués se situeraient au niveau de la mémoire de travail verbale et visuospatiale, de la mémoire à long terme, des fonctions exécutives et attentionnelles, surtout en situation de double tâche d'après Gallagher et al, (2013) et Prather and De Vries (2004). Des difficultés importantes en planification, orientation de l'attention et compétences visuo-spatiales seraient aussi présentes. Selon De Vries, P. J., (2010) sur 43 enfants évalués, 24% avaient des difficultés de langage, 38% un déficit en mémoire, 54% en traitement visuospatial et 66% un déficit de traitement et de contrôle exécutif. Au moins 30% des enfants d'âge scolaire auraient des difficultés en lecture, écriture, mathématique, et orthographe (Curatolo et al, 2015). Les troubles cognitifs seraient déterminés selon Jansen et al, (2008) par la proportion de volume cérébral occupé par les lésions et les tubercules corticaux, plutôt que par leur nombre, ce qu'on croyait être le cas auparavant.

Gallagher et al, (2012) ont observé grâce à l'imagerie une diminution de la latéralisation lors d'une tâche de décision sémantique, et une activation cérébrale beaucoup plus diffuse chez des malades. Ils font donc l'hypothèse que les épilepsies et les lésions cérébrales dans la petite enfance entraînent des anomalies ou une réorganisation du langage. Cependant, aucune étude n'a été réalisée sur les conséquences cliniques de cette réorganisation. Une autre étude en neuroimagerie, de Lewis et al, (2013) a montré que le faisceau arqué, très impliqué dans le langage (aire de Broca, territoire de Gershwinn et aire de Wernicke) était altéré chez les malades, et en particulier chez ceux avec troubles du spectre autistique ou un retard mental important. Ils postulent qu'une déficience mentale peut être liée à une myélinisation incomplète ou inadéquate par rapport aux témoins, ce qui expliquerait la mauvaise intégrité des voies du faisceau arqué.

Farah et al, (2019) ont administré la MSEL (Mullen Scales of Early Learning), qui regroupe cinq échelles, parmi lesquelles une échelle de langage réceptif et une de langage expressif à quatre-vingt-douze individus. Leurs résultats ont révélé que le langage expressif était significativement plus faible chez les individus du groupe ayant une mutation retrouvée sur le gène TSC2.

D'autre part, les malades déficients auraient plus de chances d'avoir des problèmes comportementaux, des troubles du spectre autistique, des troubles de l'attention avec hyperactivité et des troubles de langage. En résumé, il n'existe pas de consensus, ni d'homogénéité entre les résultats des études, ce qui suggère une importante variabilité interindividuelle. Elle pourrait être induite par les nombreuses atteintes possibles, entraînant des manifestations cliniques disparates.

2. 4. 9 *Tableaux cliniques prédominants selon l'âge des patients*

Les atteintes et les manifestations dans la STB varient grandement au cours de la vie, ainsi, il est important d'avoir un aperçu de leur expression suivant l'âge des malades (Riquet et al, 2010).

Période anténatale et périnatale.

Une atteinte cardiaque souvent asymptomatique, est présente chez 50 à 70% des patients. Dans des cas exceptionnels, elle peut entraîner une insuffisance cardiaque. Au niveau cérébral, on retrouve des tubercules corticaux dans 80% des cas, et très fréquemment des nodules sous épendymaires.

Formes du nourrisson.

On retrouve une épilepsie chez environ 90% des nourrissons, qui survient dans les deux tiers des cas dans la première année de vie, parfois sous forme d'un syndrome de West qui peut débuter dans les

deux premiers mois. Au niveau cutané, les taches achromiques (90%) sont le seul signe visible.

Formes dans l'enfance.

Dans l'enfance, il persiste une épilepsie, et les troubles du comportement apparaissent. Dans 40 à 50% des cas, une déficience intellectuelle est détectée, ainsi que des troubles du spectre autistique (17 à 61% des cas). Des taches achromiques, apparaissent, ainsi que des angiofibromes faciaux dans 75% des cas. Des manifestations rénales peuvent survenir, tout comme des hamartomes rétiens.

A partir de l'adolescence.

Les manifestations pulmonaires se manifestent souvent à cette période, ainsi que celles, au niveau du rein, qui deviennent plus fréquentes. L'atteinte dermatologique est souvent massive, ce qui impacte négativement la qualité de vie, car le préjudice esthétique est important. Des fibromes unguéaux et intrabuccaux (chez 20 à 50% des patients) surviennent à partir de 20 ans. Les manifestations TAND deviennent plus importantes encore, et une surveillance neurologique est primordiale si le patient est atteint d'un SEGA, même s'il est asymptomatique.

2. 5. Recommandations

Krueger, D. A., et al, (2013) dans leur étude, partagent les nouvelles recommandations établies par douze cliniciens spécialisés, pour le suivi de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville si elle est soupçonnée ou que le diagnostic vient d'être posé. Tout d'abord, une analyse génétique des trois générations précédentes est recommandée, pour voir si d'autres membres de la famille sont à risque. Tous les malades suspectés doivent bénéficier d'une IRM pour investiguer la présence de tubers corticaux, sous corticaux ou d'astrocytome sous épendymaire à cellules géantes (SEGA) ; si le diagnostic est certain, on doit réaliser une imagerie abdominale à la recherche d'une anomalie rénale. Chez les femmes, à partir de dix-huit ans, on évalue la fonction pulmonaire à la recherche de lamphangioliomyomatose, une maladie rare entraînant une insuffisance respiratoire chronique. Au niveau de la peau et des dents, les experts recommandent un examen clinique régulier à la recherche de lésions cutanées ou dentaires ; de même, une évaluation ophtalmique régulière et du fond de l'œil est conseillée. Si la maladie est suspectée chez un patient de moins de 3 ans, une évaluation cardiaque à la recherche d'un rhabdomyome est incontournable.

D'autres recommandations concernent le suivi à long terme. Au niveau du cerveau, il est primordial de surveiller les SEGA, surtout si un changement de comportement survient (dans ce cas, une évaluation physique et neurologique doit être réalisée), avec IRM tous les un à trois ans avant 25 ans. Passé cet âge, on peut espacer les contrôles car les risques d'augmentation sont fortement diminués. De même, jusqu'à la régression complète des rhabdomyomes, on les contrôle tous les un à trois ans. Si un LAM est présent, on contrôle sa taille, la fonction rénale et la tension artérielle. La surveillance dentaire et cutanée doit être continue chez un malade. En règle générale, il est recommandé de faire un suivi par imagerie quand des lésions sont présentes pour s'assurer de leur stabilité. De plus, il est conseillé de réaliser des évaluations complètes régulières (médicales, psychiatriques, comportementales, neuropsychologiques, psychosociales...) pour réunir des informations et définir un plan de soin adapté avec la famille et le patient. Les experts souhaiteraient que la recherche d'éventuels troubles autistiques ou déficience soit systématique, car ces troubles sont plus fréquents que ceux pulmonaires, pour lesquels le dépistage est automatique.

En 2010, De Vries donne des pistes de techniques pour le suivi des patients atteints de STB et leur famille. Tout d'abord, il parle de psychoéducation : selon lui, tous les proches de patients atteints de la maladie, dans les cercles familial et éducatif, devraient disposer d'un ensemble d'informations concernant le suivi et l'évolution des troubles pour être en mesure de s'adapter au mieux au patient. Les interventions comportementales, qui permettent d'identifier les causes d'un comportement inadapté pour les réduire ou cognitivo-comportementales, qui visent à briser les cercles vicieux des mauvais comportements, pourraient être des outils adaptés dans le suivi de ces patients. Il conseille également des techniques d'encadrement et de coaching, qui permettent de transformer les attitudes problématiques en compétences à développer. De même, il parle des approches psychodynamiques, qui visent à faire prendre conscience aux malades des processus inconscients négatifs afin de les réduire. Pour terminer, il recommande des interventions éducatives et sociales régulières pour soutenir les familles, leur qualité de vie étant nettement inférieure à celle de la population générale.

2. 6. Evolution de la maladie et complications

Les symptômes retrouvés dans la STB varient fortement en fonction de l'âge, et leur évolution peut se manifester sous différentes formes.

L'épilepsie et la fréquence des crises sont l'élément qui nuit le plus à la qualité de vie des patients et de leurs aidants, surtout que 70% d'entre elles deviennent pharmaco-résistantes (Tritton et al, 2019). Le pronostic cognitif est lié à l'âge de l'atteinte épileptique ainsi qu'au type de crise ; il est mauvais si elles ont lieu avant un an, et si ce sont des spasmes infantiles. D'après le TOSCA, 21.9% des patients ayant eu des spasmes infantiles auraient un QI normal, contre 40.7% pour ceux ayant eu des crises focales, et la majorité se situerait dans la classe des déficiences intellectuelles sévères et profondes. De plus, l'épilepsie sévère entraîne fréquemment des troubles d'apprentissage.

Concernant les TAND, la suractivité et l'impulsivité très retrouvées dans l'enfance chez les patients évolueraient en anxiété, psychose, dépression, et sautes d'humeur chez les adultes. Il persiste toutefois des troubles du sommeil et des difficultés neuropsychologiques.

Les complications dues aux atteintes cérébrales sont majoritairement dues à la croissance des SEGA : ce phénomène entrainerait une hydrocéphalie obstructive, provoquant ainsi céphalées, vision trouble, nausées et vomissements, modifications comportementales et cognitives ou la mort.

Les atteintes rénales peuvent entraîner une hypertrophie, avec une insuffisance rénale et des saignements. Les complications sont rares dans l'enfance mais sont la cause la plus fréquente de mortalité chez les adultes, allant jusqu'à nécessiter des dialyses ou des transplantations.

Concernant le cœur, les rhabdomyomes peuvent dans de rares cas entraîner une obstruction de l'écoulement ou entraver la fonction ventriculaire et provoquer une arythmie cardiaque.

Dans les poumons, des pneumothorax répétés surviennent fréquemment chez les femmes de plus de 30 ans, ainsi que des dyspnées respiratoires invalidantes (Kingswood et al, 2019).

