

DÉVELOPPEMENT COGNITIF DES ENFANTS ÉPILEPTIQUES : CONTRIBUTION DU STRESS

COGNITIVE DEVELOPMENT IN EPILEPTIC CHILDREN: THE CONTRIBUTION OF STRESS

Fanny Thébault-Dagher, Lionel Carmant, Jocelyn Gravel, Sonia Lupien,
Catherine Herba et Sarah Lippé

Volume 37, numéro 2, 2016

LES TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX
NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/1040036ar>

DOI : <https://doi.org/10.7202/1040036ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

Revue québécoise de psychologie

ISSN

2560-6530 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Thébault-Dagher, F., Carmant, L., Gravel, J., Lupien, S., Herba, C. & Lippé, S. (2016). DÉVELOPPEMENT COGNITIF DES ENFANTS ÉPILEPTIQUES : CONTRIBUTION DU STRESS. *Revue québécoise de psychologie*, 37(2), 21–42. <https://doi.org/10.7202/1040036ar>

Résumé de l'article

L'épilepsie est un désordre neurologique souvent infantile associé à des comorbidités qui impliquent des troubles cognitifs. Depuis quelques années, les études des chercheurs suggèrent que la qualité de vie des personnes atteintes d'épilepsie est plus sévèrement impactée par les comorbidités associées à la maladie que par les crises. Il importe donc de diminuer la sévérité des troubles cognitifs chez les personnes épileptiques. Dans cet article, nous relevons les hypothèses de la littérature actuelle qui stipulent que le stress pourrait être un facteur affectant négativement le développement cognitif des enfants épileptiques. Ainsi, nous décrivons les atteintes neuropsychologiques inhérentes aux syndromes convulsifs, la relation biologique du stress et la relation entre le stress et les syndromes convulsifs. Deux modes d'action, évoqués par les chercheurs, par lesquels le stress serait un facteur aggravant les comorbidités des personnes qui présentent un syndrome convulsif seront aussi décrits.

DÉVELOPPEMENT COGNITIF DES ENFANTS ÉPILEPTIQUES : CONTRIBUTION DU STRESS

COGNITIVE DEVELOPMENT IN EPILEPTIC CHILDREN: THE CONTRIBUTION OF
STRESS

Fanny Thébault-Dagher¹
Université de Montréal

Lionel Carmant
Université de Montréal

Jocelyn Gravel
Université de Montréal

Sonia Lupien
Université de Montréal

Catherine Herba
Université du Québec à Montréal

Sarah Lippé
Université de Montréal

INTRODUCTION

La crise d'épilepsie est causée par une activité neuronale excessive ou anormale dans le cerveau (Fisher *et al.*, 2014). La crise d'épilepsie peut se manifester de différentes façons. Entre autres, l'épisode convulsif tonico-clonique est caractérisé par une forte rigidité musculaire et des spasmes traversant le corps. Les causes des syndromes convulsifs et de l'épilepsie sont multiples. Par exemple, les infections, les lésions cérébrales, la fièvre ou une prédisposition génétique peuvent entraîner des crises ou une épilepsie. L'épilepsie désigne une prédisposition durable à faire des crises d'épilepsie spontanées, c'est-à-dire sans raison apparente. Un diagnostic d'épilepsie peut être donné lorsqu'un individu subit un minimum de deux crises spontanées à plus de 24 h d'intervalle (Fisher *et al.*, 2014).

Les syndromes convulsifs, dont l'épilepsie, sont des troubles neurodéveloppementaux. En effet, ils commencent pour la plupart dès la jeune enfance. L'incidence de tous les syndromes convulsifs est plus forte durant les deux premières années de vie et la plupart des diagnostics d'épilepsie sont donnés avant le début de l'adolescence. D'ailleurs, le taux de nouveaux diagnostics d'épilepsie diminue drastiquement en vieillissant (Hauser, 1994).

Les patients épileptiques présentent souvent des comorbidités neurocognitives et psychiatriques variant en degré de sévérité qui affectent significativement leur vie quotidienne. Le trouble du spectre de l'autisme, la déficience intellectuelle, le trouble de déficit de l'attention avec/sans hyperactivité, les troubles d'apprentissage et les troubles anxieux ou de l'humeur sont de 4 à 5 fois plus présents chez les enfants épileptiques que dans la population générale (Brabcová, Zárubová, Kohout, Jošt, & Kršek,

1. Adresse de correspondance : Département de psychologie, C.P. 6128, succ. Centre-ville, Montréal (QC), H3C 3P8. Téléphone : 514-442-4260. Courriel : fanny.thebault-dagher@umontreal.ca

2015; Russ, Larson, & Halfon, 2012; Rutter, Graham, & Yule, 1970). Que l'épilepsie soit résorbée ou non, un impact sur le fonctionnement cognitif et psychologique de la personne atteinte est encore présent à l'âge adulte (Akanuma, Hara, Adachi, Hara, & Koutroumanidis, 2008; Andersen, 2003). Ces difficultés et diagnostics comorbides à l'épilepsie affectent considérablement la qualité de vie des patients et leur avenir professionnel et social (Camfield, Camfield, Smith, Gordon, & Dooley, 1993; Elger, Helmstaedter, & Kurthen, 2004; Gaitatzis, Carroll, Majeed, & Sander, 2004; Shackleton, Trenité, De Craen, Vandenbroucke, & Westendorp, 2003; Strine, Kobau, Chapman, Thurman, Price, & Balluz, 2005). Chez l'enfant, il est suggéré que les difficultés cognitives conséquentes aux syndromes convulsifs auraient un plus fort impact sur la qualité de vie et leur devenir que les symptômes convulsifs (Oostrom, Smeets-Schouten, Kruitwagen, Peters, & Jennekens-Schinkel, 2003).

Ainsi, il s'avère important de diminuer l'impact, non seulement des crises, mais également des comorbidités cognitives, comportementales et des troubles de l'humeur sur la personne. La littérature récente suggère que le stress pourrait être un facteur aggravant les symptômes des comorbidités par deux modes d'action. Dans cet article, nous décrivons les atteintes neuropsychologiques inhérentes aux syndromes convulsifs, la relation biologique de stress et la relation entre le stress et les syndromes convulsifs. Deux modes d'action, stipulés par les chercheurs, par lesquels le stress serait un facteur aggravant les comorbidités des personnes qui présentent un syndrome convulsif seront aussi décrits.

NEUROPSYCHOLOGIE DES SYNDROMES CONVULSIFS

Il est maintenant connu que les personnes souffrant de syndromes convulsifs ont des troubles cognitifs comorbides qui peuvent dépendre de plusieurs facteurs cliniques (p. ex., sévérité du syndrome, âge d'apparition de l'épilepsie, emplacement du foyer des crises, présence de lésions cérébrales). Des conséquences cognitives souvent associées aux syndromes convulsifs sont celles impliquant les fonctions cognitives hippocampiques, car celui-ci est impliqué dans les syndromes convulsifs les plus communs. Dans le contexte de cet article, l'étude des atteintes de ces syndromes convulsifs est justifiée puisque l'hippocampe est aussi impliqué dans la réponse biologique de stress (Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009). L'hippocampe est associé à l'apprentissage et la mémoire à long terme déclarative et spatiale (Tulving, 1972). Dès l'enfance, ces fonctions peuvent être atteintes par des syndromes convulsifs communs chez les enfants : l'épilepsie du lobe temporal et les convulsions fébriles. Par ailleurs, ces atteintes ne se résorbent pas et peuvent augmenter au cours du développement. Ainsi, ces atteintes sont souvent observées plus tard, à l'âge adulte.

Épilepsie du lobe temporal et ses atteintes neuropsychologiques

L'épilepsie du lobe temporal représente le syndrome d'épilepsie partielle le plus commun (Wiebe, 2000). Ce syndrome épileptique est caractérisé par des crises fréquentes et spontanées qui ont une origine dans le lobe temporal, plus particulièrement dans la région médiane du lobe temporal, incluant l'hippocampe. Conséquemment, les déficits cognitifs associés à l'épilepsie du lobe temporal, rendu à l'âge adulte, sont souvent liés aux fonctions hippocampiques. D'ailleurs, 70 % des patients souffrant d'épilepsie du lobe temporal démontreraient, à long terme, des déficits en mémoire déclarative, surtout épisodique (Helmstaedter & Kockelmann, 2006). La progression de ces symptômes avec l'âge serait difficile à prévoir (Bell, Lin, Seidenberg, & Hermann, 2011), mais il est convenu que la durée de l'épilepsie est un facteur aggravant ces déficits (Helmstaedter, Kurthen, Lux, Reuber, & Elger, 2003).

