

Université de Montréal

**Le stress chez les enfants avec convulsions fébriles :
mécanismes et contribution au pronostic**

par Fanny Thébault-Dagher

Département de psychologie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée
en vue de l'obtention du grade de Philosophæ Doctor (Ph.D)
en Psychologie – Recherche et Intervention
option Neuropsychologie clinique

Décembre 2019

© Fanny Thébault-Dagher, 2019

Université de Montréal
Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences

Cette thèse intitulée

Le stress chez les enfants avec convulsions fébriles : mécanismes et contribution au pronostic

Présentée par

Fanny Thébault-Dagher

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Annie Bernier

Président-rapporteur

Sarah Lippé

Directrice de recherche

Dave Saint-Amour

Membre du jury

Linda Booiij

Examinatrice externe

Résumé

Le stress est continuellement associé à la genèse, la fréquence et la sévérité des convulsions en épilepsie. De nombreux modèles animaux suggèrent qu'une relation entre le stress et les convulsions soit mise en place en début de vie, voire dès la période prénatale. Or, il existe peu de preuves de cette hypothèse chez l'humain. Ainsi, l'objectif général de cette thèse était d'examiner le lien entre le stress en début de vie, dès la conception, et les convulsions chez les humains. Pour ce faire, cette thèse avait comme intérêt principal les convulsions fébriles (CF). Il s'agit de convulsions pédiatriques communes et somme toute bénignes, bien qu'elles soient associées à de légères particularités neurologiques et cognitives. En ce sens, les CF représentent un syndrome de choix pour notre étude, considérant leur incidence fréquente en très bas âge et l'absence de conséquences majeures à long terme. Ainsi, elles permettent l'étude de la relation entre le stress en début de vie et les convulsions par l'entremise d'un relativement grand bassin populationnel, en réduisant l'impact de potentiels facteurs confondants.

Dans ce contexte, notre objectif général a été étudié par l'entremise de cinq objectifs secondaires. D'abord, le premier objectif secondaire de cette thèse était de faire le point sur la littérature expliquant le lien entre les convulsions, le stress, ainsi que l'impact que pourrait avoir le stress sur le pronostic cognitif des syndromes convulsifs (article 1).

Le second était d'examiner la relation entre les symptômes maternels auto-rapportés de stress, d'anxiété spécifique à la grossesse ou de dépression durant la grossesse et la période postpartum et les CF. Par le biais d'un devis longitudinal, les résultats de cette thèse suggèrent qu'une plus forte anxiété spécifique à la grossesse ainsi qu'une plus grande présence de symptômes dépressifs en période postnatale sont associées à une diminution du seuil convulsif des CF, caractérisée par un plus jeune âge lors du premier épisode convulsif (article 2).

Étudié à travers ce même devis longitudinal, le troisième objectif secondaire de cette thèse était d'évaluer le lien entre des changements biologiques associés à l'exposition au stress prénatal et les CF. Or, nos résultats mettent plutôt en lumière des différences sur le plan du système sérotoninergique placentaire, sous-tendant une exposition ou une propension au stress. D'une part, ces changements seraient associés à une hausse de l'incidence des CF et, d'autre part, à une baisse du seuil convulsif (article 3).

Par ailleurs, le quatrième sous-objectif couvert par cette thèse était d'étudier la réponse biologique de stress chez des enfants avec antécédents de CF afin de voir si elle se distingue de celle d'enfants sans antécédents convulsifs. Notre étude appariée suggère une plus forte sensibilité au stress chez les enfants avec antécédents de CF « simple » (article 4). Ainsi, ces résultats ne démontrent pas de changements systématiques à l'ensemble des enfants sur le plan de la réactivité au stress. Toutefois, des changements chez les enfants avec CF simples pourraient sous-tendre des anomalies prémorbides.

Accessoirement, durant l'étude du quatrième sous-objectif, nous n'avons pas été en mesure d'identifier des anomalies cognitives dans les mois suivants un épisode de CF, ni d'associer le pronostic cognitif au profil de réactivité au stress. Dans ce contexte, le cinquième et dernier objectif secondaire visait à investiguer le pronostic électrophysiologique des CF et à en étudier l'association avec la réactivité au stress. Les résultats suggèrent la présence de particularités électrophysiologiques chez les enfants avec antécédents de CF « complexes », lesquelles pourraient être associées aux altérations cognitives vues chez cette population à long terme (article 5). Par-dessus tout, notons que ces particularités diffèrent en fonction du sous-type de CF complexes. Toutefois, les résultats obtenus dans le cadre de notre devis expérimental n'ont pas été en mesure d'identifier un rôle du stress sur ces atypies (addenda).

Ensemble, ces résultats suggèrent l'existence d'un lien entre le stress en début de vie, dès la période prénatale, et les CF. Ils appuient l'importance d'investiguer le stress prénatal, postnatal et actuel en contexte de syndromes convulsifs en général, dont les CF. En raison de l'impact considérable du stress sur la qualité de vie des personnes vivant avec un syndrome convulsif, une meilleure caractérisation de la relation entre le stress précoce et les convulsions pourrait à long terme mener au développement d'interventions précoces et non invasives. Par ailleurs, même si ces résultats n'ont pas été en mesure d'identifier une relation entre la réactivité au stress et le pronostic cognitif ou électrophysiologique des CF, l'étude de ce lien est néanmoins suggérée par les études animales et devrait faire l'objet d'études futures.

Mots-clés : convulsions fébriles, épilepsie, stress, anxiété, dépression, programmation précoce.

Abstract

Stress is a phenomenon frequently associated with epileptogenesis and increased seizure frequency and severity. Animal studies suggest the relationship between stress and seizures may begin early in life, maybe even prenatally. Evidence showing a link between early programming through stress and seizure disorders has yet to be found in humans. Hence, the general objective of this thesis was to examine the relationship between early-life stress, including the prenatal period, and seizures in humans. For this purpose, the prime focus of this research was on febrile seizures (FS). FS are common and benign pediatric seizures, associated only with mild neurological and cognitive peculiarities. Due to their frequent incidence in early childhood and lack of severe consequences, they allow for the investigation of the relationship between early-life stress and seizures through a relatively large sample, while reducing the impact of potential confounding variables.

In this context, our general objective was investigated through five sub-objectives. First, we aimed to review the current knowledge on the link between seizures and stress, as well as the impact stress could have on the cognitive prognosis of seizure disorders (1st article).

The second sub-objective was to study the relationship between self-reported maternal emotion distress during both the pregnancy and postpartum period, on FS. Through a longitudinal cohort, this research supports increased prenatal pregnancy-specific anxiety and postpartum depressive symptoms are associated with a lowered FS threshold, as shown through a younger age at first FS occurrence (2nd article).

Moreover, the third sub-objective, which was studied through the same longitudinal research, was to evaluate how biological changes associated with prenatal exposure to stress may be linked to FS. This study showed changes in the placental serotonergic system are found in children with FS history. More precisely, these changes are associated with increased FS incidence, and lowered FS threshold (3rd article).

On the other hand, the fourth sub-objective of this thesis was to study the biological stress response of children with past FS, compared to that of children without personal history of seizures. Our case-control study suggested only children with “simple” FS showed increased sensibility to stress (4th article). Hence, these results do not show systematic changes in the

biological stress reaction of all children with FS. Still, they do show changes in some children, which could be premorbid to the first FS episode.

Incidentally, while studying the fourth sub-objective, we were unable to show changes in the developmental skills of children with FS, nor did we show an interaction with stress reactivity. Hence, the fifth and final subjective of this thesis was to investigate the electrophysiological prognosis of children with past FS, and its association with stress reactivity. Our results show differences in the electrophysiological profile of children with “complex” FS only, which could be linked to cognitive alterations in the long-term (5th article). Moreover, we showed these abnormalities differ depending on the type of complex FS. Still, we were unable to identify an additive or interactive link with stress reactivity (addendum).