Toutes ces complications peuvent entraîner des hospitalisations ; d'après le TOSCA, sur 143 patients, et dans les douze derniers mois, 70% d'entre eux n'auraient pas été hospitalisés, 28.7% auraient eu une hospitalisation et 6.3% trois hospitalisations ou plus. Sur cette même population, d'autres chiffres sont ressortis à propos de la qualité de vie : 31.8% des enfants ne seraient pas scolarisés en école ordinaire, 51.1% des enfants et 38.2% des adultes bénéficieraient d'une allocation d'invalidité. Pour finir, 41.8% des adultes auraient un emploi. Ces données montrent que la Sclérose Tubéreuse de Bourneville a de nombreuses conséquences sur la qualité de vie des personnes atteintes, qu'elles soient enfants ou adultes.

2. 7. Prise en charge globale

Sur la base du registre du TOSCA sur 2211 patients, 31 pays européens confondus, il nous a été possible de réunir des informations sur les modalités de prise en soin.

Concernant les épilepsies, 96.8% des patients présentant des spasmes infantiles et 98.1% des crises focales sont traités, principalement par GABAergics, ou adrénocorticotropes. En troisième lieu, on pratique la chirurgie, puis les inhibiteurs mTOR ou la stimulation du nerf vagal. Dans le cas où les épilepsies étaient pharmaco-résistantes, la chirurgie a montré d'excellents résultats (57%).

Dans le traitement des SEGA, les inhibiteurs mTOR sont préférés dans le cas où le patient a moins de neuf ans, ou si la croissance est asymptomatique, c'est-à-dire dans la majorité des cas. Sinon, si le patient souffre de symptômes ou après neuf ans, la chirurgie est privilégiée. Ces traitements concernent environ 40% des patients (Jansen et al, 2019).

Au niveau de la prise en charge des angiomyolipomes rénaux, qui concernent environ 29.7% des patients, les traitements inhibiteurs mTOR sont utilisés dans 45.7% des cas, surtout chez les enfants. On utilise aussi l'embolisation dans 44.8% des cas, à partir de l'adolescence (Marques et al, 2019).

Pour traiter les lamphangioliomyomatoses (chez 32.5% des patients), les inhibiteurs mTOR sont utilisés dans 60% des cas, et dans 100% des cas en France (Marques et al, 2019).

Concernant la prise en charge des TAND, De Vries et al, (2018), ont montré que 20% des patients seraient traités : les auteurs concluent que les patients sont sous diagnostiqués et sous traités à ce niveau. Le TOSCA recense 35% des enfants et 13% des adultes malades pris en charge. Par ailleurs, les troubles comportementaux pourraient résulter de troubles neuropsychologiques sous-jacents : une mauvaise planification et de l'impulsivité pourraient entraîner un comportement déviant. Ainsi, des préconisations de traitement des TAND passant par une rééducation neuropsychologique ont été évoquées par Prather and De Vries, (2004).

Quant aux symptômes cutanés, ils seraient majoritairement traités par laser ou mTOR (Kingswood et al, 2017).

Beaucoup d'essais cliniques sont en cours pour déterminer si les inhibiteurs mTOR seraient efficaces au niveau des manifestations neurologiques et neuropsychologiques ; ces traitements servent déjà pour atténuer de nombreux symptômes, mais les recherches actuelles visent à étendre davantage ses bénéfices pour la prise en charge des patients atteints de STB.

Pour conclure, les coûts de prise en charge dans la maladie de la STB sont difficilement calculables d'après les études basées sur le TOSCA. Ceci pour plusieurs raisons : suivant les pays, les techniques médicales et les pratiques cliniques sont différentes, ainsi que l'accès aux traitements, les modalités de remboursement etc. De plus, les tableaux cliniques étant aussi variés, il est difficile d'obtenir des chiffres significatifs, car tous les patients n'ont pas besoin du même suivi (Marques et al, 2019). Pour terminer, de nombreux aspects restent peu pris en compte dans la prise en charge, en particulier sur les troubles TAND, les troubles neuropsychologiques, du langage etc.

2. 8. Prise en charge orthophonique

Comme évoqué précédemment, il existe très peu de données récentes dans la littérature concernant la prise en charge orthophonique de la STB. Les seuls articles que nous ayons recensés évoquant le langage sont développés dans la partie « neuropsychologie et langage ». Ils portaient sur la localisation cérébrale du langage dans cette maladie, et l'importante prévalence de troubles du spectre autistique plus importante qu'en population générale. De même, Curatolo et al, (2015),

évoquent que les enfants malades tendent à pâtir de troubles des apprentissages, ou de difficultés en mathématiques. Ces domaines relèvent de l'orthophonie, mais nous n'avons trouvé aucune recommandation au sujet d'une évaluation ou d'une prise en charge orthophonique, alors même que les experts conseillent d'évaluer tous les domaines chez les patients atteints de la STB.

3. Synthèse

En conclusion, les tableaux cliniques dans la STB sont très hétérogènes : les variations interindividuelles sont importantes, les pronostics sont difficiles à établir, et les atteintes cognitives fluctuent grandement. Les données concernant les symptômes, la prise en charge et l'évolution de la maladie sont relativement nombreuses. En revanche, à notre connaissance, il n'existe aucune référence à l'intervention de l'orthophoniste dans l'évaluation ou la prise en charge, et les études faisant état du développement du langage chez ces patients sont extrêmement rares. Ainsi, comme l'ont également fait remarquer Schoenberger et al, (2020) il serait profitable aux cliniciens d'enrichir les données dans le champ du langage en réalisant des recherches complémentaires dans le domaine, car « les études n'ont pas encore évalué le rôle [et le bon déroulement] du développement du langage ».

Notre but est donc d'apporter des données cognitivo-linguistiques nouvelles, afin d'améliorer les connaissances de la maladie concernant les compétences langagières, orales et écrites des patients. Nous faisons l'hypothèse que les atteintes langagières, si elles sont présentes, seront très différentes d'un patient à l'autre, à l'image de leurs tableaux cliniques. Par ailleurs, nous tenterons de déterminer si certains éléments des tableaux cliniques favorisent l'apparition de ces troubles du langage, ou s'ils influencent leur sévérité.

II. Méthodologie

1. Recrutement des patients et récolte des données

Les patients qui ont été inclus dans notre étude correspondent à tous les patients qui ont été vus au CRÉER de Lille, le Centre de Référence des Epilepsies Rares, entre Avril 2019 et Janvier 2021. Pour entrer dans la cohorte, différents critères d'inclusion ont été définis : les patients devaient avoir entre deux et quinze ans, présenter une STB diagnostiquée, et avoir bénéficié d'une évaluation orthophonique du langage et de la communication lors de leur venue au centre.

Au total, notre cohorte est composée de vingt-trois patients.

Outre les résultats aux épreuves langagières, nous avons également référencé la présence d'autres variables que nous définirons ensuite. Ces variables pourront nous aider à dresser des profils cliniques qui pourraient nous permettre de dresser un profil langagier des patients atteints de STB. Nous passerons en revue ces éléments ci-dessous.

2. Description de la cohorte

Notre cohorte définitive est donc composée de vingt-trois patients ($n = 23$) qui sont divisés en deux groupes selon leur classe d'âge afin de pouvoir évaluer leurs compétences en langage oral et écrit. Les enfants de six ans ou moins, qui ne sont pas encore entrés dans l'apprentissage du langage

écrit seront évalués avec une batterie spécifique, seulement sur le langage oral. Pour les enfants de six ans ou plus ayant commencé l'apprentissage de la lecture, ils seront évalués sur le langage oral et écrit. En plus des scores quantitatifs obtenus aux épreuves langagières, nous avons décidé de prendre en compte d'autres éléments non orthophoniques, qualitatifs cette fois, qui nous aideront à dresser des profils cliniques. Effectivement, en incluant des informations médicales, nous pourrions voir si une certaine atteinte entraîne un déficit langagier sur un domaine particulier. Dans cette optique, nous avons ajouté, en plus des variables démographiques (nom, prénom, date de naissance, âge et sexe), d'autres variables.

Nous allons donc décrire précisément les caractéristiques de notre cohorte dans le tableau 1.

Tableau 1 : Profils cliniques des patients de la cohorte présentant une STB (n = 23).

Caractéristiques démographiques	
Genre masculin	47.83 % (n = 11)
Age :	
Inférieur à 6 ans	17.39 % (n = 4)
Supérieur à 6 ans	82.61 % (n = 19)
Variables étiologiques	
Analyse génétique effectuée	82.61 % (n = 19)
Gène TSC2 identifié	56.52 % (n = 13)
Forme familiale retrouvée	26.03 % (n = 6)
Variables neurologiques	
Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes	39.13 % (n = 9)
Antécédents d'épilepsie	78.26 % (n = 18)
Epilepsie pharmaco-résistante	34.78 % (n = 8)
Tubers	82.61 % (n = 19)
Nodule sous-épendymaire	78.26 % (n = 18)
Autres variables médicales	
Atteinte cardiaque	56.52 % (n = 13)
Atteinte rénale	78.26 % (n = 18)
Atteinte pulmonaire	0 % (n = 0)
Atteinte dermatologique	82.61 % (n = 19)
Atteinte dentaire	4.35 % (n = 1)
Atteinte ophtalmologique	30.43 % (n = 7)
Variables psycho-comportementales et cognitives	
Troubles de l'humeur	21.74 % (n = 5)
Troubles du comportement	26.09 % (n = 6)
Autres (troubles du sommeil, de l'alimentation...)	34.78 %

	(n = 8)
Déficience intellectuelle légère à sévère	47.83 % (n = 11)
Diagnostic de troubles du spectre autistique	8.70 % (n = 2)
Variables environnementales	
Suivi psychologique actuel	13.04 % (n = 3)
Suivi orthophonique actuel	56.52 % (n = 13)
Scolarité ordinaire	56.52 % (n = 13)

1. Note : on considère que tous les enfants en CP ont plus de six ans.
2. Pour cette variable, n = 17

Pour les cases nommées « atteinte », nous considérons qu'un enfant est atteint s'il présente au moins une des manifestations spécifiques à la STB concernant la localisation dont il est question.

Dans les « troubles du comportement », nous admettons comme tels l'hyperactivité, les comportements stéréotypés, l'auto ou hétéro-agressivité, et en règle générale, tout ce qui a trait aux comportements. Sont considérés comme « troubles de l'humeur » les troubles anxieux, dépressifs, ayant un rapport avec les états émotionnels généraux des patients. Nous avons choisi de les séparer dans le tableau car même si dans les manifestations cliniques décrites dans la littérature, tous ces éléments sont regroupés sous l'appellation « TAND », des distinctions étaient faites dans les divers comptes-rendus médicaux auxquels nous avons eu accès pour la saisie des données.