De façon générale, la sévérité des déficits cognitifs peut être associée à la durée et à la sévérité de l'épilepsie ainsi qu'aux anomalies volumiques des hippocampes (Hermann *et al.*, 2006). Chez les patients présentant une sclérose spécifique de l'hippocampe droit, les déficits observés seraient spécifiques à la mémoire et à l'apprentissage spatial (Abrahams *et al.*, 1999; Abrahams, Pickering, Polkey, & Morris, 1997). D'un autre côté, les patients présentant une sclérose spécifique de l'hippocampe gauche présenteraient davantage de déficits au niveau de la mémoire épisodique verbale (Rausch & Babb, 1993). En plus des déficits mnésiques, l'épilepsie du lobe temporal serait aussi associée à des déficits cognitifs au niveau de l'attention, des fonctions exécutives, du langage et de la vitesse psychomotrice (Marques *et al.*, 2007; Oyegbile *et al.*, 2004).

Ainsi, l'épilepsie du lobe temporal est associée à des atteintes neuropsychologiques dont certaines sont spécifiques aux fonctions de l'hippocampe. Ces atteintes peuvent être modulées par la durée et la sévérité du syndrome, telle que définie par la fréquence et la gravité des crises. Ces atteintes sont aussi modulées par l'ampleur des altérations hippocampiques sous-jacentes.

Convulsions fébriles et leurs atteintes neuropsychologiques

Les convulsions fébriles sont aussi associées à des anomalies hippocampiques. Elles sont définies comme étant des convulsions survenant durant un épisode de fièvre chez les enfants qui ont entre 6 et 60 mois. Ces enfants n'ont pas de désordre métabolique, d'infection intracrânienne ou d'histoire de convulsions afebriles au moment de la convulsion (American Academy of Pediatrics, 2011). Le pronostic cognitif des enfants ayant présenté des convulsions fébriles varie en fonction du type de convulsions. Les convulsions fébriles peuvent être « simples » ou

« complexes ». Les convulsions fébriles simples sont les plus fréquentes. Elles sont caractérisées par un épisode convulsif isolé, généralisé et d'une durée inférieure à 15 minutes. Les convulsions fébriles complexes peuvent être prolongées (>15minutes), focales (existence d'un foyer) ou elles peuvent survenir plusieurs fois sur une période de 24 heures. Les convulsions fébriles prolongées sont associées à plus de répercussions cognitives et à une plus forte incidence d'épilepsie du lobe temporal dans le futur (Verity, Ross, & Golding, 1993).

Les atteintes neuropsychologiques des convulsions fébriles sont observables dès les mois suivant le premier épisode convulsif et des études sont parvenues à identifier des atteintes subsistant jusqu'à l'âge scolaire. Les enfants souffrant de convulsions fébriles complexes atteignent différentes étapes développementales (c.-à-d., rouler sur soi, s'asseoir sans support, se lever soi-même et les premiers pas) significativement plus tard (Hesdorffer *et al.*, 2011). De plus, les Status Epilepticus fébriles (>30 minutes) ont été associés à des difficultés au niveau du développement, du langage et de la coordination motrice jusqu'à 9 mois après l'évènement (Roy *et al.*, 2011). À la suite des convulsions fébriles prolongées, les enfants démontrent plus de difficultés attentionnelles jusqu'à 2 ans après l'évènement, et des difficultés scolaires jusqu'à 7 ans après l'évènement (Lippé, Roy, Arcand, Scantlebury, Carmant, & Lassonde, 2009). Finalement, des déficits s'observent en mémoire, surtout en mémoire à long terme, où le rappel est déficitaire, ce qui pourrait être le signe d'un manque de consolidation et d'oublis chez les enfants ayant présenté des convulsions fébriles prolongées (Martinot *et al.*, 2012).

Finalement, les convulsions fébriles sont aussi associées à une hausse de l'incidence de l'épilepsie du lobe temporal par rapport à la population générale. Chez les enfants ayant souffert de convulsions fébriles complexes, 4 % développent l'épilepsie du lobe temporal (Nelson & Ellenberg, 1976). Ces risques augmentent à 21 % chez ceux ayant souffert de Status Epilepticus fébriles, comparés à une incidence de 1 % dans la population générale (Scott, 2009).

Ainsi, les convulsions fébriles sont associées à des déficits neuropsychologiques qui incluent les fonctions hippocampiques, telle la mémoire à long terme. Elles sont aussi associées à une hausse de la fréquence de l'épilepsie du lobe temporal. Les facteurs sous-jacents au pronostic cognitif des convulsions fébriles sont méconnus, mais ont entre autres été associés à des altérations hippocampiques. Des chercheurs ont suggéré que ces altérations hippocampiques précéderaient le premier épisode convulsif, qui les exacerberait (Farrow, Dickson, & Grünwald, 2006; Grünwald, Farrow, Vaughan, Rittey, & Mundy, 2001). Selon cette

théorie, les convulsions fébriles et l'épilepsie du lobe temporal existent sur le même spectre et seraient conséquentes de ces atteintes prémorbides. De telles atteintes peuvent être attribuables à la réaction biologique de stress. D'ailleurs, lorsque le stress biologique est vécu avant la naissance par la mère (stress prénatal) ou par l'enfant durant la petite enfance (stress périnatal), des altérations hippocampiques peuvent être induites avant l'incidence des premiers épisodes convulsifs.

RÉACTION BIOLOGIQUE DE STRESS

Le stress est une réponse adaptative du corps lui permettant de réagir aux stimuli externes et internes qui peuvent être nouveaux, imprédictibles, associés à une faible impression de contrôle ou à la menace d'une évaluation négative par les pairs (Dickerson & Kemeny, 2002; Mason, 1968). Une réponse biologique est activée chez l'organisme en réponse à ces stimuli menaçants.

Physiquement, la perception d'un stresser entraîne la production de glucocorticoïdes (GCs), une hormone de stress. Cette production a lieu par l'entremise de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (HPS). Lorsque le cerveau détecte un stresser, ceci mène à la libération d'une autre hormone de stress, la corticolibérine (CRH) par l'hypothalamus. Les taux élevés de CRH entraînent, quant à eux, une libération d'hormones adrénocorticotrope (ACTH) par la glande pituitaire. Finalement, les taux élevés d'ACTH sanguins entraînent la production de GCs par la glande surrénale. Les GCs se lient à deux types de récepteurs qui se retrouvent en abondance dans l'hippocampe, les récepteurs de GCs et de minéralocorticoïdes. Une rétroaction a lieu à divers niveaux dans le corps et le cerveau, permettant de mettre fin ou de poursuivre cette réponse biologique de stress. Au niveau du cerveau, l'amygdale envoie un signal permettant l'activation de l'axe HPS, alors que l'hippocampe envoie une rétroaction permettant l'arrêt de l'activité de l'axe HPS (Lupien *et al.*, 2009).

Impacts sur l'hippocampe d'une réaction de stress inadaptée

La réponse biologique de stress est de nature adaptative, puisqu'elle vise à préparer le corps à faire face à un danger. Cette réponse entraîne des réactions qui furent cruciales à la survie de l'espèce humaine. Cependant, cette réponse adaptée du corps peut être nocive lorsqu'elle est chronique, par exemple chez les individus qui vivent dans un environnement hostile ou qui ont une maladie chronique. De plus, certains individus ont une réaction biologique de stress en l'absence de menace réelle ou une réponse biologique de stress démesurée en réponse à certains stimuli. On réfère à ce type de réponse lorsqu'on évoque le concept d'anxiété. Il s'agit d'une réponse inadéquate du point de vue

évolutif puisqu'une forte concentration d'hormones de stress est, à long terme, toxique pour l'hippocampe (McEwen *et al.*, 1995).

Effectivement, les récepteurs sensibles aux GCs sont en forte concentration dans l'hippocampe (De Kloet, Vreugdenhil, Oitzl, & Joels, 1998). Une activation répétée, voire chronique, de l'axe HPS provoque une saturation de ces récepteurs, provoquant un déséquilibre avec les récepteurs de minéralocorticoïdes (Kofman, 2002). Étant donné que les récepteurs à GCs et les récepteurs à minéralocorticoïdes ont un effet opposé, le déséquilibre induit des conséquences toxiques à l'hippocampe (De Kloet *et al.*, 1998). D'abord, du point de vue anatomique, le stress diminue la neurogenèse des cellules hippocampiques chez plusieurs populations animales (Gould, McEwen, Tanapat, Galea, & Fuchs, 1997; Gould, Tanapat, McEwen, Flügge, & Fuchs, 1998; Gould, Tanapat, Rydel, & Hastings, 2000). De plus, le stress cause aussi une atrophie réversible des neurones hippocampiques chez l'animal (McEwen *et al.*, 1995). Finalement, le stress est associé à une réorganisation des terminaisons des fibres mossues dans l'hippocampe (Magariños, Verdugo, & McEwen, 1997). Du point de vue fonctionnel, le stress diminue la potentialisation à long terme des neurones hippocampiques et augmente leur dépression à long terme, ce qui affecte entre autres les fonctions cognitives associées à l'hippocampe (Diamond, Campbell, Park, Halonen, & Zoladz, 2007). Ces altérations structurelles et fonctionnelles de l'hippocampe sont, à long terme, associées à des conséquences neuropsychologiques, en particulier sur la mémoire.