Taken together, these results highlight the existence of a link between stress, starting in the prenatal period, and FS. Hence, they highlight the importance of investigating prenatal, postnatal and current stress in the context of seizure disorders at large, including FS. Given the significant impact of stress on the quality of life of people living with epilepsy, increased knowledge on the link between early stress and seizures could lead to the development of early and non-invasive treatments targeting stress in the future. Moreover, although these results do not show stress to be associated with altered cognitive or electrophysiological prognosis in the context of FS, this link is nevertheless supported by animal research and should be the subject of future studies.

Keywords : febrile seizures, epilepsy, stress, anxiety, depression, early programming.

Table des matières

Résumé	i
Abstract	iii
Table des matières	v
Liste des tableaux	viii
Liste des figures	x
Liste des sigles	xii
Liste des abréviations	xv
Remerciements	xvii
Chapitre I : Contexte théorique	1
1. Introduction générale	1
2. Convulsions fébriles.....	2
2.1 Définition et diagnostic différentiel	2
2.2 Types.....	3
2.3 Épidémiologie.....	3
2.4 Étiologie et pathophysiologie	4
2.5 Facteurs de risque	5
2.6 Pronostic	7
3. Relation entre les convulsions et le stress.....	11
3.1 Définition du stress et des psychopathologies associées	11
3.2 Preuves d'un lien entre le stress et les convulsions	11
3.3 Étude du lien entre le stress et les convulsions	12
4. Hypothèses de mécanismes pouvant expliquer la relation entre les convulsions et le stress	14
4.1 Axes de réactivité au stress et convulsions	14
4.2 Système sérotoninergique et convulsions	16
4.3 « Programmation précoce » et convulsions.....	19

4.4 Comportements, habitudes de vie et convulsions	28
4.5 Convulsions et stress, une boucle délétère?	28
4.6 Pathophysiologie commune potentielle	29
4.7 Prédisposition génétique commune	30
5. Le stress pourrait-il influencer le pronostic des convulsions?	31
6. Position du problème	33
Chapitre II : Vérification des connaissances	36
Développement cognitif des enfants épileptiques : contribution du stress (Article 1)	36
Chapitre III : Stress pré- et postnatal psychologique et CF	64
Age at first Febrile Seizure correlates with perinatal maternal emotional symptoms (Article 2)	64
Chapitre IV : Marqueurs biologiques de stress prénatal et CF	85
Febrile seizure incidence and age at first occurrence are associated with placental gene expression of serotonin receptor and transporter : the ‘3D’ pregnancy cohort study (Design, Develop, Discover) (Article 3)	85
Chapitre V : Réponse biologique de stress et CF	111
Febrile seizures and increased stress sensitivity in children: how it relates to seizure characteristics (Article 4)	111
Chapitre VI : Interaction entre CF, stress et réponse électrophysiologique	136
Prolonged and unprolonged complex febrile seizures differently affect frontal theta brain activity (Article 5)	136
Anomalies fonctionnelles à la suite des convulsions fébriles complexes, indépendamment de la réactivité au stress (Addenda à l’article 5)	175
Chapitre VII : Discussion	199
1. Résumé et retour aux principaux résultats	199
1.1 Les symptômes émotionnels maternels auto-rapportés pré et postnataux sont liés aux CF (article 2)	199

1.2 Les marqueurs biologiques de stress prénatal sont liés aux CF (article 3)	200
1.3 La réponse biologique de stress est différente après une CF simple (article 4).....	201
1.4 Le stress n'est pas associé au profil électrophysiologique, qui est toutefois différent selon le type de CF (article 5 et addenda).....	202
2. Considérations théoriques.....	203
2.1 Convulsions fébriles.....	203
2.2 Relation entre les convulsions et le stress.....	205
2.3 Pas de relation entre le stress et la sévérité ou le pronostic des convulsions.....	218
3. Contributions originales de la thèse	219
3.1 Particularités électroencéphalographiques à la suite des CF complexes	219
3.2 Appuie à la « programmation précoce » des convulsions chez l'humain.....	219
3.3 Particularités sur le plan de la sensibilité au stress chez les enfants avec CF.....	220
4. Considérations méthodologiques	221
4.1 Stress biologique et auto-rapporté : mesures complémentaires	221
4.2 Étude du système sérotoninergique placentaire, du stress prénatal et des convulsions	221
4.3 Utilisation de la neuroimagerie pour étudier le pronostic des CF	222
5. Considérations cliniques	223
6. Forces et limites	225
6.1 Premier devis expérimental (articles 2 et 3)	225
6.2 Deuxième devis expérimental (articles 4, 5 et addenda)	226
7. Directions futures.....	229
7.1 Approfondissement des idées soulevées dans cette thèse.....	229
7.2 Avenues qui n'ont pas été explorées dans cette thèse.....	230
8. Conclusion	233
Bibliographie des Chapitres I et VII	234
Annexe I : The relationship between acute stress and EEG repetition suppression in infants.....	i

Liste des tableaux

Article 2 :

Table 1. Means, standard deviations (SD) and ranges of infants and mothers' characteristics and self-reported symptoms for both subsamples.	72
Table 2. Summary of Hierarchical Regression Analysis for Variables predicting age at first FS in months.....	75

Article 3 :

Table 1. Primer sequences of genes analysed by RT-qPCR.	92
Table 2. Descriptive statistics and group differences.....	95
Table 3. Expression level of placental genes.	96
Table 4. Differences in expression level of placental genes between study groups.	97
Table 5. Febrile Seizure sample only: Inter-correlation matrix of variables included in the regression analyses, based on combined datasets.	99
Table 6. Febrile seizure sample only: Relationship between sex, mRNA level of placental genes, self-reported maternal distress and age at first FS.....	101

Article 4 :

Table 1. Clinical characteristics and group differences.	118
Table 2. Descriptive statistics and group differences.....	119
Table a. Group distribution and differences for past EEG evaluations and study protocol deviations.....	135

Article 5 :

Table 1. Descriptive statistics and group differences.....	148
Table 2. Effect of stimulus repetition and FS type on spectral power.	152
Table A.1. Results of the spatial principal component analysis.....	169

Table A.2. Descriptive statistics and group differences..... 170

Addenda à l'article 5 :

Tableau 1. Statistiques descriptives et différences entre les groupes. 181

Tableau 2. Effet de la réactivité au stress. 183

Annexe I :

Table 1. Descriptive statistics of cortisol predictors. x

Liste des figures

Article 2 :

Figure 1. Patient flow diagram.....	69
Figure 2. Anxiety during the 2nd trimester and age at first FS.....	74
Figure 3. Postnatal maternal symptoms and age at first FS.	74

Article 3 :

Figure 1. Patient flow diagram.....	91
--------------------------------------------	----

Article 4 :

Figure 1. Changes in cortisol levels throughout the experiment.....	120
Figure 2. Differences in cortisol levels between study groups.	121

Article 5 :

Figure 1. Experimental design.	142
Figure 2. Regions produced by the spatial PCA and chosen region of interest.	144
Figure 3. Time-frequency maps.	149
Figure 4. Stimulus repetition, febrile seizure type and interaction on spectral power.....	151
Figure A.15. Visual representation of factors produced by the spatial PCA.	169
Figure A.26. Stimulus repetition, study groups and interaction on spectral power.	170

Addenda à l'article 5 :

Figure 1. Activité cérébrale moyenne (« X ») et variabilité par répétition de stimulus selon les groupes de réactivité au stress (réactif vs non réactif).	184
Figure 2. Illustration de la relation entre la réactivité au stress et l'activité cérébrale lors de la première répétition de stimulus par le biais d'un nuage de point.	185

Figure 3. Activité cérébrale moyenne (« X ») et variabilité par répétition de stimulus selon les groupes de réactivité au stress (réactif vs non réactif)..... 186