Pour terminer, à propos de la « scolarité ordinaire », nous admettons ici qu'un enfant répond à cette appellation quand il est en inclusion totale, même s'il bénéficie d'aménagements humains ou matériel spécifiques (AVS, tiers temps...). Par exemple, un enfant qui suit une scolarité en ULIS (Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire) sera considéré comme n'étant pas en milieu scolaire ordinaire.

3. Evaluation orthophonique des patients

2. 1. Outils utilisés

Deux outils différents ont été choisis pour l'administration des épreuves de langage. Effectivement, notre cohorte regroupe des enfants avec une étendue d'âge très importante, et en orthophonie, il existe très peu de tests ou de batteries qui regroupent des épreuves d'évaluation pour une tranche d'âge aussi importante. De plus, ces deux outils standardisés ont été choisis car ce sont les plus récents présents au centre référence, et ceux présentant les meilleures qualités paramétriques possibles. Notre but était de situer les résultats des enfants de notre cohorte par rapport à une population représentative de la population générale. Par ailleurs, les deux batteries qui ont été sélectionnées ont été construites avec une architecture semblable.

La première a permis d'évaluer le langage oral chez les enfants de deux à six ans, la seconde le langage oral et écrit chez ceux de six à quinze ans. Pour les enfants de six ans, la batterie est sélectionnée en fonction de la période de l'année scolaire pendant laquelle le bilan est effectué. Suivant les recommandations des batteries, nous utilisons la batterie des plus grands dès que l'enfant de six ans entre dans les apprentissages du langage écrit, c'est-à-dire dès qu'il est entré en Classe Préparatoire.

La batterie EVALO 2-6 a donc été utilisée pour les quatre enfants dont l'âge se situe entre deux et six ans. Elle a été créée par Françoise Coquet, Pierre Ferrand et Jacques Roustit, et est éditée par OrthoEdition depuis 2008. Cette batterie comporte quarante-sept épreuves évaluant le langage oral.

Pour les dix-neuf enfants âgés de six à quinze ans, la batterie EVALEO 6-15 a été exploitée. Créée par Christine Maeder, Jacques Roustit, Laurence Launay et Monique Touzin, elle permet l'évaluation du langage oral et écrit, ainsi que les compétences sous-jacentes chez les enfants, dès la Classe Préparatoire et jusqu'en troisième. Elle est éditée par OrthoEdition depuis avril 2018. Elle regroupe une soixantaine d'épreuves.

C'est donc parmi les épreuves de ces deux batteries qu'ont été sélectionnées celles qui semblaient les plus adaptées à l'évaluation du langage oral et écrit chez les enfants STB.

2. 2. Epreuves orthophoniques

2. 2. 1 *EVALO 2-6*

A destination des enfants de cette classe d'âge, neuf épreuves ont été choisies pour tester les compétences dans l'ensemble des domaines du langage oral, sur les versants expressif et réceptif. Les mêmes épreuves ont été proposées à tous les enfants de cet âge. Aucun ordre précis n'est spécifié dans le manuel de la batterie, si ce n'est que les épreuves testant le versant expressif sont à faire passer avant celles qui testent le versant réceptif ; nous avons donc respecté cette consigne. Nous allons détailler ces épreuves et expliquer en quoi elles consistent.

Prérequis à la communication :

Avant que l'enfant ne commence à parler avec des mots et ne construise son langage, il développe certaines compétences de communication qui vont faciliter et permettre l'émergence du langage. Ces prérequis sont donc primordiaux à évaluer, car leur absence peut présager des difficultés futures en langage oral. Pour les observer, on a choisi deux épreuves.

Premièrement, on évalue « **l'attention aux sons** », afin de tester les gnosies auditives de l'enfant. Dans cette tâche l'enfant entend des bruits et doit montrer l'image qui correspond au bruit qu'il entend.

Deuxièmement, l'épreuve des « **collections** » a été proposée, pour évaluer la notion d'appariement et de regroupement. L'objectif est de déterminer si l'enfant peut extraire un critère commun de choses différentes. Des figurines sont à disposition, et l'enfant a pour consigne de mettre ensemble ce qui va ensemble.

Phonétique :

L'épreuve de « **test phonétique** » teste l'inventaire phonétique de l'enfant, c'est-à-dire sa capacité à prononcer les sons de la langue française. Il a donc pour consignes de répéter des voyelles, et des syllabes simples pour tester les consonnes.

Phonologie :

Quand on teste la phonologie, on veut voir si l'enfant a correctement encodé les sons de la langue (en réception) et sait les enchaîner au sein des mots (en production). On a donc choisi l'épreuve de « **répétition de logatomes** », qui teste la phonologie en expression. Dans cette épreuve, on demande à l'enfant de répéter des mots qui n'existent pas.

Lexique :

On teste le lexique sur les deux versants du langage, à savoir le lexique passif, le nombre de mots que l'enfant comprend, et le lexique actif, le nombre de mots que l'enfant peut produire en contexte.

Pour tester le lexique passif, on fait passer l'épreuve de « **désignation** ». L'enfant entend un mot et doit montrer sur une planche d'images celle qui correspond au mot qu'il vient d'entendre.

Pour tester le lexique actif, on fait passer l'épreuve de « **dénomination** ». L'enfant voit une série d'images et doit les dénommer. S'il n'y parvient pas, on lui offre une ébauche avec le premier son du mot. Si l'enfant ne connaît pas le mot, on le lui dit et il doit le répéter ; dans ce cas, on teste la phonologie sur le versant expressif.

Morphosyntaxe :

De même que pour le lexique, la morphosyntaxe sur les deux versants du langage sera testée : trois épreuves choisies évaluent ce domaine.

Pour tester la capacité de l'enfant à comprendre les structures morphosyntaxiques, l'épreuve de « **compréhension morphosyntaxique** » lui est proposée. Ici, l'examineur dispose de plusieurs figurines qu'il donne à l'enfant. Quand il dit une phrase, l'enfant doit la mimer avec les figurines.

Pour évaluer sa capacité à produire des phrases syntaxiquement correctes, l'examineur propose l'épreuve de « **programmation morphosyntaxique** ». Il dispose des mêmes figurines que dans l'épreuve décrite ci-dessus ; cette fois, c'est lui qui mime une action. Il ébauche la phrase pour induire une certaine structure et l'enfant la complète.

Pour terminer, l'épreuve de « **répétition de phrases** » est proposée. Dans cette tâche, l'enfant doit répéter des phrases de plus en plus longues et syntaxiquement complexes, si bien qu'il doit s'appuyer sur ses connaissances syntaxiques pour réussir cette épreuve. Cette épreuve peut également évaluer la mémoire à court terme verbale.

2. 2. 2 EVALEO 6-15

Pour les enfants dont l'âge se situe dans cet intervalle, onze épreuves ont été sélectionnées dans le but d'évaluer à la fois le langage oral et le langage écrit. Parmi ces onze épreuves, six concernent l'évaluation du langage oral : une épreuve de phonologie, deux épreuves de lexique et trois épreuves de morphosyntaxe. Nous ne les détaillerons pas, puisque ce sont les mêmes que pour l'évaluation du langage chez les enfants plus jeunes, même si elles sont plus complexes. Nous allons en revanche passer en revue celles qui concernent l'évaluation du langage écrit.

Lecture :

Pour évaluer la lecture, on teste d'abord la « **lecture de mots** ». Cette épreuve permet d'évaluer la procédure d'identification de mots. Dans cette épreuve, l'enfant a pour consigne de lire le mieux possible et le plus vite possible les mots qui apparaissent à l'écran. Dans cet exercice, on retrouve des mots avec des sons simples et complexes, des mots réguliers et irréguliers.

On propose ensuite à l'enfant l'épreuve de « **lecture de texte signifiant** ». On donne la même consigne à l'enfant : lire le mieux possible et le plus vite possible. Cette épreuve place l'enfant en situation écologique ; ce sont les textes qu'il retrouve à l'école et dans la vie quotidienne.

La dernière tâche en lecture est la « **lecture de texte non signifiant** ». C'est la tâche la plus pure pour évaluer la leximétrie, c'est-à-dire l'efficacité et la vitesse de lecture. L'enfant ne peut pas s'aider du contexte pour lire, et ne peut pas compenser des difficultés de lecture en « devinant » la fin

d'une phrase. Comparer les résultats de cette épreuve avec celle de la lecture de texte signifiant permet de voir si l'enfant s'aide du contexte de l'histoire pour lire un texte. Un texte non signifiant est plus difficile à lire car le lecteur n'a aucun appui pour tenter de prédire le mot suivant, il lit en général moins vite et peut faire plus d'erreurs. Avec un texte signifiant, le lecteur peut compenser ses difficultés en s'aidant du contexte.

Transcription :

Pour tester la transcription, nous avons choisi deux épreuves. La première est la « **dictée de phrases** ». Six phrases sont dictées à l'enfant, et on évalue la morphologie flexionnelle, l'orthographe lexicale, l'orthographe dérivationnelle et l'orthographe phonétique. Les conversions phonographémiques rentrent également en compte dans la réussite de cette épreuve.

La seconde est la « **décision orthographique** » ; dans cette épreuve, on propose des phrases à trous à l'enfant. Il doit combler ce qu'il manque, en choisissant parmi trois ou quatre propositions la bonne orthographe du mot qu'il manque. Cette épreuve permet de tester la connaissance des règles en levant des contraintes présentes lors d'une dictée de phrase, afin d'alléger le coût cognitif et de voir si dans ce cas, l'enfant sait appliquer lesdites règles. Comparer les résultats à ces deux épreuves peut permettre de différencier si la règle est connue, disponible mais non mobilisable, ou simplement inconnue de l'enfant.