Les anomalies hippocampiques causées par les hormones de stress sont aussi associées à une diminution du seuil d'activation de l'hippocampe et de sa capacité inhibitrice sur l'axe HPS (Kumar, Jones, Morris, Rees, O'Brien, & Salzberg, 2011). Ces anomalies sont ensuite impliquées dans les réponses de stress subséquentes, entraînant des taux d'hormones de stress de base plus élevés et une plus forte sensibilité à l'activation de l'axe HPS (Lupien & Lepage, 2001; Lupien *et al.*, 2009). Ce sont ces anomalies qui pourraient être impliquées dans les syndromes convulsifs en favorisant l'apparition de convulsions et en augmentant la sévérité des épisodes convulsifs (Desgent *et al.*, 2012).

IMPACT DU STRESS DANS LE DÉVELOPPEMENT COGNITIF DES SYNDROMES CONVULSIFS

Les syndromes convulsifs peuvent avoir un impact varié sur la cognition. Entre autres, les syndromes convulsifs parmi les plus communs ont été associés à des atteintes neuropsychologiques aux fonctions découlant de l'intégrité hippocampique. Les mécanismes sous-jacents aux facteurs de risque du pronostic cognitif chez les enfants souffrant de

syndromes convulsifs sont méconnus. La durée de la maladie, la fréquence et la sévérité des crises ainsi que des altérations hippocampiques prémorbides et l'ampleur des altérations hippocampiques ont toutes été associées à un pronostic cognitif négatif. Considérant que le stress a un impact sur la plupart de ces facteurs et considérant que le stress à lui seul influence les fonctions cognitives, il est justifié de supposer que le stress puisse avoir un impact dans le développement cognitif des enfants souffrant de syndromes convulsifs. D'ailleurs, les quelques études ayant porté sur le neurodéveloppement d'enfants ou d'animaux souffrant de convulsions combinées au stress ont démontré un impact sur la mémoire épisodique, la mémoire et l'apprentissage spatial, la dégénérescence neuronale dans l'hippocampe et sur la diminution du seuil convulsif qui est plus délétère lorsque le stress et les convulsions apparaissent ensemble que lorsqu'ils sont indépendants (Chang *et al.*, 2012; Huang *et al.*, 2002; Lai *et al.*, 2006).

Dans ce contexte, deux explications sont proposées quant à l'impact du stress sur le développement cognitif dans le contexte de convulsions. D'abord, le stress pourrait avoir un impact modérateur sur la relation entre les crises d'épilepsie et la cognition grâce à un impact sur des caractéristiques du syndrome convulsif qui affectent le développement cognitif. Par ailleurs, le stress a un impact sur le fonctionnement cognitif qui pourrait être ajouté à celui des crises épileptiques. Il est supposé que ces explications coexistent et ont un impact cumulatif. De plus, bien que ces explications soient les mieux justifiées considérant la littérature actuelle, elles ne couvrent probablement pas l'étendue de l'impact potentiellement complexe qu'a le stress sur le neurodéveloppement des enfants souffrant de syndromes convulsifs.

Explication 1 : Impact du stress sur le syndrome convulsif

L'étude de l'impact du stress sur les syndromes convulsifs est importante considérant la forte comorbidité de troubles de l'humeur et de troubles anxieux chez les patients épileptiques (Akanuma *et al.*, 2008). Effectivement, des études démontrent que les enfants souffrant d'épilepsie rapportent davantage de symptômes anxieux et dépressifs que leurs pairs (Ekinci, Titus, Rodopman, Berkem, & Trevathan, 2009; Oguz, Kurul, Dirik, & Eylül, 2002; Williams *et al.*, 2003). Chez les adultes épileptiques, qui souffrent souvent depuis l'enfance, de nombreuses études tendant à identifier les facteurs influençant leurs crises démontrent que les adultes épileptiques identifient leurs symptômes de stress et de dépression comme étant les principaux facteurs associés à la précipitation des épisodes convulsifs et à l'augmentation de leur sévérité (da Silva Sousa, Lin, Garzon, Sakamoto, & Yacubian, 2005; Frucht, Quigg, Schwaner, & Fountain, 2000; Haut, Vouyiouklis, & Shinnar, 2003; Nakken, Solaas,

Kjeldsen, Friis, Pellock, & Corey, 2005). De telles études n'ont pas encore été répliquées chez les enfants.

Cet impact autorapporté du stress sur la fréquence et la sévérité des crises est important dans la compréhension du rôle du stress dans le pronostic des convulsions. Effectivement, la fréquence et la sévérité des crises affectent le pronostic cognitif des enfants et des adultes souffrant de désordres convulsifs (Elger *et al.*, 2004). La nature de l'impact du stress sur les syndromes convulsifs a longuement été étudiée. Actuellement, des études démontrent que cet impact serait attribuable aux conséquences psychologiques et biologiques du stress.

Conséquences psychologiques du stress et convulsions

Le stress et la dépression sont associés à des comportements et à des conséquences pouvant affecter la qualité de vie. Par exemple, ces symptômes provoquent des modulations au niveau du sommeil, ils sont associés à une mauvaise alimentation et, chez les patients épileptiques, ils induisent un manque d'adhérence à la médication. Ces facteurs augmentent la fréquence des épisodes convulsifs (Haut, Hall, Masur, & Lipton, 2007). De plus, le stress, chez certains patients, est associé à un sentiment de perte de contrôle sur les épisodes convulsifs. Ce sentiment peut augmenter l'incidence des convulsions. D'ailleurs, certains patients, qui identifient le stress et les symptômes dépressifs comme étant des facteurs pouvant précipiter les convulsions, réussissent parfois à réduire l'apparition d'épisodes convulsifs en évitant consciemment des situations pouvant provoquer du stress ou des symptômes dépressifs (Spector, Cull, & Goldstein, 2000). Une thérapie visant à l'enseignement de stratégies de relaxation permet d'augmenter le sentiment de contrôle des épisodes convulsifs et, conséquemment, d'en diminuer l'apparition (Schmid-Schönbein, 1998).

Ainsi, les aspects psychologiques du stress ont un impact sur les syndromes convulsifs caractérisé par une précipitation des crises (Sperling, Schilling, Glosser, Tracy, & Asadi-Pooya, 2008). Cependant, ces études n'excluent pas que la réponse biologique de stress puisse avoir, à elle seule, un impact sur le pronostic des crises d'épilepsie. D'ailleurs, il a été suggéré que les convulsions fébriles et l'épilepsie du lobe temporal ainsi que les symptômes de stress ou de dépression pourraient être la conséquence des mêmes anomalies cérébrales (Jobe, 2003). De plus, chez des enfants souffrant de convulsions fébriles complexes, des anomalies hippocampiques ont été observées jusqu'à 6 ans après l'épisode convulsif. Il est suggéré que ces anomalies seraient antérieures au premier épisode convulsif, qui les exacerberait (Farrow *et al.*, 2006; Grünewald *et al.*, 2001).

Conséquences biologiques du stress et convulsions

Le stress a un impact délétère sur l'hippocampe. Cet impact favorise l'apparition des convulsions et peut en augmenter la sévérité (Desgent *et al.*, 2012). Conséquemment, la réaction biologique du stress peut, à différents niveaux, avoir un impact sur les crises. Cette hypothèse est fortement appuyée par de nombreuses études empiriques chez les animaux et quelques études chez les humains, faisant état d'un lien entre l'épilepsie et les hormones de stress, le stress prénatal et périnatal et l'exposition cumulative au stress. Ces études sont décrites dans les prochaines sections.

Hormones de stress et convulsions. Chez les adultes épileptiques, les niveaux de base des hormones de stress GCs et ACTH sont significativement plus élevés que dans la population normale (Galimberti *et al.*, 2005; Gallagher, 1987; Gallagher, Murvin, Flanigin, King, & Luney, 1984). De tels niveaux de base d'hormones de stress suggèrent une sensibilisation au stress et aux réactions de stress futures. Alors qu'il n'y a pas de preuves empiriques concernant un impact aggravant de l'ACTH sur les syndromes convulsifs, il a été démontré que l'injection d'une dose endogène des hormones de stress CRH et le GCs chez des animaux peut augmenter la fréquence et la sévérité des épisodes convulsifs.

Effectivement, l'injection de faibles doses de CRH à long terme chez des rats favorise l'apparition de convulsions par un effet excitateur sur le système limbique et une réduction du seuil convulsif, c'est-à-dire la quantité d'activité électrique anormale minimale à atteindre dans le cerveau avant que celui-ci ne court-circuite et que des convulsions ne soient observées (Baram & Hatalski, 1998; Weiss *et al.*, 1986). L'injection de fortes doses de CRH chez les rats provoque, quant à elle, des convulsions spontanées (Ehlers, Henriksen, Wang, Rivier, Vale, & Bloom, 1983; Marrosu, Fratta, Carcangiu, Giagheddu, & Gessa, 1988).