Figure 4. Illustration de la relation entre la réactivité au stress et la différence d'activité cérébrale entre a1 et a2 (cercles) et a1 et a3 (triangles), par le biais d'un nuage de point. 187

Figure 5. Trajectoire d'activité cérébrale par présentation du stimulus selon le groupe de CF (simple vs CP vs CNP) et de réactivité au stress (réactif vs non réactif)..... 187

Annexe I :

Figure 1. Experimental design. vii

Figure 2. Spaghetti plot of cortisol concentrations across the experiment. x

Figure 3. Effect of age on the auditory P2/N2 peak-to-peak measures on the first /a/ of each trial. xi

Figure 4. Effect of cortisol AUCI on the three presentation of the stimulus. xi

Figure 5. Effect of cortisol concentrations on the auditory P2/N2 peak-to-peak measures on the first /a/ of each trial. xi

Liste des sigles

(Anglais en italique)

11 β -HSD1 ou 11 β -HSD2 : *Type 1 or 2 GC producing enzyme 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase*

5-HT : *Serotonin receptor*

ABAS-II : *Adaptive Behavior Assessment System, 2nd Edition*

ACTH : *Hormone adrénocorticotrope*

ANOVA : *Analyse de variance / Analysis of variance*

AUC_i : *Aire sous la courbe en respectant la ligne de base / Area under the curve with respect to increase*

cDNA : *Complementary deoxyribonucleic acid*

CF : *Convulsions fébriles*

CHU : *Centre Hospitalier Universitaire*

CI : *Confidence interval*

CNP : *Complexes non-prolongées*

CP : *Complexes prolongées / Complex prolonged*

CRH : *Hormone corticolibérine / Corticotropin releasing hormone*

CSH1 : *Gene coding for Human placental lactogen*

CUP : *Complex unprolonged*

CV : *Coefficient of variation*

Cx43 : *Connexin43*

EEG : *Electroencephalography*

ERSP : *Event Related Spectral Perturbation*

FS : *Febrile seizures*

FSE : *Febrile Status epilepticus*

GA : *Gestational age*

GC : *Glucocorticoïde / Glucocorticoid*

GJA1 : *Gene coding for Connexin43*

GR : *Glucocorticoid receptors*

HPA : *Hypothalamic–pituitary–adrenal*

hPL : *Human placental lactogen*

HPS : *Hypothalamo-pituito-surrénalien*

HSD11B1 ou HSD11B2 : *Gene coding for Type 1 or 2 GC producing enzyme 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase*

HTR2A ou HTR2B : *Gène codant le récepteur de sérotonine 2A ou B / Gene coding for serotonin receptor 2A or B*

ICA : *Independent component analysis*

IQR : *Intervalle interquartile / Interquartil range*

INRPQEO : *Integrated Research Network in Perinatology of Quebec and Eastern Ontario*

LTD : *Long-term depression*

LTP : *Long-term potentiation*

MANOVA : *Analyse de variance multivariée / Multivariate analysis of variance*

MAO : *Metabolizing enzyme monoamine oxidase*

NR3C1 : *Gene coding for glucocorticoid receptors*

PCA : *Principal component analysis*

PCR : *Polymerase chain reaction*

PR : *Percentile range*

RNA : *Ribonucleic acid*

ROI : Région d'intérêt / *Region of interest*

RS : *Repetition suppression*

SD : *Standard deviation*

SERT : *Serotonin transporter*

SES : *Socio-economical status*

SLC6A4 : Gène codant le transporteur de sérotonine / *Gene coding the serotonin transporter*

SN : *Suppression neuronale*

SPSS : *Statistical Package for the Social Sciences*

TF : *Temps-fréquence / Time-frequency*

TFW : *Fenêtre de temps-fréquence / Time-frequency window*

TPH : *Tryptophan hydroxylase*

TPJ1 : *Gene coding for Zonula occludens type 1*

ZO-1 : *Zonula occludens type 1*

Liste des abréviations

(Anglais en italique)

c.-à-d. : c'est-à-dire

e.g. : *exempli gratia* (par exemple / *for example*)

et al. : *et alii* (et collègues / *and colleagues*)

3D (étude / *study*) : Étude de cohorte longitudinale du réseau intégré de recherche en périnatalité du Québec et de l'est de l'Ontario, visant à créer une banque de données afin d'évaluer le développement de l'enfant et la santé parentale (Fraser et al., 2016). Les article 2 et 3 ont été écrit sur la base de cette banque de données. 3D signifie « Découvrir, Développer, Devenir » / « *Design, Develop, Discover* ».

i.e. : *id est* (c'est-à-dire / *namely*)

n.a. : non-applicable / *not applicable*

n.s. : non-significatif / *not significant*

p. ex : par exemple

*« Never do anything by halves if you want to get away with it.
Be outrageous. Go the whole hog.
Make sure everything you do is so completely crazy it's unbelievable. »*

-Roald Dahl, Matilda

Remerciements

J'aimerais d'abord remercier ma directrice de recherche, Sarah Lippé. Merci de m'avoir encadrée et d'avoir collaboré avec moi durant ces six dernières années. Merci de m'avoir fait confiance avec ce projet qui m'a passionnée et avec d'autres projets qui m'ont permis de découvrir de nouveaux domaines d'intérêt. Je pense que mon parcours à tes côtés m'aura appris à prendre confiance en mes habilités, tout en nourrissant sans cesse ma curiosité scientifique.

Je souhaite aussi remercier les familles ayant participé à mon projet. Vous m'avez fait confiance pour stresser (!) vos enfants et avez accepté la charge de questionnaires et de rendez-vous à Sainte-Justine. La recherche avec les trottineurs est mouvementée et remplie d'embuche, stimulante et jamais ennuyeuse. Grâce à votre collaboration, mon étude s'est déroulée du mieux que j'aurais pu l'espérer. Ce projet n'aurait jamais pu être possible sans vous.

Je remercie tous les membres du laboratoire Neuroscience of Early Development. En particulier, je remercie l'équipe convulsions fébriles (Émilie, Marc-Philippe et Florence) d'avoir enrichie ma compréhension théorique et d'avoir contribué aux aspects pratiques de ma recherche. Merci aussi à Fanny et Kristian pour votre collaboration et votre aide précieuse sur le plan méthodologique. Finalement, un ÉNORME merci à Inga, pour tout le soutien physique, psychologique, existentiel, etc. que tu m'as offert à travers mon parcours. Sans ton aide, mon projet aurait probablement été impossible à accomplir.

J'aimerais aussi remercier tous mes collaborateurs. Merci à l'équipe responsable du recrutement (Maryse Lagacé, Ramona Cook et Jocelyn Gravel) et au service de neurologie du CHU Sainte-Justine. Je souhaite ajouter une mention spéciale pour Dr Gravel en raison de ses commentaires toujours constructifs et justifiés que j'ai appréciés tout au long de mon cheminement. Merci à l'équipe du Centre d'étude sur le stress humain (Sonia Lupien et Helen Findlay) dont l'aide théorique et méthodologique a fortement enrichi ma compréhension du stress. Finalement, merci au IRNPQEO, qui m'a fait confiance avec les données de l'étude 3D. J'ai apprécié l'opportunité d'être parmi les personnes travaillant sur cet impressionnant projet. Tout particulièrement, merci à Catherine Herba pour son apport toujours pertinent, et à Cathy Vaillancourt et Morgane Robles pour leur immense aide.

J'aimerais évidemment remercier les Instituts de recherche en santé du Canada et aux Fonds de recherche du Québec – Santé de m'avoir soutenue financièrement à travers mon cheminement doctoral.

Je souhaite aussi remercier mes superviseuses cliniques. Merci de m'avoir transmis votre passion et votre savoir pour le travail clinique. Merci d'avoir encouragé ma curiosité intellectuelle et scientifique qui m'a permis de concilier mon savoir en tant qu'étudiante-chercheuse et mes compétences en tant que stagiaire / interne. Finalement, un merci sincère pour vos encouragements, vos judicieux conseils et votre patience.