2. 2. 3 Homogénéisation de la cohorte

On remarque que cinq des six épreuves évaluant le langage oral dans les deux cohortes portent le même intitulé. Par ailleurs, elles présentent une consigne semblable et des tâches apparentes, bien qu'elles soient adaptées à l'âge et au niveau scolaire des enfants. Comme elles sont construites sur des bases théoriques similaires, nous considérons qu'elles évaluent les mêmes processus et structures du langage, même si les items ne sont pas identiques. Dans l'ÉVALO 2-6, il y a une épreuve évaluant la phonétique et dans l'ÉVALEO 6-15, une évaluant la phonologie en expression. Comme il n'y a pas de correspondance entre ces deux épreuves qui n'évaluent pas le même domaine du langage, nous avons décidé de ne pas les prendre en compte pour l'analyse de notre cohorte ; nous réaliserons toutefois une analyse qualitative concernant ces épreuves. Nous pouvons donc, en excluant ces deux épreuves, regrouper les deux groupes de patients. Ainsi, pour le langage oral, notre cohorte totale est de vingt-trois enfants ($n = 23$). En revanche, concernant le langage écrit, nous avons à notre disposition une cohorte de dix-neuf patients ($n = 19$), c'est-à-dire ceux ayant été évalué avec l'ÉVALEO 6-15.

2. 3. Normalisation des données brutes

Trois types de données sont obtenues après l'évaluation dans l'ÉVALEO 6-15. Ce sont les scores bruts, les centiles et les écarts-types. Dans l'ÉVALO 2-6, on accède au score brut et aux écarts types. Les scores bruts standardisés permettent de comparer le score d'un patient à la distribution théorique de tous les scores des enfants de sa tranche d'âge. Ceci est présenté sous forme de rang centile ou de note z. Les répartitions ne suivant pas une loi normale dans toutes les épreuves sélectionnées, utiliser les écarts-types ne nous a pas paru pertinent dans l'ÉVALEO 6-15. Nous utiliserons donc les centiles avec l'ÉVALEO 6-15 et les écarts-types pour l'ÉVALO 2-6 pour comparer les enfants de notre cohorte à la population contrôle.

2. 3. 1 *Étalonnage de l'ÉVALO 2-6*

L'ÉVALO 2-6 est un outil élaboré dans le cadre de l'évaluation du langage oral et de ses prérequis, ainsi que les aptitudes à l'acquisition du langage écrit pour les enfants de deux ans six mois à six ans et trois mois. Il est basé sur une approche socio-interactionniste, c'est-à-dire le développement des interactions, ainsi que sur une approche psycholinguistique, qui s'intéresse aux différentes étapes permettant la structuration des compétences linguistiques.

Pour constituer la population contrôle, les auteurs ont séparé deux groupes d'enfants : les enfants « tout venant », qui sont au nombre de 746, et les enfants « relevant d'une prise en charge orthophonique », soit 134 enfants. Un étalonnage est réalisé par tranche de six mois, de deux ans six mois à six ans ; il y a donc huit étalonnages différents. Il existe deux versions dans cette batterie : une pour les « petits », les enfants de deux ans trois mois à quatre ans trois mois et une version « grands », pour les enfants de quatre ans trois mois à six ans trois mois. Pour chacune de ces deux versions, il est possible de faire passer une version courte ou longue.

Les auteurs ont pris en compte de nombreux éléments dans la constitution de l'échantillonnage : le genre, la catégorie socio-professionnelle des parents, la provenance géographique, des critères d'inclusion pour ceux bénéficiant d'une prise en charge orthophonique, ainsi que les contextes de garde des enfants : « milieu familial », « crèche » ou « classe maternelle ».

L'analyse statistique de l'échantillon ayant validé la distribution des résultats suivant une loi normale, les moyennes et les écarts types sont des valeurs utilisables et utilisés pour situer un enfant parmi la population contrôle dans cette batterie.

Pour chaque épreuve, on obtient donc un score brut, qui permet de calculer un écart type qui place l'enfant dans une des cinq zones définies par le manuel :

Couleurs		Codage	Correspondance en intervalles de scores en fonction des écarts-type
Zone bleue	Espace de scores supérieurs à la norme	+	Score supérieur à +0.1 ET
Zone verte	Espace de scores relatifs à la norme	Moyenne	Score compris entre -0.99 et 0 ET
Zone jaune	Espace de scores critiques	-	Score compris entre -1.99 et -1 ET
Zone orange	Espace de scores inférieurs		Score compris entre -2.99 et -2 ET
Zone rouge	bas		Score inférieur à -3 ET

Figure 1 : Correspondance des zones en intervalles d'écarts-types (Coquet et al, 2009).

Ce tableau nous permet donc de déterminer où l'enfant se situe par rapport aux enfants de sa classe d'âge parmi la population contrôle, afin d'interpréter ses résultats. Quand un enfant se situe dans la zone orange ou la zone rouge, les « espaces de score inférieurs bas », c'est-à-dire que son score le place en dessous de deux écarts-type, on considère que l'épreuve est échouée.

2. 3. 2 *Étalonnage de l'ÉVALEO 6-15*

L'ÉVALEO est une batterie qui permet l'évaluation du langage oral et écrit chez les enfants de six à quinze ans.

Pour constituer une cohorte de 1524 sujets, les auteurs ont pris en compte de nombreux

éléments. Tout d'abord, une répartition par niveau scolaire a été faite pour tous les enfants ; l'ÉVALEO couvre l'évaluation de neuf classes d'âge, du CP à la troisième. Cependant il y a deux étalonnages différents pour les CP et les CE1, et on choisit l'un plutôt que l'autre suivant le moment de l'année scolaire : un étalonnage existe pour les premiers et les troisièmes trimestres de ces deux niveaux scolaires. Il y a donc onze étalonnages différents dans cette batterie.

Par ailleurs, les sujets contrôles ont une bonne répartition géographique et viennent de sept pôles universitaires différents (Toulouse, Lyon, Nancy, Lille, Nantes, Paris et Nice).

Parmi les 1524 sujets contrôles, les auteurs ont constitué un groupe de 1417 enfants, répondant à des critères d'inclusion les plaçant dans la catégorie « tout venant ». Ils ont aussi inclus un groupe de 107 enfants dits « pathologiques », sur une base de critères d'inclusion, répartis dans les différents niveaux scolaires, parmi lesquels des enfants dyslexiques et/ou dysorthographiques, ainsi que des enfants dysphasiques.

Pour chaque épreuve, les résultats sont automatiquement calculés sur l'ordinateur ; la passation des épreuves que nous avons choisies est presque entièrement informatisée. Nous obtenons donc un score brut, qui situe l'enfant dans une classe de centiles : l'étalonnage de chaque épreuve est réparti en sept classes inégales qui se rapprochent de la répartition d'une loi normale. Les sept classes suivent les pourcentages suivants : 7%, 13%, 18%, 24%, 18%, 13% et 7%. Elles s'organisent de façon suivante :

Normalité						
1	2	3	4	5	6	7
7%	13%	18%	24%	18%	13%	7%
Centiles <7	7-20	21-38	39-62	63-80	81-93	>93
60% de la population						

Figure 2 : Répartition des centiles en sept classes (Launay et al, 2018).

Ainsi, on peut interpréter les résultats à une épreuve : si un patient se situe dans la **Classe 1**, il est dans la tranche pathologique des enfants de son niveau scolaire. S'il est dans la **Classe 2**, il est à la limite de la pathologie. Les **Classe 3, 4 et 5** correspondent à la norme inférieure, la norme et la norme supérieure. La **Classe 6** et la **Classe 7** représentent les résultats très supérieurs à la norme.

Il est également possible de voir les résultats des patients en écart-type, toutefois, cette méthode n'est pas celle conseillée par le manuel, étant donné que les épreuves dont la répartition est gaussienne sont très rares.

4. Manifestations cliniques et trouble du langage : choix des variables et des seuils de déficit.

Nous avons tenté de mettre en évidence l'existence de liens entre la présence de certaines caractéristiques des tableaux cliniques des patients et la présence d'un trouble du langage, afin de déterminer si certains facteurs peuvent être prédictifs. Tout d'abord, Van Daal et al, (2009) ont montré que chez les enfants présentant un trouble du langage sans origine biomédicale, une déficience intellectuelle est un facteur prédictif de trouble du langage. Or, il a été précisé qu'il existait une corrélation entre le nombre de tubers corticaux et le quotient intellectuel des patients (Kassiri et al, 2011). Par ailleurs, Wang et al, (2017) ont déterminé que l'épilepsie était la première cause de retard mental chez les enfants atteints de STB. Plus elle est sévère, c'est-à-dire qu'elle nécessite la prise de plusieurs traitements différents (Benova et al, 2018), et plus elle survient tôt dans le développement

de l'enfant, plus le risque de déficience intellectuelle est élevé (Overwater et al, 2017).

Ainsi, nous avons décidé de choisir, en accord avec la littérature plusieurs variables pour déterminer s'il existe une corrélation entre elles et la présence d'un trouble du langage (oral et/ou écrit) : la présence d'une épilepsie, de tubercules corticaux ainsi que d'une déficience intellectuelle. Il nous a également paru pertinent d'effectuer la même analyse avec d'autres variables : le sexe, le gène identifié responsable de la STB, la présence d'un SEGA, de nodules sous épendymaires. Nous avons également choisi des variables cognitives, à savoir la présence, de troubles du comportement, de l'humeur, et la présence d'un trouble du spectre autistique. Pour terminer, nous avons regardé si les enfants présentant des troubles du langage bénéficiaient d'une prise en charge orthophonique et suivaient une scolarité ordinaire.

Nous avons ensuite déterminé grâce aux manuels un seuil en dessous duquel une compétence dans le domaine testé est considérée comme déficitaire. Lorsqu'un enfant obtient dans une épreuve un score brut le situant dans la Classe 1 dans l'EVALEO 6-15, l'épreuve est échouée et le place dans la tranche pathologique des enfants avec lesquels on le compare. Dans l'ÉVALO 2-6, le score de l'enfant est pathologique à une épreuve s'il se situe dans la Classe 1 ou 2. Nous faisons cette dissociation dans le but de faire correspondre les seuils de déficits des deux batteries, comme les sujets contrôles ne sont pas répartis de la même manière.

Un enfant qui obtient un score le plaçant dans les Classes 3, 4, 5 pour l'ÉVALO 2-6 et 2, 3, 4, 5, 6 et 7 dans l'EVALEO 6-15 est considéré comme ayant réussi l'épreuve, même de justesse pour éviter le seuil pathologique.