De plus, chez les rats, l'injection de faibles doses à long terme et de fortes doses ponctuelles de GCs réduit le seuil et la latence d'apparition de convulsions induites par stimulation de l'hippocampe et de l'amygdale (Karst, De Kloet, & Joëls, 1999; Taher, Salzberg, Morris, Rees, & O'Brien, 2005; Weiss, Castillo, & Fernandez, 1993). L'injection de GCs est aussi associée à une augmentation de la sévérité des crises d'épilepsie chez les rats souffrant d'épisodes convulsifs induits chimiquement (Lee, Grimes, & Hong, 1989) et chez des rats souffrant de crises d'absence (Schridde & van Luijtelaaar, 2004). Cette augmentation au niveau de la sévérité des crises provoque une hausse des taux de mortalité conséquente aux convulsions. Finalement, chez les babouins, l'injection de GCs est associée à une augmentation de la durée des épisodes convulsifs (Ehlers & Killam, 1979).

Développement cognitif des enfants épileptiques

Les taux d'hormones de stress pourraient aussi permettre de prédire le pronostic des syndromes convulsifs. Par exemple, chez des rats, des taux élevés d'hormones de stress après un premier épisode de convulsions fébriles prédisent le développement de convulsions spontanées subséquentes (Desgent *et al.*, 2012). De plus, chez les humains, des taux élevés de cortisol après un Status Epilepticus sont associés à davantage d'atteintes neurologiques observables dans les jours suivants l'épisode (Calabrese, Gruemer, Tripathi, Dewey, Fortner, & DeLorenzo, 1993).

Ainsi, des preuves empiriques soutiennent que les hormones impliquées dans la réponse biologique de stress sont associées à une augmentation au niveau de la fréquence et de la sévérité des épisodes convulsifs. D'ailleurs, des interventions visant à réduire la libération des hormones de stress ont des effets bénéfiques sur les syndromes convulsifs. Chez les rats, l'injection d'antagoniste de CRH peut inhiber l'apparition de convulsions hippocampiques induites chimiquement (Baram & Schultz, 1991). De plus, chez des rats ayant vécu un stress chronique à l'enfance, l'injection d'un antagoniste de GCs inhibe l'apparition de Status Epilepticus induit chimiquement (Lai, Yang, & Huang, 2008) et réduit la sévérité des syndromes convulsifs (Koe, Salzberg, Morris, O'Brien, & Jones, 2014).

Un dérèglement des hormones de stress semble donc être directement lié à diverses conséquences pouvant affecter le pronostic des syndromes convulsifs. D'ailleurs, des études au sujet de l'impact de différents types de stress sur les convulsions semblent indiquer que les types de réactions biologiques de stress étant le plus souvent associés à un impact sur les syndromes convulsifs sont ceux ayant une forte incidence sur les taux de base d'hormones de stress.

Types divers de stress et convulsions. Différents types de stress sont souvent étudiés afin de déterminer l'impact d'une réaction biologique de stress sur diverses variables. D'abord, le stress peut être classifié selon sa fréquence. Dans ce contexte, le stress aigu désigne une exposition ponctuelle au stress, alors qu'un stress chronique désigne une exposition prolongée ou répétée à un stressor. Par exemple, le stress aigu pourrait être induit par choc électrique. En contrepartie, le stress chronique se manifesterait plutôt dans le contexte d'un trouble anxieux ou de circonstances de vie difficiles (p. ex., pays en guerre). Certaines études visent plutôt à connaître l'impact du stress durant certaines périodes critiques, souvent les périodes prénatale ou périnatale. Le stress prénatal désigne un stress affectant le bébé pendant la grossesse, soit par des complications ou encore par du stress imposé à la mère. Le stress périnatal, quant à lui, désigne plutôt le stress subi lors des premières années de la vie.

Selon une revue de Sawyer et Escayg (2010) sur les études animales et humaines faisant état du lien entre le stress et l'épilepsie, l'impact du stress sur les convulsions est attribuable à l'accumulation du stress. Autrement dit, peu importe le type de stress étudié, c'est la quantité cumulative de stress qui influence le pronostic des convulsions. Par exemple, un stress aigu d'intensité modérée n'aura pas d'impact négatif sur les syndromes convulsifs. En contrepartie, un stress aigu de forte intensité et le stress chronique, peu importe son intensité, ont des répercussions sur les syndromes convulsifs en augmentant la vulnérabilité aux épisodes convulsifs et la sévérité des épisodes convulsifs (Matsumoto, Nomura, Murakami, Taki, Takahata, & Watanabe, 2003; Scotti, Bollag, & Nitsch, 1998). Ces résultats sont cohérents avec ceux précédemment rapportés au sujet des hormones de stress puisqu'une forte quantité cumulative de stress se manifeste biologiquement par un déséquilibre au niveau des taux d'hormones de stress de base.

De plus, le stress durant les périodes prénatale et périnatale cause aussi un déséquilibre des taux de base d'hormones de stress, ce qui engendrerait des anomalies hippocampiques chez le fœtus (Chang, 2014; Mulder, Robles De Medina, Huizink, Van den Bergh, Buitelaar, & Visser, 2002). D'ailleurs, le stress prénatal et périnatal est associé à un impact sur les épisodes convulsifs. Chez les rats, le stress prénatal est associé à une réduction du seuil convulsif et à une augmentation de la sévérité, pouvant mener jusqu'à la mort (Edwards, Dortok, Tam, Won, & Burnham, 2002; Qulu, Daniels, & Mabandla, 2012; Saboory, Ahmadzadeh, & Roshan-Milani, 2011). De plus, le stress prénatal chez les rats est associé à une réduction de l'efficacité des anticonvulsivants (Frye & Bayon, 1999). D'un autre côté, chez les rats, le stress périnatal est associé à une réduction du seuil convulsif dans l'hippocampe (Salzberg *et al.*, 2007) et à des épisodes de plus longue durée et de plus forte intensité (Saboory *et al.*, 2011).

En somme, le stress lorsqu'il est prénatal, périnatal, chronique ou de trop forte intensité, cause un dérèglement au niveau des hormones de stress, ainsi que des conditions propices au déclenchement de réactions biologiques de stress subséquentes. Ces dérèglements au niveau des hormones de stress et de leur régulation contribuent à augmenter la vulnérabilité aux crises, leur fréquence, leur durée et leur sévérité.

Il est donc démontré que le stress psychologique et la réaction biologique de stress ont un impact sur le pronostic des syndromes convulsifs. Les aspects psychologiques, indépendamment des aspects biologiques du stress, peuvent augmenter la fréquence et la sévérité des crises. Les hormones de stress, lorsqu'elles sont affectées, peuvent quant à elle augmenter la vulnérabilité aux crises, leur fréquence, leur durée et leur sévérité. Cet impact des aspects psychologiques et biologiques du

stress sur les convulsions est important dans le pronostic cognitif des enfants épileptiques puisque la fréquence et la sévérité des crises influencent la cognition des enfants épileptiques (Elger *et al.*, 2004). Ainsi, il est connu que les convulsions ont un impact sur le pronostic cognitif des enfants. Cet article suggère que le stress pourrait augmenter cet impact, donc avoir un effet modérateur sur le pronostic cognitif chez les enfants souffrant de syndromes convulsifs.

Explication 2 : Impact cognitif du stress

Les sections précédentes expliquaient comment le stress peut augmenter la fréquence et la sévérité des épisodes convulsifs. En augmentant la fréquence et la sévérité des épisodes convulsifs, le stress a un impact sur le développement des fonctions cognitives chez les enfants épileptiques. Cependant, il ne s'agit pas de l'unique explication concernant l'impact du stress sur le développement cognitif des enfants épileptiques. Effectivement, le stress, tel que précédemment décrit, a un impact sur le complexe hippocampique. Conséquemment, le stress est associé à des atteintes cognitives des fonctions relevant de l'intégrité hippocampique. Ainsi, l'impact ajouté du stress à celui des syndromes convulsifs sur les fonctions cognitives hippocampiques devrait être d'autant plus important. Le stress pourrait donc avoir un impact sur le développement des fonctions cognitives par le biais d'altérations hippocampiques.

Neuropsychologie du stress

Le stress aigu et intense, avant ou après l'apprentissage spatial, est associé à une baisse de performance au niveau de la mémoire spatiale chez les rats (Almaguer-Melian, Bergado-Rosado, Pavón-Fuentes, Alberti-Amador, Mercerón-Martínez, & Frey, 2012; Diamond *et al.*, 2006; Healy & Drugan, 1996; Park, Campbell, & Diamond, 2001; Warren, Castro, Rudy, & Maier, 1991). De plus, le stress modéré et chronique affecte aussi l'apprentissage et la mémoire spatiale (Conrad, Galea, Kuroda, & McEwen, 1996; Luine, Villegas, Martinez, & McEwen, 1994; Park *et al.*, 2001; Song, Che, Min-Wei, Murakami, & Matsumoto, 2006).