J'aimerais remercier ma merveilleuse cohorte. Un doctorat est une aventure étrange et mouvementée, et ce fût un bonheur de pouvoir partager cette aventure avec un groupe aussi ouvert et fantastique que vous. Un merci tout spécial à mes « Coolios » Aubrée et Marianne, et à Valérie. J'ai beaucoup apprécié vous côtoyer et développer de belles amitiés avec vous. J'espère sincèrement que ces relations vont continuer à se développer au fil du temps.

Merci à mes amies de m'avoir épaulé durant ma carrière universitaire. En particulier, j'aimerais remercier Joëlle et Camille qui sont toujours restées à mes côtés durant tout ce temps, malgré ma charge de travail et mes crises existentielles. Grâce à votre soutien, je ne me suis jamais (complètement) découragée durant cette longue épreuve. Parallèlement, grâce à nos soirées et nos voyages, j'ai pu conserver une vie sociale stimulante durant tout mon doctorat. Je vous aime mes amies!

Je voudrais aussi remercier mon amoureux, Antoine, de m'avoir apporté son soutien, son calme et son amour. Merci de m'accepter avec mes qualités et mes défauts. Te rencontrer durant mon doctorat a probablement été la plus belle de toutes les surprises et il est difficile de trouver les mots justes pour décrire l'amour que j'ai pour toi. Je t'aime et suis éternellement reconnaissante de t'avoir à mes côtés.

Finalement, rien de tout ça n'aurait été possible sans le soutien de ma famille. Merci papa et maman pour vos éternels encouragements durant l'entreprise de cette longue aventure. Merci d'avoir cru en moi et d'avoir eu confiance en mes habilités à poursuivre toutes mes aspirations personnelles et professionnelles. Merci de me démontrer continuellement votre amour et votre fierté. Je vous aime!

Chapitre I : Contexte théorique

1. Introduction générale

Il est reconnu que le stress est associé à la genèse, la fréquence et la sévérité des convulsions. Dans ce contexte, un nombre grandissant d'études chez les animaux suggère l'existence d'un lien entre le stress et les convulsions dès la période prénatale et durant la petite enfance. Malgré tout, cette hypothèse n'a que rarement été étudiée chez l'humain. La majorité des études humaines ayant examiné la relation stress-convulsions l'ont fait à l'adolescence et l'âge adulte. De plus, cette relation est surtout étudiée dans le contexte de l'épilepsie, qui affecte la qualité de vie et la santé affective, indépendamment du stress. Ainsi, l'**objectif général** de cette thèse était d'évaluer le lien entre le stress en début de vie, dès la période prénatale, et les convulsions chez l'humain. Grâce à nos études, nous espérons combler le fossé spécifique à la période prénatale et la petite enfance dans l'étude de la relation stress-convulsions. Ultimement, une meilleure compréhension de cette relation pourrait mener à une conceptualisation plus approfondie des convulsions et du potentiel clinique de l'interaction stress-convulsions.

Notre objectif a été étudié par l'entremise de la recherche sur les convulsions fébriles (CF), notamment en raison de leur incidence fréquente et en bas âge. Il s'agit de convulsions durant des épisodes de fièvre chez de très jeunes enfants qui sont, autrement, en santé. Ce sont les convulsions pédiatriques les plus communes. Or, elles sont généralement considérées bénignes, bien qu'elles soient associées dans leur forme la plus sévère à de légères atypies cognitives et neurologiques. L'étude des CF est appropriée pour notre objectif de recherche, considérant l'absence de conséquences majeures qui y sont directement liées. Elles permettent ainsi l'étude de la relation entre le stress en début de vie et les convulsions grâce à un relativement large bassin populationnel présentant peu de potentiels facteurs confondants, telles des pathologies pouvant interférer avec le système de régulation du stress ou la prise de médication anticonvulsivante. Par ailleurs, notre objectif d'étude permet aussi d'améliorer nos connaissances spécifiques des facteurs de risques d'incidence et de pronostic des CF.

Dans les sections qui suivent, les CF et l'ensemble de leurs caractéristiques seront avant tout définies. Par la suite, les mécanismes pouvant expliquer la relation entre les convulsions et le stress seront proposés. Finalement, des explications sur le rôle potentiel du stress dans le

pronostic des syndromes convulsifs seront suggérées. L'**article 1** présenté dans cette thèse étant une revue de la littérature, le contexte théorique qui suit approfondit et met à jour les informations théoriques et mécanismes qui y sont décrits. Afin d'éviter la redondance, et ce, seulement lorsqu'indiquées, certaines informations sont uniquement décrites et détaillées dans l'**article 1**.

2. Convulsions fébriles

2.1 Définition et diagnostic différentiel

Les crises épileptiques, ou convulsions sont des manifestations comportementales et observables reflétant une activité cérébrale excessive et hypersynchrone (Fisher et al., 2014). Leur présentation varie dépendamment du syndrome et/ou du foyer cérébral. Communément, ces évènements sont associés à l'épilepsie, une maladie affectant environ 1% de la population et diagnostiquée lorsqu'une personne présente soit au moins deux épisodes convulsifs non provoqués, soit une seule crise non provoquée accompagnée d'un risque élevé de récurrence ($\geq 60\%$), ou finalement lorsqu'un syndrome épileptique connu est détecté (Fisher et al., 2014). Les CF, quant à elles, sont un désordre convulsif distinct de l'épilepsie. Il s'agit d'un trouble convulsif transitoire beaucoup plus commun et, par-dessus tout, généralement bénin. En effet, les CF sont provoquées spécifiquement par des épisodes de fièvre chez de très jeunes enfants (1 mois à 5 ans) n'ayant aucun antécédent de convulsions hors d'épisodes de fièvres (International League Against Epilepsy, 1993). Les CF surviennent généralement à l'intérieur des premières 24 h après le début de l'épisode fébrile. Elles se présentent à une température minimale de 38 °C, mais sont plus souvent associées à une température dépassant 39 °C (Leung & Robson, 2007). Leur présentation sémiologique est hétérogène, mais prend généralement la forme de convulsions toniques-cloniques généralisées, soit des contractions et raidissements soudains et répétés de l'ensemble des muscles des membres, accompagnées d'une courte altération de la conscience post-ictale (Leung & Robson, 2007).

Les CF sont diagnostiquées lorsque seule la fièvre a pu induire les convulsions. Ainsi, une infection du système nerveux central, un déséquilibre aigu d'électrolytes et des maladies métaboliques représentent des critères d'exclusion au diagnostic de CF (American Academy of Pediatrics, 2011; International League Against Epilepsy, 1993). Le diagnostic différentiel doit

donc être fait, par des examens neurologiques ou des prélèvements, afin d'exclure toute condition pouvant expliquer à la fois l'apparition de convulsions chez un enfant fébrile (Srinivasan, Wallace, & Scheffer, 2005). Notamment, une hypothèse de méningite devrait toujours être explorée chez un très jeune enfant présentant à la fois de la fièvre et des convulsions (American Academy of Pediatrics, 2011). En ce qui concerne les autres syndromes convulsifs pédiatriques (p. ex : syndrome de West), les CF se différencient par des crises beaucoup moins récurrentes et, par-dessus tout, exclusivement provoquées par la fièvre. Ainsi, un enfant avec un syndrome épileptique pourrait présenter des convulsions lors d'épisodes de fièvre, toutefois, aucun diagnostic de CF ne serait posé compte tenu des antécédents. Qui plus est, un enfant avec antécédents de CF pourrait, dans le futur, recevoir un diagnostic d'épilepsie s'il a, par la suite, présenté des crises non provoquées par la fièvre.