Par ailleurs, quand les difficultés sont telles que l'épreuve est impossible à faire passer, et même si nous n'obtenons par conséquent aucun résultat quantitatif, nous considérons que l'épreuve est échouée. Le score de l'enfant est donc déficitaire, il n'est pas compétent dans ce domaine.

Pour terminer, nous avons dû déterminer les critères à partir desquels nous considérons que l'enfant présente un trouble du langage. Pour que l'on diagnostique un trouble du langage, il faut que les épreuves permettent d'objectiver un déficit dans un ou plusieurs domaines qui entraîne des retentissements dans la vie quotidienne. Pour l'exclure, il faut au contraire que les épreuves ne mettent en évidence aucun déficit, et qu'il n'y ait aucune plainte rapportée dans ce domaine.

Ainsi, concernant le langage oral, nous avons considéré que les enfants ayant échoué à plus d'une épreuve, et dont les parents évoquaient des difficultés de langage, présentaient un trouble du langage oral. Pour les enfants qui avaient une seule épreuve dont le score était chuté, nous avons cherché dans son dossier si lui ou ses parents avaient une plainte dans le domaine du langage. Lorsqu'il n'y en avait pas, nous avons considéré que l'enfant ne présentait pas de trouble du langage oral.

Pour le langage écrit, nous avons procédé de la même manière. Nous avons estimé que si un enfant avait échoué à au moins une épreuve de lecture ou d'écriture, et qu'il existait une plainte chez lui ou son entourage, il présentait un trouble du langage écrit.

Afin de pouvoir déterminer si certains facteurs sont prédictifs ou que des liens existent entre les variables nommées plus haut et les troubles du langage oral, nous avons classé les enfants en deux catégories : présence ou absence de troubles. Nous avons donc considéré qu'un enfant ayant, selon son entourage, des difficultés, et qui échouait à plus d'une épreuve (qui se situe dans la Classe 1 ou « NR ») avait un trouble du langage oral. Pour ceux qui ont échoué à une épreuve ou moins, et dont les parents ne rapportent pas de plainte, ils sont considérés comme n'ayant pas de trouble.

Concernant le langage écrit, nous avons adopté les mêmes critères. Un enfant éprouvant, selon lui ou son entourage, des difficultés et ayant échoué à au moins une épreuve en lecture ou en écriture

(c'est-à-dire se plaçant dans la Classe 1 ou « NR »), présente un trouble du langage écrit.

5. Analyse statistique

Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse descriptive des données de notre population afin d'estimer la prévalence des troubles. Dans un second temps, nous avons recherché si des liens existent entre les profils cliniques et la présence associée d'un trouble du langage oral. Notre but est de déterminer si, chez les patients présentant un trouble du langage oral, nous retrouvons des points communs dans les tableaux cliniques. Si nous parvenions à dégager un ou plusieurs éléments qui sont souvent présents quand il existe un trouble du langage, nous pourrions dire qu'un patient a plus de risques d'en développer un s'il présente la caractéristique en question. Pour cela, nous avons employé plusieurs outils.

Nous avons choisi d'utiliser des tests non paramétriques, car les caractéristiques de notre cohorte ne nous permettaient pas de remplir les conditions nécessaires à l'application de tests paramétriques. Tout d'abord, nous avons choisi le test du Chi², que l'on utilise pour comparer deux variables qualitatives nominales sur deux groupes indépendants. En outre, en raison du nombre réduit de participants à notre cohorte, ce choix nous a paru être le plus pertinent. Concernant les variables pour lesquels moins de cinq patients étaient concernés, nous avons préféré le test de Fischer.

Nous avons donc construit des tableaux croisés dynamiques afin de déterminer s'il existait une relation significative entre les douze variables définies et la présence de trouble du langage oral.

Ensuite, nous avons utilisé le logiciel d'analyse statistique SPSS pour faire un test U de Mann-Whitney, ou test de Wilcoxon-Mann-Whitney, également non paramétrique, qui permet de comparer sur deux échantillons une variable quantitative (ici le nombre d'épreuves déficitaire en langage oral chez chaque enfant) par rapport aux autres. Le but est de déterminer s'il existe une différence entre le nombre d'épreuves déficitaires et la présence d'une variable.

Pour ces trois tests, nous considérons qu'il existe un lien significatif entre deux variables lorsque la p-value obtenue est inférieure à .05.

III. Résultats

1. Analyse descriptive

1. 1. Prévalence des troubles du langage oral

Si nous postulons qu'un enfant a un trouble du langage oral lorsqu'il est déficitaire à plus d'une épreuve en langage oral et que l'entourage émet une plainte, alors, dans cette cohorte, seize enfants sur les vingt-trois présents présentent un trouble du langage oral, soit 69.57%. Ainsi, sept enfants (30.43%) n'ont pas de trouble du langage selon les critères que nous avons définis.

Parmi les seize enfants avec trouble du langage oral, nous n'avons pu mener à terme la passation d'aucune épreuve pour 5 enfants (31.25%), à cause de trop grandes difficultés. Au contraire, douze enfants sur les vingt-trois ont pu participer à l'ensemble des tâches proposées (52.17%). Dans le tableau 2, nous avons détaillé les performances des enfants de la cohorte pour toutes les épreuves de langage oral.

Tableau 2 : Prévalence des troubles du langage oral chez les enfants STB par domaine.

		Compréhension	Expression
Articulation (n = 4)	<i>Pathologie</i>		75 % <i>n = 3</i>
	<i>Norme</i>		25 % <i>n = 1</i>
Phonologie (n = 19)	<i>Pathologie</i>		57.89 % <i>n = 11</i>
	<i>Norme</i>		42.11 % <i>n = 8</i>
Lexique (n = 23)	<i>Pathologie</i>	69.56 % <i>n = 16</i>	78.26 % <i>n = 18</i>
	<i>Norme</i>	30.45 % <i>n = 7</i>	21.74 % <i>n = 5</i>
Morphosyntaxe (n = 23)	<i>Pathologie</i>	73.91 % <i>n = 17</i>	52.17 % <i>n = 12</i>
	<i>Norme</i>	26.09 % <i>n = 6</i>	47.83 % <i>n = 11</i>

1. 2. Prévalence des troubles du langage écrit

Pour les troubles du langage écrit, nous considérons qu'un score déficitaire à au moins une épreuve traduit un trouble du langage écrit (tableau 3). Chaque enfant présentant un échec dans les épreuves de langage écrit présentait également une plainte concernant ce domaine, résultant de lui-même ou de son entourage. Ainsi, dix-huit enfants sur les dix-neuf présenteraient selon les tests, d'une façon certaine un trouble du langage écrit, soit 94.74% des enfants. Pour le dernier enfant, nous ne pouvons dire avec certitude ni que ses compétences en langage écrit sont préservées, ni qu'il présente un trouble. Effectivement, malgré une plainte retrouvée dans l'anamnèse effectuée avec les parents, les épreuves n'ont pas permis d'objectiver de trouble en lecture ni en transcription. Il aurait néanmoins fallu évaluer sa compréhension.

Dans ce contexte, comme presque tous les enfants présentent un trouble du langage écrit, les variables du profil clinique qui pourraient être associées à un trouble du langage écrit n'ont pas été recherchées avec une analyse statistique.

Aucun des enfants n'a passé la totalité des épreuves, et pour neuf enfants, (47.37 %), aucune épreuve n'est réalisable à cause de trop grandes difficultés. Neuf enfants (47.37 %) ont été en mesure de lire le texte présenté à l'épreuve « lecture de texte signifiant » et parmi eux, seul un (5.26 %) était dans la moyenne des enfants de son niveau scolaire.

Tableau 3 : Prévalence des troubles du langage écrit chez les enfants STB par épreuves.

	Lecture de mots	Lecture de texte signifiant	Lecture de texte non signifiant	Dictée de phrases	Décision orthographique
Pathologie	94.74 % <i>n = 18</i>	89.47 % <i>n = 17</i>	94.74 % <i>n = 18</i>	84.21 % <i>n = 16</i>	84.21 % <i>n = 16</i>
Norme	5.26 % <i>n = 1</i>	10.52 % <i>n = 2</i>	5.26 % <i>n = 1</i>	15.79 % <i>n = 3</i>	15.79 % <i>n = 3</i>

2. Impact des variables cliniques sur la prévalence des troubles du langage

Nous avons ensuite appliqué des tests non paramétriques afin de déterminer si dans notre

population, certaines variables ont un effet sur l'apparition et la sévérité des troubles du langage oral. Ces analyses statistiques n'ont pas été menées sur la variable trouble du langage écrit puisqu'aucun des patients de notre étude ne présente une préservation de ces capacités de façon certaine.

2. 1. Apparition de troubles du langage oral selon les profils cliniques

Avec les tests de Fischer et du Chi², nous avons mené des comparaisons de proportions de troubles du langage oral en fonction des variables cliniques (tableau 4).

Tableau 4 : Corrélations entre les variables et la présence ou non d'un trouble du langage oral.

Variabiles cliniques	Troubles du langage oral (n = 16)	p-value
Variable démographiques		
Genre masculin (n = 11)	47.83% (n = 9)	p = .37
Genre féminin (n = 12)	52.17 % (n = 7)	
Variable étiologique		
Gène TSC2 (n = 13)	56.52 % (n = 11)	p = .22
Gène TSC1 (n = 4)	17.39 % (n = 2)	
Variabiles neurologiques		
SEGA (n = 9)	39.13 % (n = 8)	p = .18
Nodules (n = 18)	78.26 % (n = 13)	p = .62
Tubers (n = 19)	82.61 % (n = 15)	p = .07
Epilepsie (n = 8)	34.78 % (n = 6)	p = 1
Variabiles TAND		
Troubles du comportement (n = 6)	26.09 % (n = 5)	p = .62
Troubles de l'humeur (n = 5)	21.74 % (n = 4)	p = 1
Trouble du spectre autistique (n = 2)	100 % (n = 2)	p = 1
Déficiencie intellectuelle (n = 11)	47.83 % (n = 10)	p = .07
Variabiles environnementales		
Scolarité en milieu ordinaire (n = 13)	56.52 % (n = 8)	p = .40
Suivi orthophonique actuel (n = 13)	56.52 % (n = 10)	p = .65

Note : La proportion est relative à la modalité de la variable

Comme exposé dans le tableau 4, aucune des variables présentées ci-dessus ne peut être considérée comme influençant significativement la fréquence de trouble du langage oral chez les enfants atteints de STB. Il est parfois considéré qu'une *p-value* entre .07 et .05 correspond à la limite inférieure de la significativité ; on parle alors de tendance. La présence de tubers ou d'une déficiencie intellectuelle pourraient donc tendre à avoir un impact négatif sur la présence d'un trouble du langage oral.