Chez l'humain, des taux élevés de cortisol sont associés à des déficits mnésiques (Bugental, Schwartz, & Lynch, 2010; Lupien *et al.*, 1998). D'ailleurs, l'injection de l'hormone de stress GCs, ou l'injection d'un agoniste des GCs, causent des problèmes de récupérations en mémoire à long terme (de Quervain, Roozendaal, Nitsch, McGaugh, & Hock, 2000; Roozendaal, Griffith, Buranday, de Quervain, & McGaugh, 2003). Par contre, la mémoire déclarative n'est pas systématiquement affectée par un événement stressant, imposé avant ou après l'apprentissage (Payne, Jackson, Ryan, Hoscheidt, Jacobs, & Nadel, 2006; Schwabe, Bohringer, Chatterjee, & Schachinger, 2008; Smeets, Otgaar, Candel, & Wolf, 2008;

Zoladz, Clark, Warnecke, Smith, Tabar, & Talbot, 2011), car les effets du stress sont directement liés à la quantité cumulative d'hormones de stress. Ainsi, ces fonctions ne sont affectées qu'en conséquence d'une trop forte quantité cumulative d'hormones de stress. Leur relation est semblable à un U inversé (Diamond *et al.*, 2007).

Le stress de forte intensité ou chronique a aussi un effet délétère sur la mémoire de travail, la flexibilité cognitive et la prise de décision chez les humains et chez les animaux (Arnsten, 2009; Butts, Weinberg, Young, & Phillips, 2011; Holmes & Wellman, 2009; Weerda, Muehlhan, Wolf, & Thiel, 2010). Chez les adultes et chez les enfants, le stress chronique est associé à des problèmes attentionnels (Lupien *et al.*, 2005; Oken, Fonareva, & Wahbeh, 2011). Ces résultats semblent être associés aux GCs qui activent deux voies de signalisation intracellulaire dont l'interaction affecte le fonctionnement du cortex préfrontal (Arnsten, 2009). D'ailleurs, les enfants possédant un niveau de base de GCs plus élevé démontrent de moins bonnes fonctions exécutives (Blair *et al.*, 2011).

Ainsi, bien que l'impact du stress sur les fonctions cognitives ne soit pas toujours délétère (Sandi, 2013), le stress semble avoir un impact dans certaines circonstances sur les fonctions mnésiques et exécutives. Cet impact semble être directement associé aux hormones de stress qui cause des anomalies au complexe hippocampique et des activations nuisibles au fonctionnement du cortex préfrontal. Considérant que de telles anomalies hippocampiques et préfrontales peuvent être causées par le stress prénatal (Mulder *et al.*, 2002), celui-ci pourrait donc causer des atteintes au développement cognitif. En effet, des études faites sur le stress prénatal chez les humains démontrent un impact négatif du stress prénatal sur le développement, à deux ans, de fonctions cognitives et des capacités langagières réceptives et expressives (Laplante *et al.*, 2004). Le stress, tout au long de la grossesse, a un impact sur le développement cognitif, plus particulièrement durant le 2^e trimestre de grossesse. Ces atteintes au développement cognitif sont observables à long terme (King & Laplante, 2005).

En somme, cet article a suggéré deux explications quant à l'implication possible du stress dans le pronostic cognitif des convulsions, puisque le stress a un impact sur plusieurs de ces facteurs. D'un côté, le stress pourrait avoir un impact modérateur sur la relation entre les crises d'épilepsie et la cognition grâce à un impact sur des caractéristiques du syndrome convulsif qui affectent le développement cognitif (p. ex., sévérité et fréquence des crises). D'un autre côté, le stress a un impact sur le fonctionnement cognitif qui pourrait être ajouté à celui des crises épileptiques. Il est supposé que ces explications soient complémentaires et aient un impact cumulatif. Il est suggéré qu'elles permettent ensemble

d'expliquer une partie importante de l'impact du stress sur le pronostic neurodéveloppemental des convulsions.

IMPLICATIONS DÉVELOPPEMENTALES ET CLINIQUES

Cet article a fait état d'explications concernant l'impact du stress sur le neurodéveloppement des patients épileptiques. Bien que l'impact du stress sur le pronostic cognitif des convulsions soit plus souvent observable à long terme, c'est-à-dire une fois le patient adulte, cet impact est en fait un problème développemental puisque l'influence du stress commencerait dès les périodes prénatale et périnatale. Effectivement, il a été précédemment décrit que l'exposition fréquente ou intense au stress peut, dès la période prénatale, causer des anomalies hippocampiques augmentant la sensibilité au stress et la sévérité de la réaction biologique de stress (Chang, 2014; Mulder *et al.*, 2002). Ainsi, l'exposition fréquente ou intense au stress dès la période gestationnelle aurait un impact sur le développement cérébral avant les premiers épisodes convulsifs. En affectant le développement cérébral avant la naissance ou dès un très jeune âge, le stress affecte le développement cognitif. Cet impact sur le développement cognitif perdure à long terme et affecte le fonctionnement global des enfants (Laplante *et al.*, 2004). De plus, en affectant le développement cérébral, le stress favorise également l'apparition de convulsions et augmente leur niveau de sévérité. La durée du syndrome épileptique ainsi que la sévérité des convulsions ont fréquemment été associées à un impact négatif sur le pronostic cognitif chez les patients épileptiques (Elger *et al.*, 2004). Ainsi, une hypothèse à explorer dans les recherches futures serait que le stress représente non seulement un facteur de risque à l'épilepsie, mais aussi au développement anormal des fonctions cognitives hippocampiques chez les enfants épileptiques.

Si ce lien entre le stress en début de vie et l'épilepsie s'avérait confirmé, ceci offrirait de nouvelles pistes d'intervention chez les personnes qui présentent des syndromes convulsifs. Cet article a suggéré deux explications quant à la nature de ce lien et l'état des connaissances actuelles suggère qu'elles sont toutes deux plausibles. Dans le contexte de ces explications, une intervention sur les symptômes de stress pourrait avoir un impact sur le pronostic cognitif des convulsions, soit en diminuant l'impact délétère du stress sur les syndromes convulsifs ou en diminuant l'impact délétère du stress sur la cognition. Ainsi, indépendamment de l'explication privilégiée, ces nouvelles pistes se doivent d'agir sur les symptômes de stress chez le patient épileptique dès la petite enfance, voire durant la période prénatale chez les familles ayant des historiques d'épilepsie afin de diminuer les chances d'exposition au stress et ainsi diminuer l'impact que le stress pourrait avoir sur les symptômes convulsifs.

L'efficacité sur les syndromes convulsifs d'interventions visant spécifiquement le stress a déjà été démontrée. Par exemple, chez des rats prédisposés à l'épilepsie, une intervention visant à réduire le stress dans l'environnement a permis de retarder l'apparition du premier épisode convulsif (Leussis & Heinrichs, 2009). De plus, l'injection d'antagonistes des hormones de stress peut inhiber l'apparition d'épisodes convulsifs et réduire la sévérité des convulsions, entre autres chez des rats ayant vécu un stress chronique périnatal (Baram & Schultz, 1991; Koe *et al.*, 2014; Lai *et al.*, 2008). À long terme, il serait intéressant d'étudier l'efficacité sur les convulsions d'une intervention visant directement les hormones de stress chez l'humain afin d'offrir davantage de traitements aux patients épileptiques. De plus, les résultats de ces études indiquent qu'une réduction des hormones de stress, chez les animaux, a un impact direct sur les syndromes convulsifs. Ainsi, il serait intéressant d'étudier l'impact d'interventions psychologiques ou sociales, dont l'efficacité à réduire les hormones de stress chez les individus est connue, sur les syndromes convulsifs.

Chez les humains, l'enseignement des techniques de relaxation en réponse aux grands stressseurs de la vie quotidienne à des adultes épileptiques améliore le sentiment de contrôle qu'ils ont envers les épisodes convulsifs, ce qui contribue à diminuer la fréquence des convulsions (Schmid-Schönbein, 1998). Considérant que les symptômes cognitifs de l'épilepsie du lobe temporal sont associés à la durée et à la sévérité des symptômes convulsifs, ces interventions pourraient non seulement améliorer la qualité de vie des patients épileptiques, mais aussi réduire l'impact des syndromes convulsifs sur le développement des fonctions cognitives. Peu d'études ont été faites sur l'efficacité de techniques semblables chez les enfants. Il serait donc intéressant, à l'avenir, de développer des techniques de relaxation et d'augmentation du sentiment de contrôle efficaces chez les enfants et d'en étudier l'impact sur les syndromes convulsifs.