2.2 Types

Les CF sont divisées en deux types, selon leur présentation clinique. Les CF simples sont caractérisées par un épisode convulsif bref (c.-à-d. durée < 10 minutes), isolé et généralisé. Ce sont les plus communes et bénignes (Shinnar & Glauser, 2002). Les CF complexes sont plus souvent liées à des atypies neurologiques et cognitives à long terme (Berg & Shinnar, 1996). Elles sont classées en trois sous-types, parfois à présentation combinée : 1) multiples lorsqu'il y a plus d'une durant la même maladie fébrile, généralement dans une période de 24 h, 2) focales lorsqu'il y a suggestion d'un foyer convulsif (p. ex., convulsions latéralisées), et 3) prolongées lorsque la durée est égale ou supérieure à 10 minutes (Berg & Shinnar, 1996; Hesdorffer et al., 2011). Parmi ces dernières, les Status Epilepticus fébriles sont les CF les plus sévères. Elles désignent un épisode convulsif, ou plusieurs épisodes sans regain de conscience, dont la durée est de 30 minutes ou plus, représentant le seuil minimal où des conséquences neurologiques irréversibles peuvent être causées (Hesdorffer et al., 2011).

2.3 Épidémiologie

Les CF sont les convulsions les plus communes à l'enfance, affectant 2 à 5 % des enfants en Occident avant l'âge de 5 ans (International League Against Epilepsy, 1993). De larges études épidémiologiques ne démontrent pas de différence de sexe (Stafstrom, 2002). La prévalence maximale est à l'âge de 18 mois et, dans 90 % des cas, le premier épisode a lieu avant l'âge de 3 ans (Annegers, Hauser, Shirts, & Kurland, 1987; Shinnar & Glauser, 2002).

Les CF complexes représentent environ 30 % des premiers cas de CF et 40 % des épisodes récurrents (Berg & Shinnar, 1996). Précisément, 16 % des épisodes de CF sont focaux, 14 % sont multiples et 13 % sont prolongés. Les Status Epilepticus fébriles représentent 5 % de l'ensemble des CF. Cependant, ils représentent plus du quart des Status Epilepticus à l'enfance et plus de 80 % de ceux avant l'âge de 2 ans (Shinnar & Glauser, 2002).

2.4 Étiologie et pathophysiologie

Les CF sont des crises d'âge spécifique dont la cause est à la fois environnementale et génétique. Sur le plan environnemental, la fièvre est généralement causée par un virus ou un vaccin. La sémiologie des CF n'est pas affectée par la cause de la fièvre, mais plutôt par sa sévérité (Leung & Robson, 2007). La prédisposition génétique est quant à elle mise en évidence par des antécédents familiaux de CF constatés dans 25 à 40 % des cas (Hauser, Annegers, Anderson, & Kurland, 1985). L'incidence au sein de parents de premier degré est de 11 à 21 % (Greenberg & Holmes, 2002). De plus, les études révèlent que la coïncidence est plus élevée chez les jumeaux monozygotes (22 %) que dizygotes (11 %) (Saghazadeh, Mastrangelo, & Rezaei, 2014; Waruiru & Appleton, 2004). De nombreux locus génétiques ont été associés aux CF (Boillot et al., 2015; Kira et al., 2010). Des mutations et polymorphismes induisant une hyperexcitabilité corticale, par exemple en réduisant la capacité des récepteurs d'acide γ -aminobutyrique, c'est-à-dire GABA (Kang, Shen, & Macdonald, 2006), ou en augmentant la libération de cytokines pro-inflammatoires (Soltani et al., 2016), ont aussi été identifiées chez les enfants avec CF. Certains résultats contradictoires sont trouvés, suggérant que d'autres anomalies génétiques doivent encore être identifiées afin d'expliquer l'ensemble des cas de CF.

Bien que la pathophysiologie exacte des CF soit méconnue, l'hypothèse d'un déséquilibre entre les canaux inhibiteurs et excitateurs du cerveau, au profit de ces derniers, fait consensus (Heida, Moshé, & Pittman, 2009). Un postulat d'hyperexcitabilité corticale chez les enfants avec CF est cohérent avec les mutations et polymorphismes génétiques précédemment mentionnés. En ce qui concerne les mécanismes d'action, l'augmentation de la température induit une surproduction de cytokines pro-inflammatoires, augmentant l'excitabilité corticale de l'enfant (Dubé, Vezzani, Behrens, Bartfai, & Baram, 2005; Leung & Robson, 2007; Pavlidou, Hagel, & Panteliadis, 2013; Saghazadeh, Gharedaghi, Meysamie, Bauer, & Rezaei, 2014). D'ailleurs, une hausse des cytokines pro-inflammatoires a été découverte dans le plasma

d'enfants avec CF en période post-ictale (Hu et al., 2014). De plus, une réduction de l'expression de cytokines pro-inflammatoires peut prévenir les CF (Huang et al., 2015). Néanmoins, ce mécanisme n'est pas appuyé par toutes les études, suggérant qu'elles ne puissent être la seule cause à l'hyperexcitabilité corticale associée aux CF.

2.5 Facteurs de risque

Les facteurs de risques à l'incidence d'un premier épisode de CF reflètent les causes environnementales et génétiques précédemment mentionnées. Sur le plan environnemental, une forte température, un séjour de plus de 30 jours en soins néonataux, ou le fait de fréquenter la garderie sont des facteurs de risque à une première crise (Berg et al., 1995; Shinnar & Glauser, 2002). Or, une forte température peut exacerber l'excitabilité corticale. La garderie et les soins néonataux augmentent quant à eux le risque d'exposition virale, et un séjour aux soins néonataux peut être signe d'une sensibilité immunitaire prémorbide. Sur le plan génétique, les risques sont augmentés chez les enfants dont un membre de la famille immédiate a présenté des CF ou un désordre épileptique (Berg et al., 1995; Shinnar & Glauser, 2002). Le risque est aussi exacerbé chez les enfants avec un trouble neurodéveloppemental (p. ex. autisme). Dans ce contexte, certains facteurs génétiques communs sont associés aux deux pathologies (Weiss et al., 2003).

2.5.1 Facteurs de risque pour la récurrence

Même si la récurrence des CF est généralement basse comparée à celle des crises d'épilepsie, 30 à 40 % des enfants atteints ont plus d'un épisode (Shinnar & Glauser, 2002). Chez 75 % des enfants, les CF subséquentes surviennent dans l'année après le premier épisode (Berg et al., 1997). Le risque de récurrence diminue avec le temps, les CF étant rares passé l'âge de 7 ans (Pavlidou et al., 2013). Une fièvre basse ou élevée lors du premier épisode augmente le risque de récurrence (Pavlidou, Tziritidou, Kontopoulos, & Panteliadis, 2008). Une faible fièvre pourrait indiquer un seuil convulsif à l'excitabilité corticale plus bas, alors qu'une température élevée suggère une propension aux fortes fièvres (Shinnar & Glauser, 2002). Une première CF avant l'âge de 12-18 mois est un autre facteur de risque à la récurrence, toujours en raison d'un seuil convulsif plus bas (Pavlidou et al., 2008). Sur le plan génétique, les antécédents familiaux de convulsions sont un autre facteur de risque (Sartori et al., 2019). Finalement, une activité en électroencéphalographie atypique augmente aussi le risque de

réurrence, en raison de changements neurologiques prémorbides ou causés par la CF (Cappellari et al., 2018). Le risque est exacerbé lorsque plusieurs facteurs sont combinés (Shinnar & Glauser, 2002).

2.5.2 Facteurs de risque à présenter des convulsions fébriles complexes

Compte tenu de la grande comorbidité entre les divers types de CF complexes, les chercheurs suggèrent que de présenter une CF complexe de n'importe quel sous-type (c-à-d. multiple, focale ou prolongée) est le plus grand facteur de risque à présenter un deuxième sous-type de CF complexe, de façon combinée, dans le même épisode (Berg & Shinnar, 1996). Par ailleurs, une température plus faible au moment de la CF est un facteur de risque aux CF multiples, indiquant un seuil convulsif bas chez l'enfant (Berg & Shinnar, 1996). En ce qui concerne la récurrence de CF complexes, le plus grand facteur de risque est d'avoir des antécédents de CF complexes (Berg & Shinnar, 1996; Shinnar & Glauser, 2002). Finalement, les antécédents familiaux d'épilepsie, mais pas de CF, augmentent l'incidence et la récurrence d'épisodes complexes (Sartori et al., 2019).