2. 2. Sévérité et étendue des troubles

En appliquant le test de Mann-Whitney, nous cherchons à déterminer s'il existe un impact de certaines variables cliniques sur le nombre d'épreuves échouées, c'est-à-dire sur l'étendue du trouble du langage oral (tableau 5). La présence de tubers (U=64.500) comparativement à son absence est associée à un plus grand nombre d'épreuves échouées en langage oral. Aussi, la présence de déficience intellectuelle (U=64.500) est associée à un plus grand nombre d'épreuves échouées en langage oral, comparativement à son absence.

Tableau 5 : Corrélations entre les variables et le nombre d'épreuves échouées.

Variabiles cliniques	Sévérité des troubles Médiane ; [Quartiles 1 et 3]	p-value
Variabiles démographiques		
Genre masculin (n = 11)	4.5 ; [1 ; 5.75]	p = .88
Genre féminin (n = 12)	4 ; [2 ; 6]	
Variable étiologique		
Gène TSC1 (n = 4) 0	2.5 ; [1 ; 5.50]	p = .55
Gène TSC2 identifié (n = 13)	5 ; [2 ; 5.50]	
Variabiles neurologiques		
SEGA (n = 9)	5 ; [2 ; 6]	p = .18
Nodules (n = 18)	4.50 ; [1 ; 6]	p = .40
Tubers (n = 19)	5 ; [2 ; 6]	p < .05
Epilepsie (n = 8)	5.50 ; [1.50 ; 6]	p = .15
Variabiles TAND		
Troubles du comportement (n = 6)	5.50 ; [3 ; 6]	p = .20
Troubles de l'humeur (n = 5)	3 ; [1 ; 5]	p = .64
Trouble du spectre autistique (n = 2)	5.50 ; [5 ; 5.50]	p = .24
Déficience intellectuelle (n = 11)	5 ; [4.50 ; 6]	p < .05
Variabiles environnementales		
Scolarité en milieu ordinaire (n = 13)	3 ; [1 ; 4.50]	p = .13
Suivi orthophonique actuel (n = 13)	4 ; [1.50 ; 6]	p = .45

IV. Discussion

Les études descriptives des manifestations cliniques dans la STB sont nombreuses dans la littérature, mais celles concernant le développement et les compétences langagières sont très rares. Dans cette étude, nous avons analysé les profils langagiers des vingt-trois enfants reçus au Centre Référence des Epilepsies Rares entre Avril 2019 et Juin 2021. Notre but est d'estimer la prévalence des troubles du langage oral et écrit au sein de cette cohorte, et de déterminer si des atteintes cliniques particulières pourraient être à l'origine de ces troubles, ou entraîner une atteinte plus sévère. Pour cela, nous avons récolté les données concernant les résultats de ces enfants à des épreuves de langage oral et écrit, issues des batteries EVALO 2-6 et EVALEO 6-15. Les tableaux cliniques étant très différents d'un patient à l'autre, nous faisons l'hypothèse qu'il y aura également de grandes variations inter-individuelles au niveau des compétences langagières.

Les résultats obtenus nous permettent de conclure que 69.57% des enfants inclus dans la cohorte ont des troubles du langage oral. Trois enfants sur les quatre testés présentent un trouble articulaire, révélé par un échec à l'épreuve phonétique. Plus de la moitié d'entre eux ont des troubles phonologiques en expression, c'est-à-dire qu'ils ont des difficultés à programmer et à organiser les sons de la parole. Même si nous n'avons pas exploité ces résultats dans l'analyse statistique avec les

tests non paramétriques, comme tous les enfants n'avaient pas été testés avec les mêmes épreuves, ils nous indiquent toutefois qu'il existe des difficultés importantes dans les domaines de la phonétique et de la phonologie pour les enfants atteints de STB. Le domaine du langage le plus fréquemment touché ressortant de notre analyse s'avère être le lexique en production, déficitaire chez plus de 78% des enfants, juste devant la morphosyntaxe en compréhension, déficitaire chez 73.91% des enfants, alors que la morphosyntaxe en expression est pathologique chez 52.17% des enfants.

Nous avons ensuite sélectionné douze variables dont la présence nous paraissait pertinente pour prédire un trouble du langage. Concernant les résultats obtenus avec les tests de Fischer et de Chi², ils ont permis de mettre en évidence qu'il n'existait aucun lien entre ces variables et la présence ou l'absence d'un trouble du langage oral. Ainsi, d'après ces résultats, ni le sexe, ni le gène muté, ni la présence de SEGA, de nodules, de tubers ou de crises d'épilepsie ne permettent de prévoir un risque plus élevé de trouble du langage associé. Les troubles comportementaux, de l'humeur, un diagnostic de troubles du spectre autistique ou une déficience intellectuelle ne favorisent pas non plus l'apparition de troubles du langage. Enfin, la situation environnementale, comme la scolarité en milieu ordinaire ou un suivi orthophonique n'influencent pas non plus la probabilité d'une comorbidité de trouble du langage oral.

Toutefois, les résultats obtenus avec le test de Mann Whitney ont révélé qu'une déficience intellectuelle et l'existence de tubers corticaux sont corrélés au nombre de tâches échouées en langage oral. Concernant la déficience intellectuelle, nous pouvions prévoir ce résultat, car il n'est pas spécifique à la STB ; la déficience intellectuelle est un facteur prédictif de trouble du langage sévères chez tous les enfants (Van Daal et al, 2009).

Grâce à ces résultats, nous pouvons conclure que deux des caractéristiques cliniques provoquées par la STB ont plus de risques d'entraîner des difficultés plus importantes de langage. Un enfant à qui on a diagnostiqué des tubers corticaux et/ou une déficience intellectuelle a significativement plus de risques d'échouer à un plus grand nombre d'épreuves langagières. Il risque ainsi de présenter un trouble cognitivo-linguistique plus étendu, donc plus sévère, touchant davantage de domaines.

Ces résultats sont toutefois nuancés dans la mesure où la taille de notre échantillon reste assez restreinte (n = 23), et ce même si, pour réduire ce biais, nous avons pris la précaution d'appliquer des tests statistiques non paramétriques. Avoir à notre disposition une cohorte plus importante nous aurait permis d'obtenir des résultats plus fiables et précis. Une étude ultérieure remplissant ce critère pourrait nous permettre de les nuancer.

Concernant les troubles du langage écrit, les résultats permettent de conclure qu'au moins dix-huit enfants sur dix-neuf (94.77%) présentent un trouble du langage écrit. Pour le dernier enfant, nous ne pouvons conclure à un trouble du langage écrit, étant donné qu'il ne présente aucun score déficitaire. Or, pour considérer qu'un enfant n'a pas de trouble du langage écrit, il faut s'assurer qu'il accède à la compréhension de ce qu'il lit. Aucune épreuve évaluant la compréhension n'a été proposée lors du bilan, en raison de la fatigabilité importante de l'enfant, qui avait déjà réalisé de nombreuses épreuves. Nous avons donc une donnée manquante pour la compréhension écrite. Aussi, nous ne pouvons pas conclure non plus à une absence de trouble du langage écrit pour le dix-neuvième enfant. Pour préciser nos résultats et conclure sur la présence ou l'absence de trouble, il aurait été pertinent d'évaluer malgré tout cette compétence chez ce patient.

Nous avons toutefois mis en évidence que 94.77% des enfants avaient échoué aux épreuves de lecture de mots et de texte non signifiant. 89.47% ont échoué à l'épreuve de lecture de texte

signifiant. Les épreuves de lecture sont donc très échouées chez les enfants atteints de STB de notre cohorte.

Par ailleurs, nous pouvons voir que l'épreuve testant la transcription paraît mieux réussie que celles testant la lecture dans notre population d'enfants atteints de STB. 15.79% des enfants sont dans la norme à l'épreuve de dictée de mots, alors que moins de 11% ont réussi dans les épreuves de lecture. Toutefois, il est difficile de savoir si cette différence est vraiment significative, la taille de notre échantillon étant assez réduite.

Pour conclure à propos des troubles du langage oral et écrit, notre analyse révèle que les troubles du langage écrit sont plus fréquents que ceux du langage oral. Effectivement, au moins dix-huit enfants sur dix-neuf (94.74%) présentent un trouble du langage écrit tandis que sept enfants sur vingt-trois (30.43%) sont préservés d'un trouble du langage oral. D'autre part, les troubles paraissent plus sévères à l'écrit, étant donné qu'aucun des dix-huit enfants présentant un trouble n'a pu passer la totalité des épreuves à l'écrit, contre cinq enfants sur dix-sept à l'oral (29.41%).

Nous pouvons donc confirmer notre hypothèse. La STB est une maladie provoquant des tableaux cliniques très variés, et nous avons pu voir que les atteintes au niveau du langage oral et écrit étaient également très diverses, tant et si bien que nous n'avons pu dégager aucun profil langagier typique pour cette maladie. Il nous semble toutefois pertinent de souligner que les troubles morphosyntaxiques paraissent plus importants au niveau de la compréhension que de l'expression.

Les résultats obtenus grâce à cette étude permettent donc d'obtenir les premières données concernant la prévalence et la gravité des troubles du langage dans la STB, suivant les atteintes provoquées par la maladie. Effectivement, jusqu'ici, même si plusieurs études évoquaient des troubles des apprentissages fréquents dans la STB, aucune ne portait spécifiquement sur les troubles du langage oral et écrit. De plus, il n'était pas clairement spécifié par quels moyens ces domaines étaient évalués : si des épreuves spécifiques avaient été administrées, si les auteurs se fiaient aux résultats scolaires, à des difficultés évoquées par les patients ou leurs parents... Dans cette étude, le diagnostic d'un trouble du langage oral ou écrit est possible grâce à des résultats obtenus à des épreuves étalonnées et construites pour des professionnels formés à la détection et à la pose de ces diagnostics.