En conclusion, il est important pour les spécialistes de la santé intervenant auprès d'enfants épileptiques de prendre conscience de la comorbidité entre l'épilepsie et les déficits cognitifs qui pourrait être potentialisée par un dérèglement au niveau des hormones de stress. Il est encouragé d'intervenir, chez les enfants épileptiques et chez les enfants à risque de développer l'épilepsie (p. ex., antécédents familiaux, convulsions fébriles), sur les symptômes de stress le plus tôt possible grâce à des thérapies ou, chez les familles, la psychoéducation. Ces interventions doivent non seulement minimiser la réponse de stress chez les patients épileptiques, mais aussi mieux équiper les patients épileptiques et leur entourage à répondre de façon adéquate aux stressseurs. Ces interventions

pourraient réduire le fardeau que représentent les symptômes liés au stress et à l'épilepsie et augmenter la qualité de vie des patients.

RÉFÉRENCES

- Abrahams, S., Morris, R. G., Polkey, C. E., Jarosz, J. M., Cox, T. C. S., Graves, M., *et al.* (1999). Hippocampal involvement in spatial and working memory: a structural MRI analysis of patients with unilateral mesial temporal lobe sclerosis. *Brain and Cognition*, 41(1), 39-65.
- Abrahams, S., Pickering, A., Polkey, C. E., & Morris, R. G. (1997). Spatial memory deficits in patients with unilateral damage to the right hippocampal formation. *Neuropsychologia*, 35(1), 11-24.
- Akanuma, N., Hara, E., Adachi, N., Hara, K., & Koutroumanidis, M. (2008). Psychiatric comorbidity in adult patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 13(1), 248-251.
- Almaguer-Melian, W., Bergado-Rosado, J., Pavón-Fuentes, N., Alberti-Amador, E., Merceron-Martínez, D., & Frey, J. U. (2012). Novelty exposure overcomes foot shock-induced spatial-memory impairment by processes of synaptic-tagging in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(3), 953-958.
- American Academy of Pediatrics. (2011). Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*, 127(2), 389-394.
- Andersen, S. L. (2003). Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(1-2), 3-18.
- Arnsten, A. F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 410-422.
- Baram, T. Z., & Hatalski, C. G. (1998). Neuropeptide-mediated excitability: a key triggering mechanism for seizure generation in the developing brain. *Trends in Neurosciences*, 21(11), 471-476.
- Baram, T. Z., & Schultz, L. (1991). Corticotropin-releasing hormone is a rapid and potent convulsant in the infant rat. *Developmental Brain Research*, 61(1), 97-101.
- Bell, B., Lin, J. J., Seidenberg, M., & Hermann, B. (2011). The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 7(3), 154-164.
- Blair, C., Granger, D. A., Willoughby, M., Mills-Koonce, R., Cox, M., Greenberg, M. T., *et al.* (2011). Salivary cortisol mediates effects of poverty and parenting on executive functions in early childhood. *Child Development*, 82(6), 1970-1984.
- Brabcová, D., Zárubová, J., Kohout, J., Jošt, J., & Kršek, P. (2015). Effect of learning disabilities on academic self-concept in children with epilepsy and on their quality of life. *Research in Developmental Disabilities*, 45-46, 120-128.
- Bugental, D. B., Schwartz, A., & Lynch, C. (2010). Effects of an early family intervention on children's memory: the mediating effects of cortisol levels. *Mind, Brain, and Education*, 4(4), 159-170.
- Butts, K. A., Weinberg, J., Young, A. H., & Phillips, A. G. (2011). Glucocorticoid receptors in the prefrontal cortex regulate stress-evoked dopamine efflux and aspects of executive function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(45), 18459-18464.
- Calabrese, V. P., Gruemer, H. D., Tripathi, H. L., Dewey, W., Fortner, C. A., & DeLorenzo, R. J. (1993). Serum cortisol and cerebrospinal fluid β -endorphins in status epilepticus: their possible relation to prognosis. *Archives of Neurology*, 50(7), 689-693.
- Camfield, C., Camfield, P., Smith, B., Gordon, K., & Dooley, J. (1993). Biologic factors as predictors of social outcome of epilepsy in intellectually normal children: a population-based study. *The Journal of Pediatrics*, 122(6), 869-873.
- Chang, C.-C., Lui, C.-C., Lee, C.-C., Chen, S.-D., Chang, W.-N., Lu, C.-H., *et al.* (2012). Clinical significance of serological biomarkers and neuropsychological performances in patients with temporal lobe epilepsy. *BMC Neurology*, 12(1), 15.
- Chang, Y. P. (2014). Evidence for adverse effect of perinatal glucocorticoid use on the developing brain. *Korean Journal of Pediatrics*, 57(3), 101-109.

- Conrad, C. D., Galea, L. A. M., Kuroda, Y., & McEwen, B. S. (1996). Chronic stress impairs rat spatial memory on the Y maze, and this effect is blocked by tianeptine treatment. *Behavioral Neuroscience, 110*(6), 1321-1334.
- da Silva Sousa, P., Lin, K., Garzon, E., Sakamoto, A. C., & Yacubian, E. M. T. (2005). Self-perception of factors that precipitate or inhibit seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure, 14*(5), 340-346.
- De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joels, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Reviews, 19*(3), 269-301.
- de Quervain, D. J. F., Roozendaal, B., Nitsch, R. M., McGaugh, J. L., & Hock, C. (2000). Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nature Neuroscience, 3*(4), 313-314.
- Desgent, S., Duss, S., Sanon, N. T., Lema, P., Lévesque, M., Hébert, D., et al. (2012). Early-life stress is associated with gender-based vulnerability to epileptogenesis in rat pups. *PLoS One, 7*(8), e42622.
- Diamond, D. M., Campbell, A. M., Park, C. R., Halonen, J., & Zoladz, P. R. (2007). The temporal dynamics model of emotional memory processing: a synthesis on the neurobiological basis of stress-induced amnesia, flashbulb and traumatic memories, and the Yerkes-Dodson law. *Neural Plasticity*.
- Diamond, D. M., Campbell, A. M., Park, C. R., Woodson, J. C., Conrad, C. D., Bachstetter, A. D., et al. (2006). Influence of predator stress on the consolidation versus retrieval of long-term spatial memory and hippocampal spinogenesis. *Hippocampus, 16*(7), 571-576.
- Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2002). Acute stressors and cortisol reactivity: a meta-analytic review. *Psychosomatic Medicine, 64*(1), 105-105.
- Edwards, H. E., Dortok, D., Tam, J., Won, D., & Burnham, W. M. (2002). Prenatal stress alters seizure thresholds and the development of kindled seizures in infant and adult rats. *Hormones and Behavior, 42*(4), 437-447.
- Ehlers, C. L., Henriksen, S. J., Wang, M., Rivier, J., Vale, W., & Bloom, F. E. (1983). Corticotropin releasing factor produces increases in brain excitability and convulsive seizures in rats. *Brain Research, 278*(1-2), 332-336.
- Ehlers, C. L., & Killam, E. K. (1979). The influence of cortisone on EEG and seizure activity in the baboon *Papio papio*. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 47*(4), 404-410.
- Ekinçi, O., Titus, J. B., Rodopman, A. A., Berkem, M., & Trevathan, E. (2009). Depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy: prevalence, risk factors, and treatment. *Epilepsy & Behavior, 14*(1), 8-18.
- Elger, C. E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology, 3*(11), 663-672.
- Farrow, T. F. D., Dickson, J. M., & Grünewald, R. A. (2006). A six-year follow-up MRI study of complicated early childhood convulsion. *Pediatric Neurology, 35*(4), 257-260. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.04.002
- Feldman, R. G., & Paul, N. L. (1976). Identity of emotional triggers in epilepsy. *The Journal of Nervous and Mental Disease, 162*(5), 345-353.
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., et al. (2014). Définition clinique pratique de l'épilepsie. *Epilepsia, 55*(4), 475-482.
- Frucht, M. M., Quigg, M., Schwaner, C., & Fountain, N. B. (2000). Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. *Epilepsia, 41*(12), 1534-1539.
- Frye, C. A., & Bayon, L. E. (1999). Prenatal stress reduces the effectiveness of the neurosteroid 3 α , 5 α -THP to block kainic-acid-induced seizures. *Developmental Psychobiology, 34*(3), 227-234.
- Gaitatzis, A., Carroll, K., Majeed, A., & Sander, J. W. (2004). The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia, 45*(12), 1613-1622.
- Galimberti, C. A., Magri, F., Copello, F., Arbasino, C., Cravello, L., Casu, M., et al. (2005). Seizure frequency and cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels in women with epilepsy receiving antiepileptic drug treatment. *Epilepsia, 46*(4), 517-523.
- Gallagher, B. B. (1987). Endocrine abnormalities in human temporal lobe epilepsy. *The Yale Journal of Biology and Medicine, 60*(2), 93-97.