2.5.3 Facteurs de risque aux convulsions afebriles

Le risque de convulsions afebriles, soit des convulsions en dehors d'épisode de fièvre, chez les enfants avec CF simples ne dépasse pas celui de la population générale, c'est-à-dire moins de 1 % (Sartori et al., 2019). Ce risque augmente à 4 % chez les enfants avec CF prolongées et à plus de 20 % chez ceux avec Status epilepticus fébriles, les autres types de CF complexes étant moins étudiés (Scott, 2010). Les convulsions afebriles peuvent être induites par des altérations des circuits hippocampiques liées aux CF de longue durée, exacerbant leur excitabilité (Dubé, Brewster, Richichi, Zha, & Baram, 2007). D'ailleurs, une activité en électroencéphalographie anormale après les CF est aussi un facteur de risque aux convulsions afebriles (Gradisnik, Zagradisnik, Palfy, Kokalj-Vokac, & Marcun-Varda, 2015). Un consensus soutient que l'incidence de CF et d'épilepsie chez un même enfant soit principalement génétique, que ce soit hérité ou de novo (Hartmann et al., 2015; Zhang et al., 2017). Des mutations sur de nombreux gènes ont été associées à l'épilepsie généralisée avec présence de CF à l'enfance (Binini et al., 2017; Goldberg-Stern et al., 2014; Haerian et al., 2016; Møller et al., 2017). Dans une moindre mesure, un âge à la première CF très jeune (< 12 mois) (Trinka et

al., 2002) ou plus vieux (3-5 ans) (Gencpinar, Yavuz, Bozkurt, Haspolat, & Duman, 2017) et avoir eu plus d'une CF augmenterait aussi les risques de convulsions afebriles selon certaines études (Chiang et al., 2018).

2.6 Pronostic

2.6.1 Changements et atypies neuroanatomiques

Des modèles de CF et Status Epilepticus fébriles chez les rats suggèrent que ces convulsions mènent à une réorganisation des fibres moussues hippocampiques, augmentent la présence d'interneurones excitateurs et affectent négativement les récepteurs hippocampiques inhibiteurs (Yu et al., 2017). Ces convulsions provoquent aussi des changements aux récepteurs synaptiques excitateurs (Chang, Kuo, Huang, & Huang, 2005). Ces modifications rendent le cerveau excitable et abaissent le seuil convulsif (Chen, Baram, & Soltesz, 1999; Yu et al., 2017). Le cerveau devient ainsi plus vulnérable aux convulsions subséquentes (Dubé et al., 2000; Rajab et al., 2014). Par ailleurs, ces convulsions induisent une hyperintensité du signal T2 dans l'hippocampe et une atrophie hippocampique (Dubé, Yu, Nalcioglu, & Baram, 2004). Finalement, les CF chez les rats diminuent la potentialisation à long terme et augmentent la dépression à long terme dans l'hippocampe, ce qui peut avoir un impact sur l'excitabilité corticale et le pronostic cognitif (Notenboom, Ramakers, Kamal, Spruijt, & de Graan, 2010). Notons que les modèles animaux de convulsions pourraient entraîner des résultats qui ne s'appliquent pas toujours aux humains, notamment en ce qui concerne le pronostic à long terme (Bertram, 2007).

Néanmoins, les études chez les humains montrent aussi certaines atypies. Or, la majorité de ces études ont été conduites chez des enfants avec antécédents de CF très prolongées, voire de Status Epilepticus fébriles. Ces enfants présentent une hyperintensité du signal en T2, une réduction de la matière blanche et une hypertrophie de l'hippocampe dans les jours suivant l'incident (Chan et al., 1996; Scott et al., 2002; Yoong, Seunarine, et al., 2013). Puis, une atrophie et asymétrie hippocampique est observée dans les mois après la convulsion (Fernandez et al., 1998; Merckenschlager, Todt, Pfluger, & Bernhard, 2009; Scott, King, Gadian, Neville, & Connelly, 2006). Des atypies similaires à long terme sont aussi relevées chez les enfants avec CF focales et multiples (VanLandingham, Heinz, Cavazos, & Lewis, 1998). De plus, elles sont observables chez les enfants qui n'ont aucune anomalie aigüe (Grünwald, Farrow, Vaughan,

Ritney, & Mundy, 2001; Merckenschlager et al., 2009). Dans les années suivant les CF prolongées et les Status Epilepticus fébriles, une sclérose hippocampique est observée chez de nombreux enfants, mais résorbée chez d'autres (Farrow, Dickson, & Grunewald, 2006; Lewis et al., 2002). Enfin, la majorité des études épidémiologiques et animales n'associent pas les CF simples à des altérations neuroanatomiques (Dubé et al., 2007; Shinnar, 2002).

La plupart des études chez les humains ont un devis rétrospectif, à travers lequel il est difficile de départager un effet causal d'une coïncidence. D'ailleurs, ces études suggèrent généralement que les atypies observées soient prémorbides et exacerbées par les CF (Fernandez et al., 1998; Scott et al., 2006; Vestergaard, Pedersen, Sidenius, Olsen, & Christensen, 2007). Une étude multicentrique longitudinale ayant pour but de décrire le pronostic des Status Epilepticus fébriles a quant à elle observée de subtiles anomalies hippocampiques prémorbides. Cependant, la majorité des enfants dans cette étude présentent des altérations après l'incident seulement (Lewis et al., 2014). Ainsi, les atypies neuroanatomiques observées à la suite des CF complexes pourraient être à la fois prémorbides et conséquentes aux convulsions. Une sclérose et asymétrie hippocampique est documentée dans la famille immédiate, sans antécédents convulsifs, d'enfants avec CF prolongées, suggérant l'existence d'une prédisposition génétique (Fernandez et al., 1998). De plus, un variant génétique associé à la fois aux CF et à l'épilepsie amène une sclérose hippocampique, même chez les individus qui ne présentent aucune convulsion (Kasperavičiūtė et al., 2013). Finalement, un nombre grandissant d'études propose que ce soit les processus pro-inflammatoires, prémorbides aux premiers épisodes convulsifs, qui induisent à la fois des changements hippocampiques et les convulsions (Vezzani, French, Bartfai, & Baram, 2011).

Tel qu'il a été décrit, les études concernant le pronostic neuroanatomique des CF, tant chez les humains que chez les animaux, ont presque exclusivement ciblé l'hippocampe et, à l'occasion, d'autres structures du lobe temporal médian, tel l'amygdale. Or, il est possible que les CF puissent être associées à des particularités neuroanatomiques plus larges, lorsque l'on considère les particularités cognitives qui y sont associées. En ce sens, notons qu'une étude chez l'enfant démontre des atypies du signal T2 et une légère atrophie de la matière blanche dans le complexe hippocampique, mais aussi dans l'ensemble des lobes frontaux, pariétaux et temporaux droits, et ce, jusqu'à 12 mois après une CF prolongées (Orosz et al., 2011).