Ainsi, les différents résultats obtenus dans notre étude au niveau de la prévalence de troubles du langage oral et écrit montrent une atteinte beaucoup plus fréquente que l'avait évoqué De Vries, P. J., (2010). Sur les 43 enfants évalués dans son étude, 24% présentent des troubles du langage, tandis que dans notre cohorte, près de 70% des enfants en souffrent. Au niveau du langage écrit, au moins 30% des enfants inclus dans sa cohorte présentent des difficultés en lecture, en écriture, ou en orthographe. Nos résultats rapportent des chiffres bien supérieurs à son estimation puisqu'au moins 94.77% de enfants que nous avons testés présentent un trouble du langage écrit. Cependant, les données que nous avons obtenues sont à nuancer. Les patients reçus en bilan orthophonique au Centre Référence des Epilepsies Rares sont orientés en raison de leurs difficultés, et non pas systématiquement. Ce biais qui pourrait en partie expliquer que les enfants présentant des troubles du langage écrit soient si nombreux dans notre cohorte.

En 2012, Gallagher et al, font l'hypothèse que des lésions dues à des crises épileptiques dans la petite enfance pourraient entraîner des anomalies au niveau du développement du langage. Or, nous n'avons pas trouvé de lien significatif entre la présence d'une épilepsie, antérieure ou même actuelle pharmaco-résistante, et une comorbidité de troubles du langage. Cela signifie que dans notre cohorte, des crises d'épilepsies n'entraîneraient pas davantage de troubles du langage qu'une autre

manifestation clinique inhérente à la STB.

Dans une autre étude, Lewis et al, (2013) ont observé que certaines structures cérébrales très impliquées dans le langage sont atteintes chez les patients atteints de STB, en particulier chez ceux qui présentent des troubles du spectre autistique ou une déficience intellectuelle. Pour les auteurs, la présence d'une de ces deux comorbidités pourrait favoriser l'apparition de troubles du langage oral. Nos résultats concordent donc avec l'hypothèse de Lewis et al, (2013), concernant le fait que parmi les enfants atteints de STB, ceux qui présentent une déficience intellectuelle ont plus de risques de présenter des troubles du langage oral. Toutefois, dans les analyses que nous avons réalisées, nous n'avons pas trouvé de lien entre la présence d'un trouble du spectre autistique et la présence associée d'un trouble du langage oral. Notre cohorte contient cependant seulement deux enfants avec un diagnostic de troubles du spectre autistique, soit 8.70% des enfants. Ce résultat est très inférieur au pourcentage évoqué en 2018 par De Vries et al, (environ 21% des enfants), en 2015 par Vignoli et al, (jusqu'à 61%) et en 2020 par Schoenberger et al, qui évoquent quant à eux 40 à 50% d'enfants atteints de STB qui présenteraient des troubles du spectre autistique. Ainsi, il se peut que l'absence de corrélation montrée par nos calculs résulte en partie du faible nombre de participants dans notre cohorte.

Les résultats obtenus à cette étude permettent, en plus d'apporter des données cognitivo-linguistiques à la littérature scientifique, de donner des indices supplémentaires pour le pronostic, et de mettre en place de nouvelles recommandations dans la prise en charge de la STB. Effectivement, un pourcentage très important d'enfants de notre population présente un trouble du langage oral et/ou écrit. Ainsi, une évaluation orthophonique devrait être conseillée, dès la petite enfance pour le langage oral, et dès l'entrée dans le langage écrit. Cela permettrait de détecter les difficultés, qui sont plutôt fréquentes dans ces domaines, afin de mettre en place si nécessaire une prise en charge précoce pour pallier les troubles, ou tenter d'éviter que l'écart à la norme ne se creuse davantage. Si les troubles sont très importants, cela permettrait également de mettre en place dès que possible des aménagements dans les lieux de vie de l'enfant et à l'école, pour favoriser l'inclusion et des apprentissages scolaires optimaux.

Par ailleurs, nous savons désormais qu'il existe un lien entre la déficience intellectuelle, les tubers corticaux et la sévérité des troubles du langage oral quand ils sont présents. Nous pourrions donc alerter les médecins. Il est nécessaire d'être d'autant plus vigilant lors du développement du langage oral d'un enfant atteint de STB lorsqu'il présente des tubers corticaux ou une déficience, car il a des risques importants de présenter un trouble sévère et étendu.

V. Conclusion

La STB est une maladie provoquant de nombreuses atteintes, pouvant potentiellement toucher l'ensemble des organes vitaux du corps. Elle est largement décrite dans la littérature mais il manque de nombreux éléments concernant les conséquences sur le développement de l'enfant, au niveau moteur, du langage, des fonctions exécutives... Cela s'explique peut-être en partie par l'hétérogénéité et l'évolutivité des tableaux cliniques, qui rendent les conclusions et les pronostics difficiles au moment du diagnostic.

Nous avons réalisé une étude afin de décrire la prévalence des troubles du langage oral et écrit dans la STB, et de déterminer s'il existe des tableaux langagiers typiques dans cette maladie. Les résultats ont permis, malgré d'importantes variations interindividuelles, de mettre en évidence que presque 70% des enfants présentent un trouble du langage oral, et au moins 94% un trouble du langage

écrit. Parallèlement, seulement la moitié des enfants bénéficient, au moment de l'étude, d'un suivi orthophonique. Cela soulève la question de la sensibilisation à l'orthophonie, étant donné que même chez les enfants présentant des troubles sévères, tous ne sont pas suivis.

Nous n'avons en revanche pas pu dégager de facteur prédictif de trouble du langage, dans la mesure où aucune des manifestations cliniques inhérentes à la STB ne semble entraîner des troubles du langage. Ainsi, au moment du diagnostic de STB, aucune manifestation clinique ne peut permettre d'anticiper l'apparition d'un trouble du langage. Cependant, la présence d'une déficience intellectuelle et/ou de tubercules corticaux semble être un facteur aggravant, entraînant des difficultés plus importantes. Si des tubercules ou une déficience sont diagnostiqués, nous pouvons donc désormais dire que si un trouble est présent, il risque d'être plus étendu. Ces résultats pourraient amener à l'élaboration de nouvelles recommandations concernant le suivi des enfants atteints de STB. Si les médecins avaient connaissance de ces données, ils pourraient préconiser et prescrire un bilan orthophonique dans la petite enfance, mais aussi au moment de l'entrée dans le langage écrit. De cette manière, les enfants bénéficieraient d'un suivi plus précoce, et leurs troubles et leurs besoins en termes d'éducation ou de réadaptation seraient plus aisément identifiables.

Cette étude permet d'obtenir les premières données concernant le langage dans la STB, et peut être que sa réalisation suscitera de nouvelles recherches pour approfondir ce sujet. Elle permet de conclure que comme aucun profil langagier typique n'est retrouvé dans la STB, un orthophoniste qui reçoit ce type de patient devra effectuer un bilan cognitivo-linguistique complet, afin de dresser le profil précis du patient.

Notre expérience présente toutefois quelques limites, comme le nombre restreint de notre échantillon, pouvant induire un biais dans l'interprétation des résultats. Concernant l'orthophonie, il pourrait être intéressant de compléter cette étude par une évaluation du langage à l'âge adulte, avec une cohorte plus importante, afin de voir si les capacités des patients à l'oral et à l'écrit tendent à se normaliser.

VI. Bibliographie

Battini, M., Casassa, E., Maza, A., Dreyfus, I., & Mazereeuw-Hautier, J. (2018). Multiple

hypochromic or achromic macules in children and risk of tuberous sclerosis. *Annales De Dermatologie Et De Venereologie*, 145(12), 741-748.

<https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.07.005>

Bishop, D. V. M., Snowling, M. J., Thompson, P. A., Greenhalgh, T., & and the CATALISE-2 consortium. (2017). Phase 2 of CATALISE : A multinational and multidisciplinary Delphi consensus study of problems with language development: Terminology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 58(10), 1068-1080.

<https://doi.org/10.1111/jcpp.12721>

Benova, B., Petrak, B., Kyncl, M., Jezdik, P., Maulisova, A., Jahodova, A., Komarek, V., & Krsek, P. (2018). Early predictors of clinical and mental outcome in tuberous sclerosis complex : A prospective study. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, 22(4), 632-641.

<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.03.001>

Charif D'Ouazzane, M., Gueroui, I., Betaich, K., Bennani, R., Touati, Z., Haddour, L., & Cherti, M. (2015). A cardiac rhabdomyome evoking the antenatal diagnosis of a Bourneville's tuberous sclerosis. *Annales De Cardiologie Et D'angiologie*, 64(1), 51-53.

<https://doi.org/10.1016/j.ancard.2012.04.008>

Coquet, F., Ferrand, P., et Roustit, J. (2009). *EVALO 2-6 : Evaluation du développement du langage oral chez l'enfant de 2 ans 3 mois à 6 ans 3 mois*. Ortho Edition.

Cotter, J. A. (2020). An update on the central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex. *Acta Neuropathologica*, 139(4), 613-624.

<https://doi.org/10.1007/s00401-019-02003-1>

Curatolo, P., Porfirio, M. C., Manzi, B., & Seri, S. (2004). Autism in tuberous sclerosis. *European Journal of Paediatric Neurology*, 8(6), 327-332.

<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2004.08.005>

Curatolo, P., & Maria, B. L. (2013). Chapter 38—Tuberous sclerosis. In O. Dulac, M. Lassonde, & H. B. Sarnat (Éds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 111, p. 323-331). Elsevier.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00038-5>

Curatolo, P., Moavero, R., & de Vries, P. J. (2015). Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *The Lancet Neurology*, *14*(7), 733-745.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00069-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00069-1)

De Vries, P. J., Hunt, A., & Bolton, P. F. (2007). The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC). *European Child & Adolescent Psychiatry*, *16*(1), 16-24.

<https://doi.org/10.1007/s00787-006-0570-3>

De Vries, P. J. de, Gardiner, J., & Bolton, P. F. (2009). Neuropsychological attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC). *American Journal of Medical Genetics Part A*, *149A*(3), 387-395.

<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32690>

De Vries, P. J. (2010). Chapitre 12—Neurodevelopmental, Psychiatric and Cognitive Aspects of Tuberous Sclerosis Complex. In *Tuberous Sclerosis Complex* (p. 229-267).