Développement cognitif des enfants épileptiques

- Gallagher, B. B., Murvin, A., Flanigin, H. F., King, D. W., & Luney, D. (1984). Pituitary and adrenal function in epileptic patients. *Epilepsia*, 25(6), 683-689.
- Gould, E., McEwen, B. S., Tanapat, P., Galea, L. A. M., & Fuchs, E. (1997). Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *The Journal of Neuroscience*, 17(7), 2492-2498.
- Gould, E., Tanapat, P., McEwen, B. S., Flügge, G., & Fuchs, E. (1998). Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(6), 3168-3171.
- Gould, E., Tanapat, P., Rydel, T., & Hastings, N. (2000). Regulation of hippocampal neurogenesis in adulthood. *Biological Psychiatry*, 48(8), 715-720.
- Grünewald, R. A., Farrow, T., Vaughan, P., Rittely, C. D., & Mundy, J. (2001). A magnetic resonance study of complicated early childhood convulsion. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71(5), 638-642.
- Hauser, W. A. (1994). The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia*, 35(s2), S1-S6.
- Haut, S. R., Hall, C. B., Masur, J., & Lipton, R. B. (2007). Seizure occurrence : precipitants and prediction. *Neurology*, 69(20), 1905-1910.
- Haut, S. R., Vouyiouklis, M., & Shinnar, S. (2003). Stress and epilepsy: a patient perception survey. *Epilepsy & Behavior*, 4(5), 511-514.
- Healy, D. J., & Drugan, R. C. (1996). Escapable stress modulates retention of spatial learning in rats: preliminary evidence for involvement of neurosteroids. *Psychobiology*, 24(2), 110-117.
- Helmstaedter, C., & Kockelmann, E. (2006). Cognitive outcomes in patients with chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 47(s2), 96-98.
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., Lux, S., Reuber, M., & Elger, C. E. (2003). Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 54(4), 425-432.
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Dow, C., Jones, J., Rutecki, P., Bhattacharya, A., et al. (2006). Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 60(1), 80-87.
- Hesdorffer, D. C., Benn, E. K. T., Bagiella, E., Nordli, D., Pellock, J., Hinton, V., et al. (2011). Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Annals of Neurology*, 70(1), 93-100.
- Holmes, A., & Wellman, C. L. (2009). Stress-induced prefrontal reorganization and executive dysfunction in rodents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(6), 773-783.
- Huang, L.-T., Holmes, G. L., Lai, M.-C., Hung, P.-L., Wang, C.-L., Wang, T.-J., et al. (2002). Maternal deprivation stress exacerbates cognitive deficits in immature rats with recurrent seizures. *Epilepsia*, 43(10), 1141-1148.
- Jobe, P. C. (2003). Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective. *Epilepsy & Behavior*, 4(S3), 14-24.
- Karst, H., De Kloet, E. R., & Joëls, M. (1999). Episodic corticosterone treatment accelerates kindling epileptogenesis and triggers long-term changes in hippocampal CA1 cells, in the fully kindled state. *European Journal of Neuroscience*, 11(3), 889-898.
- King, S., & Laplante, D. P. (2005). The effects of prenatal maternal stress on children's cognitive development: Project Ice Storm. *Stress: The International Journal on the Biology of Stress*, 8(1), 35-45.
- Koe, A. S., Salzberg, M. R., Morris, M. J., O'Brien, T. J., & Jones, N. C. (2014). Early life maternal separation stress augmentation of limbic epileptogenesis: The role of corticosterone and HPA axis programming. *Psychoneuroendocrinology*, 42, 124-133.
- Kofman, O. (2002). The role of prenatal stress in the etiology of developmental behavioural disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(4), 457-470.
- Kumar, G., Jones, N. C., Morris, M. J., Rees, S., O'Brien, T. J., & Salzberg, M. R. (2011). Early life stress enhancement of limbic epileptogenesis in adult rats: mechanistic insights. *PLoS One*, 6(9), e24033.
- Lai, M.-C., Holmes, G. L., Lee, K.-H., Yang, S.-N., Wang, C.-A., Wu, C.-L., et al. (2006). Effect of neonatal isolation on outcome following neonatal seizures in rats-the role of corticosterone. *Epilepsy Research*, 68(2), 123-136.

- Lai, M.-C., Yang, S.-N., & Huang, L.-T. (2008). Neonatal isolation enhances anxiety-like behavior following early-life seizure in rats. *Pediatrics & Neonatology*, *49*(2), 19-25.
- Laplante, D. P., Barr, R. G., Brunet, A., Galbaud Du Fort, G., Meaney, M. L., Saucier, J.-F., et al. (2004). Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers. *Pediatric Research*, *56*(3), 400-410.
- Lee, P. H. K., Grimes, L., & Hong, J. S. (1989). Glucocorticoids potentiate kainic acid-induced seizures and wet dog shakes. *Brain Research*, *480*(1-2), 322-325.
- Leussis, M. P., & Heinrichs, S. C. (2009). Quality of rearing guides expression of behavioral and neural seizure phenotypes in E1 mice. *Brain Research*, *1260*, 84-93.
- Lippé, S., Roy, M.-S., Arcand, C., Scantlebury, M. H., Carmant, L., & Lassonde, M. (2009). Altered EEG spectral activity and attentional behavioral deficits following prolonged febrile seizures: a pilot study. *Epileptic Disorders*, *11*(1), 10-19. doi: 10.1684/epd.2009.0246
- Luine, V., Villegas, M., Martinez, C., & McEwen, B. S. (1994). Repeated stress causes reversible impairments of spatial memory performance. *Brain Research*, *639*(1), 167-170.
- Lupien, S. J., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N. P. V., et al. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neuroscience*, *1*(1), 69-73.
- Lupien, S. J., Fiocco, A., Wan, N., Maheu, F., Lord, C., Schramek, T., et al. (2005). Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(3), 225-242. doi: 10.1016/j.psyneuen.2004.08.003
- Lupien, S. J., & Lepage, M. (2001). Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it. *Behavioral Brain Research*, *127*(1-2), 137-158.
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(6), 434-445.
- Magariños, A. M., Verdugo, J. M., & McEwen, B. S. (1997). Chronic stress alters synaptic terminal structure in hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *94*(25), 14002-14008.
- Marques, C. M., Caboclo, L. O. S. F., da Silva, T. I., da Silva Noffs, M. H., Carrete, H. Jr., Lin, K., et al. (2007). Cognitive decline in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy & Behavior*, *10*(3), 477-485 doi: 10.1016/j.yebeh.2007.02.002
- Marrosu, F., Fratta, W., Carcangiu, P., Giagheddu, M., & Gessa, G. L. (1988). Localized epileptiform activity induced by murine CRF in rats. *Epilepsia*, *29*(4), 369-373.
- Martinos, M. M., Yoong, M., Patil, S., Chin, R. F. M., Neville, B. G., Scott, R. C., et al. (2012). Recognition memory is impaired in children after prolonged febrile seizures. *Brain*, *135*(10), 3153-3164.
- Mason, J. W. (1968). A review of psychoendocrine research on the pituitary-adrenal cortical system. *Psychosomatic Medicine*, *30*(5), 576-607.
- Matsumoto, K., Nomura, H., Murakami, Y., Taki, K., Takahata, H., & Watanabe, H. (2003). Long-term social isolation enhances picrotoxin seizure susceptibility in mice: up-regulatory role of endogenous brain allopregnanolone in GABAergic systems. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *75*(4), 831-835.
- McEwen, B. S., Albeck, D., Cameron, H., Chao, H. M., Gould, E., Hastings, N., et al. (1995). Stress and the brain: a paradoxical role for adrenal steroids. *Vitamins & Hormones*, *51*, 371-402.
- Mulder, E. J. H., Robles De Medina, P. G., Huizink, A. C., Van den Bergh, B. R. H., Buitelaar, J. K., & Visser, G. H. A. (2002). Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Human Development*, *70*(1-2), 3-14.
- Nakken, K. O., Solaas, M. H., Kjeldsen, M. J., Friis, M. L., Pellock, J. M., & Corey, L. A. (2005). Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy & Behavior*, *6*(1), 85-89.
- Nelson, K. B., & Ellenberg, J. H. (1976). Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *New England Journal of Medicine*, *295*(19), 1029-1033.