2.6.2 Particularités cognitives

Les CF se présentent à un âge où le cerveau est en développement et où l'acquisition optimale de certaines fonctions cognitives dépend de son intégrité (Andersen, 2003). Dans ce contexte, le cerveau en bas âge est à la fois plus résilient aux insultes précoces et plus vulnérable à une réorganisation neuronale sous-optimale (Anderson, Catroppa, Morse, Haritou, & Rosenfeld, 2005). Ainsi, considérant leur incidence en très jeune âge, il a longtemps été cru que les enfants avec CF et Status Epilepticus fébrile ne démontreraient aucune altération cognitive conséquente à l'incident (Nelson & Ellenberg, 1978; Verity, Greenwood, & Golding, 1998; Verity, Ross, & Golding, 1993). Pourtant, les études de modèles de CF chez le rongeur démontrent des changements neuroanatomiques hippocampiques pouvant mener à des difficultés cognitives, notamment sur le plan de la mémoire et de l'apprentissage (Chang et al., 2003; Patterson et al., 2017; Reid, Pittman, & Teskey, 2012). Des difficultés en mémoire et apprentissage spatial sont d'ailleurs répertoriées chez les rats ayant subi un épisode de CF ou de Status Epilepticus fébrile (Barry, Tian, Spinella, Page, & Holmes, 2016; Chang et al., 2003; Dubé et al., 2007; Dubé et al., 2009; Rajab et al., 2014).

Dans ce contexte, l'absence de résultats dans les études chez les humains est généralement attribuable à l'utilisation de méthodes ni objectives, ni spécifiques (e.g.: questionnaires aux parents, évaluation du potentiel intellectuel seulement), ainsi qu'à l'étude indistincte de tous les types de CF. Des recherches qui étudient les CF divisées par type et utilisant des méthodes subjectives et fonctionnelles combinées démontrent maintenant des particularités cognitives à la suite des CF. D'abord, les enfants avec antécédents de CF ne montrent généralement pas d'atypies sur le plan de l'intelligence globale. De plus, leurs faiblesses cognitives ne dépassent généralement pas le seuil clinique. Néanmoins, les CF sont associées à des difficultés fonctionnelles et sur le plan de la réussite scolaire. Des lacunes à court et long terme sur le plan du développement, du langage, des habiletés motrices, de l'attention et de la mémoire sont décrites dans l'**article 1**. Par ailleurs, deux ans après le premier Status Epilepticus fébrile, les enfants présentent des difficultés sur le plan de l'inhibition et de l'autocontrôle, selon les parents (Roy et al., 2011). En âge préscolaire, des capacités au niveau de la zone frontière sont observées sur le plan de l'attention, des fonctions exécutives, de la mémoire et de l'apprentissage chez les enfants avec CF prolongées, avec une durée inférieure

aux Status Epilepticus fébriles, et chez ceux avec antécédents de CF multiples (Sheppard, 2019). Finalement, en âge scolaire, on observe une hausse du risque de diagnostic de trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité et d'autres difficultés scolaires chez l'ensemble des enfants ayant eu des CF (Bertelsen, Larsen, Petersen, Christensen, & Dalsgaard, 2016; Nilsson et al., 2019; Pineda et al., 2007).

Des études font état d'atypies fonctionnelles pouvant indiquer de futures difficultés cognitives, parfois en l'absence de lacunes actuelles. Par exemple, les enfants avec antécédents de CF prolongées présentent des atypies sur le plan de l'activité spectrale durant une tâche visuelle simple et passive pouvant indiquer, à long terme, des faiblesses sur le plan du contrôle attentionnel (Lippé et al., 2009). De plus, les difficultés mnésiques chez des enfants avec antécédents de CF sont associées à des anomalies sur le plan des potentiels évoqués et de l'activité hémodynamique durant une tâche de reconnaissance, suggérant que ces difficultés soient entraînées par des particularités fonctionnelles sous-jacentes (Kipp, Mecklinger, Becker, Reith, & Gortner, 2010; Kipp et al., 2012).

Ainsi, de nombreuses études suggèrent l'existence de lacunes cognitives chez les enfants avec certains types de CF. Elles sont généralement sous-cliniques, mais peuvent néanmoins affecter la réussite scolaire. Toutefois, la majorité des études évaluent les conséquences de CF prolongées seulement, particulièrement celles de très longue durée (c.-à-d. 70 à 90 minutes). Considérant les particularités neuroanatomiques associées à tous les types de CF complexes, de futures études devraient examiner le développement cognitif et fonctionnel de l'ensemble des sous-types de CF complexes. De plus, en raison de l'absence d'amélioration des symptômes avec le temps, des chercheurs suggèrent que la propension aux lacunes cognitives soit prémorbide (Martinos et al., 2013). Évidemment, il est possible que les particularités neuroanatomiques et cognitives soient à la fois prémorbides et exacerbées par les CF.

En résumé, nous avons présenté des causes, mécanismes et facteurs de risque associés aux CF et à leur pronostic. À travers ces informations, notons qu'une hausse de l'excitabilité corticale et un seuil convulsif potentiellement diminué semblent généralement être en cause. En ce sens, l'étude du stress pourrait combler certains fossés dans le domaine des CF, notamment en contribuant à mieux comprendre l'existence de ces particularités neurologiques. Par ailleurs, l'étude 'enfants avec CF présente certains avantages par rapport à l'étude de syndromes

épileptiques, notamment en ce qui concerne la disponibilité de larges bassins populationnels à la petite enfance et l'absence de facteurs confondants. Ainsi, cette thèse vise à examiner la relation entre les convulsions et le stress dès la période prénatale, spécifiquement par l'entremise de l'étude des CF.

3. Relation entre les convulsions et le stress

3.1 Définition du stress et des psychopathologies associées

Le stress est la réponse adaptative du corps au moment ou en anticipation d'une atteinte réelle ou perçue à son équilibre (Ulrich-Lai & Herman, 2009). Les signaux de stress sont envoyés au cerveau, qui déclenche des systèmes neuronaux et endocriniens permettant au corps de réagir de façon adaptée (Ulrich-Lai & Herman, 2009). Le « stressor » peut être interne ou externe, réel ou perçu, et commun à tous ou individuel (Lupien, Maheu, Tu, Fiocco, & Schramek, 2007). Peu importe sa nature, il est généralement nouveau, imprévisible, menaçant et associé à une faible impression de contrôle (Dickerson & Kemeny, 2002; Mason, 1968). Malgré sa qualité adaptative, un stress répété ou chronique peut induire des conséquences anatomiques et comportementales néfastes (Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009).

Le stress est aussi associé aux symptômes et troubles anxiodépressifs (Boyer, 2000; Lupien et al., 2009). Or, les systèmes neuroendocriniens de stress, de dépression et d'anxiété sont étroitement liés (Chaouloff, 2000). Ainsi, bien qu'ils diffèrent sur le plan de leur construit psychologique et de leurs symptômes, le stress, l'anxiété et la dépression sont associés à des mécanismes neuronaux et endocriniens similaires et interreliés. En raison de leur ressemblance, de leur interaction et de leur association avec les syndromes convulsifs, ces trois construits sont en général couverts par le terme générique « stress » dans le contexte de cette thèse.

3.2 Preuves d'un lien entre le stress et les convulsions

Environ une personne vivant avec un syndrome convulsif sur deux rapporte que le stress physique ou psychologique est le principal facteur de risque pouvant augmenter la fréquence des épisodes convulsifs (Fang, Chen, & Lee, 2008; Frucht, Quigg, Schwaner, & Fountain, 2000; Haut, Hall, Masur, & Lipton, 2007; Haut, Vouyiouklis, & Shinnar, 2003; Nakken et al., 2005; Pinikahana & Dono, 2009; Spector, Cull, & Goldstein, 2000; Sperling, Schilling, Glosser,

Tracy, & Asadi-Pooya, 2008; Temkin & Davis, 1984; van Campen, Jansen, Steinbusch, Joëls, & Braun, 2012). Ce facteur est rapporté autant par les enfants, adolescents et adultes vivant avec l'épilepsie, ainsi que par leurs proches. De nombreuses études révèlent aussi une augmentation des diagnostics d'épilepsie chez les enfants et adultes vivant en situations stressantes, par exemple en contexte de guerre (Bosnjak, Vukovic-Bobic, & Mejaski-Bosnjak, 2002; Goodman et al., 2019; Moshe et al., 2008). Par ailleurs, des événements de vie stressants sont associés à une augmentation de la fréquence des crises chez les enfants et adultes ayant déjà un diagnostic d'épilepsie (Bosnjak et al., 2002; Christensen, Li, Vestergaard, & Olsen, 2007; Goodman et al., 2019; Neufeld, Sadeh, Cohn, & Korczyn, 1994; Neugebauer et al., 1994; Swinkels et al., 1998; Webster & Mawer, 1989).