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9783527630073.ch12>

De Vries, P. J., Belousova, E., Benedik, M. P., Carter, T., Cottin, V., Curatolo, P., Dahlin, M., D'Amato, L., d'Augères, G. B., & Ferreira, J. C. (2018). *TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND) : Findings from the TOSCA natural history study*. *13*(1), 157.

<https://doi.org/10.1186/s13023-018-0901-8>

Farach, L. S., Pearson, D. A., Woodhouse, J. P., Schraw, J. M., Sahin, M., Krueger, D. A., Wu, J. Y.,

Bebin, E. M., Lupo, P. J., Au, K. S., Northrup, H., Sahin, M., Krueger, D., Bebin, M., Wu, J. Y., Northrup, H., Warfield, S., Peters, J., Scherrer, B., ... Murray, D. S. (2019). Tuberous Sclerosis Complex Genotypes and Developmental Phenotype. *Pediatric Neurology*, *96*, 58-63.

<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.003>

Gallagher, A., Tanaka, N., Suzuki, N., Liu, H., Thiele, E. A., & Stufflebeam, S. M. (2012).

Decreased language laterality in tuberous sclerosis complex : A relationship between language dominance and tuber location as well as history of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *25*(1), 36-41.

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.06.013>

Gallagher, A., Tanaka, N., Suzuki, N., Liu, H., Thiele, E. A., & Stufflebeam, S. M. (2013). Diffuse cerebral language representation in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Research*, *104*(1), 125-133.

<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.09.011>

Jansen, A. C., Belousova, E., Benedik, M. P., Carter, T., Cottin, V., Curatolo, P., Dahlin, M.,

D'Amato, L., d'Augères, G. B., de Vries, P. J., Ferreira, J. C., Feucht, M., Fladrowski, C.,

Hertzberg, C., Jozwiak, S., Lawson, J. A., Macaya, A., Marques, R., Nabbout, R., ...

Kingswood, J. C. (2019). Clinical Characteristics of Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Tuberous Sclerosis Complex. *Frontiers in Neurology*, *10*, 705.

<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00705>

Jansen, A. C., Belousova, E., Benedik, M. P., Carter, T., Cottin, V., Curatolo, P., D'Amato, L.,

Beaure d'Augères, G., de Vries, P. J., Ferreira, J. C., Feucht, M., Fladrowski, C., Hertzberg,

C., Jozwiak, S., Lawson, J. A., Macaya, A., Marques, R., Nabbout, R., O'Callaghan, F., ... Kingswood, J. C. (2019). Newly Diagnosed and Growing Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Adults With Tuberous Sclerosis Complex : Results From the International TOSCA Study. *Frontiers in Neurology*, *10*, 821.

<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00821>

Kassiri, J., Snyder, T. J., Bhargava, R., Wheatley, B. M., & Sinclair, D. B. (2011). Cortical tubers, cognition, and epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatric Neurology*, *44*(5), 328-332.

<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2011.01.001>

Kingswood, J. C., Bruzzi, P., Curatolo, P., de Vries, P. J., Fladrowski, C., Hertzberg, C., Jansen, A. C., Jozwiak, S., Nabbout, R., Sauter, M., Touraine, R., O'Callaghan, F., Zonnenberg, B., Crippa, S., Comis, S., d'Augères, G. B., Belousova, E., Carter, T., Cottin, V., ... Feucht, M. (2014). TOSCA - first international registry to address knowledge gaps in the natural history and management of tuberous sclerosis complex. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *9*, 182.

<https://doi.org/10.1186/s13023-014-0182-9>

Kingswood, C., d'Augères, G. B., Belousova, E., Ferreira, J. C., Carter, T., Castellana, R., Cottin, V., Curatolo, P., Dahlin, M., de Vries, P. J., Feucht, M., & Fladrowski, C. (2017). Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - Baseline data on 2093 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *12*(1).

<https://doi.org/10.1186/s13023-016-0553-5>

Kingswood, J. C., Belousova, E., Benedik, M. P., Carter, T., Cottin, V., Curatolo, P., Dahlin, M., D'Amato, L., d'Augères, G. B., de Vries, P. J., Ferreira, J. C., Feucht, M., Fladrowski, C., Hertzberg, C., & Jozwiak, S. (2019). Renal angiomyolipoma in patients with tuberous

sclerosis complex : Findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness. *Nephrology Dialysis Transplant*, 34(3), 502-508.

Krueger, D. A., Northrup, H., Northrup, H., Krueger, D. A., Roberds, S., Smith, K., Sampson, J., Korf, B., Kwiatkowski, D. J., Mowat, D., Nellist, M., Northrup, H., Povey, S., de Vries, P., Byars, A., Dunn, D., Ess, K., Hook, D., Jansen, A., ... Frost, M. D. (2013). Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management : Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric Neurology*, 49(4), 255-265.

<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002>

Launay, L., Maeder C., Roustit J. et Touzin M. (2018). *EVALEO 6-15 : Evaluation du langage écrit et oral pour les enfants et adolescents de 6 à 15 ans*. Ortho Edition.

Lewis, W. W., Sahin, M., Scherrer, B., Peters, J. M., Suarez, R. O., Vogel-Farley, V. K., Jeste, S. S., Gregas, M. C., Prabhu, S. P., Nelson, C. A., & Warfield, S. K. (2013). Impaired Language Pathways in Tuberous Sclerosis Complex Patients with Autism Spectrum Disorders. *Cerebral Cortex*, 23(7), 1526-1532.

<https://doi.org/10.1093/cercor/bhs135>

Marques, R., Belousova, E., Benedik, M. P., Carter, T., Cottin, V., Curatolo, P., Dahlin, M., D'Amato, L., & Beaure d'Augères. (2019). The TOSCA Registry for Tuberous Sclerosis- Lessons Learnt for Future Registry Development in Rare and Complex Diseases. *Frontiers in Neurology*, 10, 1182.

<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01182>

Marques, R., Belousova, E., Benedik, M. P., Carter, T., Cottin, V., Curatolo, P., Dahlin, M., D'Amato, L., Beaure d'Augères, G., de Vries, P. J., Ferreira, J. C., Feucht, M., Fladrowski, C., Hertzberg, C., Jozwiak, S., Lawson, J. A., Macaya, A., Nabbout, R., O'Callaghan, F., ... Jansen, A. C. (2019). Treatment Patterns and Use of Resources in Patients With Tuberous Sclerosis Complex : Insights From the TOSCA Registry. *Frontiers in Neurology, 10*, 1144. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01144>

Mullen, E. (1995). *Mullen scales of early learning*. AGS Edition.

Nabbout, R., Belousova, E., Benedik, M. P., Carter, T., Cottin, V., Curatolo, P., Dahlin, M., D'Amato, L., d'Augères, G. B., de Vries, P. J., Ferreira, J. C., Feucht, M., Fladrowski, C., Hertzberg, C., Jozwiak, S., Lawson, J. A., Macaya, A., Marques, R., O'Callaghan, F., ... TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. (2019). Epilepsy in tuberous sclerosis complex : Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open, 4*(1), 73-84. <https://doi.org/10.1002/epi4.12286>

Northrup, H., & Krueger, D. A. (2013). Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update : Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric Neurology, 49*, 243-254.

Overwater, I. E., Verhaar, B. J. H., Lingsma, H. F., Bindels-de Heus, G. C. B., van den Ouweland, A. M. W., Nellist, M., Ten Hoopen, L. W., Elgersma, Y., Moll, H. A., & de Wit, M. C. Y. (2017). Interdependence of clinical factors predicting cognition in children with tuberous sclerosis complex. *Journal of Neurology, 264*(1), 161-167. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8335-5>

- Prather, J., & de Vries, P. J. (2004). Behavioral and Cognitive Aspects of Tuberous Sclerosis Complex. *Journal of Child Neurology, 19*, 666-674.
<https://doi.org/10.1177/08830738040190090601>
- Prather, J., Thiele, E., & de Vriès, P. J. (2006). Neuropsychological profiling in tuberous sclerosis complex (TSC): implications for neurobiology and clinical interventions. *Journal of Intellectual Disability Research, 50*, 788.
- Riquet, A., Cuisset, J.-M., Cuvellier, J.-C., Joriot, S., Petit, F., & Vallée, L. (2010). Spécificités de la sclérose tubéreuse de Bourneville chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie, 17*(9), 1338-1345.
<https://doi.org/10.1016/j.arcped.2010.06.019>
- Robert, A., Leroy, V., Riquet, A., Gogneaux, L., Boutry, N., & Avni, F. E. (2016). Renal involvement in tuberous sclerosis complex with emphasis on cystic lesions. *La Radiologia Medica, 121*(5), 402-408.
<https://doi.org/10.1007/s11547-015-0572-7>
- Schoenberger, A., Capal, J. K., Ondracek, A., Horn, P. S., Murray, D., Byars, A. W., Pearson, D. A., Williams, M. E., Bebin, M., Northrup, H., Wu, J. Y., Sahin, M., & Krueger, D. A. (2020). Language predictors of autism spectrum disorder in young children with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & Behavior: E&B, 103*(Pt A), 106844.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106844>
- Tritton, T., Bennett, B., Brohan, E., Grant, L., Cooper, A., Fladrowski, C., Evanochko, C., Neary, M., Vieira, J., Buffa, V., & Kingswood, C. (2019). Health utilities and quality of life in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC) who experience epileptic seizures : A

web-based survey. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 92, 213-220.

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.11.021>

Van Daal, J., Verhoeven, L., & van Balkom, H. (2009). Cognitive predictors of language development in children with specific language impairment (SLI). *International Journal of Language & Communication Disorders*, 44(5), 639-655.

<https://doi.org/10.1080/13682820802276930>

Vignoli, A., La Briola, F., Peron, A., Turner, K., Vannicola, C., Saccani, M., Magnaghi, E., Scornavacca, G. F., & Canevini, M. P. (2015). Autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex : Searching for risk markers. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10(1), 154.

<https://doi.org/10.1186/s13023-015-0371-1>

Wang, Y.-Y., Pang, L.-Y., Ma, S.-F., Zhang, M.-N., Liu, L.-Y., & Zou, L.-P. (2017). Epilepsy may be the major risk factor of mental retardation in children with tuberous sclerosis : A retrospective cohort study. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 77, 13-18.

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.09.017>