Développement cognitif des enfants épileptiques

- Oguz, A., Kurul, S., Dirik, E., & Eylül, D. (2002). Relationship of epilepsy-related factors to anxiety and depression scores in epileptic children. *Journal of Child Neurology*, 17(1), 37-40.
- Oken, B. S., Fonareva, I., & Wahbeh, H. (2011). Stress-related cognitive dysfunction in dementia caregivers. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 24(4), 191-198.
- Ostrom, K. J., Smeets-Schouten, A., Kruitwagen, C. L. J. J., Peters, A. C. B., & Jennekens-Schinkel, A. (2003). Not only a matter of epilepsy: early problems of cognition and behavior in children with "epilepsy only"—a prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis. *Pediatrics*, 112(6), 1338-1344.
- Oyegbile, T. O., Dow, C., Jones, J., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., et al. (2004). The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 62(10), 1736-1742.
- Park, C. R., Campbell, A. M., & Diamond, D. M. (2001). Chronic psychosocial stress impairs learning and memory and increases sensitivity to yohimbine in adult rats. *Biological Psychiatry*, 50(12), 994-1004.
- Payne, J., Jackson, E., Ryan, L., Hoscheidt, S., Jacobs, J., & Nadel, L. (2006). The impact of stress on neutral and emotional aspects of episodic memory. *Memory*, 14(1), 1-16.
- Qulu, L., Daniels, W. M. U., & Mabandla, M. V. (2012). Exposure to prenatal stress enhances the development of seizures in young rats. *Metabolic Brain Disease*, 27(3), 399-404.
- Rausch, R., & Babb, T. L. (1993). Hippocampal neuron loss and memory scores before and after temporal lobe surgery for epilepsy. *Archives of Neurology*, 50(8), 812-817.
- Roosendaal, B., Griffith, Q. K., Buranday, J., de Quervain, D. J.-F., & McGaugh, J. L. (2003). The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: dependence on the basolateral amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(3), 1328-1333.
- Roy, H., Lippé, S., Lussier, F., Sauerwein, H. C., Lortie, A., Lacroix, J., et al. (2011). Developmental outcome after a single episode of status epilepticus. *Epilepsy & Behavior*, 21(4), 430-436.
- Russ, S. A., Larson, K., & Halfon, N. (2012). A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics*, 129(2), 256-264.
- Rutter, M., Graham, P. J., & Yule, W. (1970). *A neuropsychiatric study in childhood*. Londres : Heinemann Educational Books.
- Saboory, E., Ahmadzadeh, R., & Roshan-Milani, S. (2011). Prenatal exposure to restraint or predator stresses attenuates field excitatory postsynaptic potentials in infant rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29(8), 827-831. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2011.09.001>
- Salzberg, M., Kumar, G., Supit, L., Jones, N. C., Morris, M. J., Rees, S., et al. (2007). Early postnatal stress confers enduring vulnerability to limbic epileptogenesis. *Epilepsia*, 48(11), 2079-2085.
- Sandi, C. (2013). Stress and cognition. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 4(3), 245-261.
- Sawyer, N. T., & Escayg, A. (2010). Stress and epilepsy: multiple models, multiple outcomes. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 27(6), 445-452.
- Schmid-Schönbein, C. (1998). Improvement of seizure control by psychological methods in patients with intractable epilepsies. *Seizure*, 7(4), 261-270.
- Schridde, U., & van Luijckelaar, G. (2004). Corticosterone increases spike-wave discharges in a dose- and time-dependent manner in WAG/Rij rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 78(2), 369-375.
- Schwabe, L., Bohringer, A., Chatterjee, M., & Schachinger, H. (2008). Effects of pre-learning stress on memory for neutral, positive and negative words: Different roles of cortisol and autonomic arousal. *Neurobiology of Learning and Memory*, 90(1), 44-53.
- Scott, R. C. (2009). Status epilepticus in the developing brain: Long-term effects seen in humans. *Epilepsia*, 50(S12), 32-33.
- Scotti, A. L., Bollag, O., & Nitsch, C. (1998). Seizure patterns of Mongolian gerbils subjected to a prolonged weekly test schedule: evidence for a kindling-like phenomenon in the adult population. *Epilepsia*, 39(6), 567-576.

- Shackleton, D. P., Trenité, D. G. A. K.-N., De Craen, A. J. M., Vandenbroucke, J. P., & Westendorp, R. G. J. (2003). Living with epilepsy: Long-term prognosis and psychosocial outcomes. *Neurology*, *61*(1), 64-70.
- Smeets, T., Otgaar, H., Candel, I., & Wolf, O. T. (2008). True or false? Memory is differentially affected by stress-induced cortisol elevations and sympathetic activity at consolidation and retrieval. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(10), 1378-1386.
- Song, L., Che, W., Min-Wei, W., Murakami, Y., & Matsumoto, K. (2006). Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *83*(2), 186-193.
- Spector, S., Cull, C., & Goldstein, L. H. (2000). Seizure precipitants and perceived self-control of seizures in adults with poorly-controlled epilepsy. *Epilepsy Research*, *38*(2-3), 207-216.
- Sperling, M. R., Schilling, C. A., Glosser, D., Tracy, J. I., & Asadi-Pooya, A. A. (2008). Self-perception of seizure precipitants and their relation to anxiety level, depression, and health locus of control in epilepsy. *Seizure*, *17*(4), 302-307.
- Strine, T. W., Kobau, R., Chapman, D. P., Thurman, D. J., Price, P., & Balluz, L. S. (2005). Psychological distress, comorbidities, and health behaviors among U.S. adults with seizures: results from the 2002 National Health Interview Survey. *Epilepsia*, *46*(7), 1133-1139.
- Taher, T. R., Salzberg, M., Morris, M. J., Rees, S., & O'Brien, T. J. (2005). Chronic low-dose corticosterone supplementation enhances acquired epileptogenesis in the rat amygdala kindling model of TLE. *Neuropsychopharmacology*, *30*(9), 1610-1616. doi: 10.1038/sj.npp.1300709
- Tulving, E. (1972). Episodic and Semantic Memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Éds), *Organization of memory* (p. 381-403). New York, NY: Academic Press.
- Verity, C. M., Ross, E. M., & Golding, J. (1993). Outcome of childhood status epilepticus and lengthy febrile convulsions: findings of national cohort study. *British Medical Journal*, *307*(6898), 225-228.
- Warren, D. A., Castro, C. A., Rudy, J. W., & Maier, S. F. (1991). No spatial learning impairment following exposure to inescapable shock. *Psychobiology*, *19*(2), 127-134.
- Weerda, R., Muehlhan, M., Wolf, O. T., & Thiel, C. M. (2010). Effects of acute psychosocial stress on working memory related brain activity in men. *Human Brain Mapping*, *31*(9), 1418-1429.
- Weiss, G. K., Castillo, N., & Fernandez, M. (1993). Amygdala kindling rate is altered in rats with a deficit in the responsiveness of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Neuroscience Letters*, *157*(1), 91-94.
- Weiss, S. R. B., Post, R. M., Gold, P. W., Chrousos, G., Sullivan, T. L., Walker, D., & Pert, A. (1986). CRF-induced seizures and behavior: interaction with amygdala kindling. *Brain Research*, *372*(2), 345-351.
- Wiebe, S. (2000). Epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *27*(S1), S6-S10.
- Williams, J., Steel, C., Sharp, G. B., DelosReyes, E., Phillips, T., Bates, S., et al. (2003). Anxiety in children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *4*(6), 729-732.
- Zoladz, P. R., Clark, B., Warnecke, A., Smith, L., Tabar, J., & Talbot, J. N. (2011). Pre-learning stress differentially affects long-term memory for emotional words, depending on temporal proximity to the learning experience. *Physiology & Behavior*, *103*(5), 467-476.

RÉSUMÉ

L'épilepsie est un désordre neurologique souvent infantile associé à des comorbidités qui impliquent des troubles cognitifs. Depuis quelques années, les études des chercheurs suggèrent que la qualité de vie des personnes atteintes d'épilepsie est plus sévèrement impactée par les comorbidités associées à la maladie que par les crises. Il importe donc de diminuer la sévérité des troubles cognitifs chez les personnes épileptiques. Dans cet article, nous relevons les hypothèses de la littérature actuelle qui stipulent que le stress pourrait être un facteur affectant négativement le développement cognitif des enfants épileptiques. Ainsi,

Développement cognitif des enfants épileptiques

nous décrivons les atteintes neuropsychologiques inhérentes aux syndromes convulsifs, la relation biologique du stress et la relation entre le stress et les syndromes convulsifs. Deux modes d'action, évoqués par les chercheurs, par lesquels le stress serait un facteur aggravant les comorbidités des personnes qui présentent un syndrome convulsif seront aussi décrits.

MOTS CLÉS

épilepsie, convulsions, stress, anxiété, hippocampe

ABSTRACT

Epilepsy is a neurodevelopmental disorder with an onset that occurs mainly during childhood, and is linked to life-long cognitive deficits. Recent findings suggest that comorbidities have a strong impact on quality of life in epileptic patients. In this article, we suggest that stress could negatively influence the cognitive development in children suffering from epilepsy. The aim of this article is to present two complementary and cumulative explanations regarding the link between stress and cognitive development in epileptic children and to review the current knowledge regarding them.

KEYWORDS

epilepsy, seizure, stress, anxiety, hippocampus