La prévalence de comorbidités anxiodépressives est deux à trois fois plus élevée chez les enfants et adultes avec épilepsie, par rapport au reste de la population (Bermeo-Ovalle, 2018; Cianchetti et al., 2018; Ekinci, Titus, Rodopman, Berkem, & Trevathan, 2009; Jansen et al., 2018; Josephson & Jetté, 2017; Munger Clary, Snively, & Hamberger, 2018; Oguz, Kurul, Dirik, & Eylül, 2002; Wiglusz, Landowski, & Cubała, 2018). Les personnes ayant présenté des convulsions à l'enfance, incluant les CF, ont aussi des risques accrus de diagnostic de trouble de santé mentale, notamment de troubles anxiodépressifs, plus tard dans leur vie (Dreier, Pedersen, Cotsapas, & Christensen, 2019). Le stress, l'anxiété et la dépression sont toutefois rarement ciblés par les interventions en cliniques d'épilepsie, qui traitent plus souvent la fréquence et la sévérité des crises. Pourtant, les personnes avec épilepsie sondées suggèrent majoritairement que leurs symptômes anxiodépressifs devraient être une des principales cibles d'intervention (Noble & Marson, 2016). Finalement, les comorbidités anxiodépressives chez les enfants et adultes ayant un diagnostic d'épilepsie influencent largement leur qualité de vie et celle de leurs proches (Bilgiç, Işık, Çolak, Derin, & Çaksen, 2018; Brandt & Mula, 2016; Cianchetti et al., 2018; Johnson, McLeish, Alsaid-Habia, Shear, & Privitera, 2019; Micoulaud-Franchi, Bartolomei, Duncan, & McGonigal, 2017; Munger Clary et al., 2018).

3.3 Étude du lien entre le stress et les convulsions

La relation entre le stress et les convulsions représente un domaine d'intérêt dans l'étude de l'épilepsie, notamment pour trouver d'éventuelles cibles et méthodes de prise en charge. Il est important de considérer les défis encourus lors de son étude. En effet, cette relation est

surtout explorée par le biais d'études animales, puisque ces modèles permettent d'inférer des relations causales entre diverses sphères du stress et des convulsions, et ce, tout en contrôlant de possibles facteurs confondants. En contrepartie, les études chez les humains comportent une vaste hétérogénéité et les protocoles permettant des conclusions causales sont moins accessibles.

Or, les modèles animaux dans ce domaine engendrent des résultats qui peuvent parfois être difficiles à généraliser aux humains. Par exemple, ces études utilisent fréquemment la manipulation génétique, telles que l'inactivation (« knockout ») et/ou l'introduction (« knock-in ») de gènes, ou des paradigmes de reproduction sélective et spécifique, afin d'étudier des animaux prédisposés aux convulsions ou encore d'explorer l'influence de différents gènes sur la propension, la fréquence et la sévérité des convulsions. Ces manipulations présentent leur lot de biais expérimental et d'interprétation et, par-dessus tout, sont peu écologiques et comparables aux humains (Schauwecker, 2011). Par ailleurs, de nombreuses études mesurent la sensibilité et la sévérité des crises par des protocoles d'embrassement (« kindling »), où des épisodes convulsifs sont provoqués par l'injection de convulsivants ou par décharges électriques répétées / intenses (Loscher, 2016). Ces modèles sont utiles pour comprendre la sensibilité aux crises dans des contextes très contrôlés, de même que les réseaux qui peuvent être affectés durant les convulsions et les symptômes qu'elles entraînent. Toutefois, ils ne prennent pas en compte l'aspect spontané des crises et permettent difficilement d'explorer l'histoire naturelle (p. ex : épiléptogénèse, pronostic) des syndromes convulsifs (Bertram, 2007). Enfin, les manifestations comportementales observées dans les études animales peuvent différer de celles vues chez les humains (Sarkisian, 2001). En somme, les modèles animaux sont d'une grande importance dans le domaine de l'épilepsie, mais leurs résultats sont à généraliser avec précaution aux humains, étant peu naturels, écologiques et/ou comparables (Loscher, 2016).

Des avertissements sont aussi de mise pour les modèles de stress chez les animaux. Ces modèles utilisent, en général, des événements stressants singuliers, simples et hautement contrôlés en termes de durée et d'intensité. Ceux-ci sont peut comparables aux événements stressants affectant naturellement l'humain, lesquels sont complexes et combinent divers concepts psychoaffectifs (Beydoun & Saftlas, 2008). Qui plus est, les études animales s'appliquent plus difficilement à l'exploration de modèles comportementaux en santé mentale (Monteggia, Heimer, & Nestler, 2018). Enfin, des études animales évaluant le lien entre les

convulsions et le stress provoquent ce dernier par l'injection excessive d'hormones des axes de stress, ce qui peut difficilement être répliqué chez l'humain (Sawyer & Escayg, 2010).

Ainsi, les modèles animaux sont d'une grande utilité pour nous permettre d'explorer la relation entre le stress et les convulsions. C'est d'ailleurs largement grâce à ces modèles que nous pouvons générer diverses hypothèses expliquant ce lien, lesquelles sont présentées dans la section suivante. Néanmoins, les résultats des études animales sont à généraliser avec précaution aux humains, ce qui pourrait expliquer pourquoi certaines de ces hypothèses, bien démontrées par le biais d'études animales, ne peuvent être répliquées chez l'homme.

4. Hypothèses de mécanismes pouvant expliquer la relation entre les convulsions et le stress

La section suivante se veut une série d'hypothèses et d'explications pouvant éclairer la relation entre les convulsions et le stress. Certains mécanismes seront particulièrement élaborés, puisqu'ils représentent de principales cibles de cette thèse. Notamment, un accent est mis sur l'hippocampe comme région cérébrale d'intérêt, étant donné son implication commune dans le stress et les syndromes convulsifs communs (Joëls, 2009). De plus, l'exposition précoce au stress est décrite en détail puisque cette thèse vise précisément à explorer la relation convulsions-stress en début de vie.

4.1 Axes de réactivité au stress et convulsions

Les deux systèmes primaires de réactivité au stress sont les axes sympatho-médullo-surrénalien et hypothalamo-pituito-surrénalien (HPS). Le premier axe est déclenché immédiatement. L'exposition à l'évènement stressant active les fibres descendantes des neurones noradrénergiques qui innervent les neurones préganglionnaires, lesquels font synapses avec les neurones postganglionnaires. C'est cette réaction qui enclenche le système nerveux sympathique, induisant les comportements de « combat ou de fuite » associés au stress. Ces comportements sont amenés par des changements corporels résultants d'une hausse des taux de catécholamines (c-à-d. adrénaline et noradrénaline), produites par la médullosurrénale et les nerfs sympathiques en l'espace de quelques secondes (Ulrich-Lai & Herman, 2009).

Le second système de réactivité, l'axe HPS, se déclenche quant à lui plus lentement. L'axe HPS est décrit en détail dans l'**article 1**. Brièvement, les signaux de stress activent l'amygdale, qui envoie le signal induisant la production en chaîne des hormones corticolibérine, adrénocorticotropes et glucocorticoïdes (cortisol chez l'humain). Les glucocorticoïdes se lient aux récepteurs à glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes dans l'hippocampe, déclenchant une boucle rétroactive qui poursuit ou met fin à l'axe HPS (Lupien et al., 2009; Ulrich-Lai & Herman, 2009). Ainsi, une activation de l'axe HPS induit, à l'intérieur de 15-20 minutes, une hausse des hormones de stress, qui devrait normalement revenir progressivement à des niveaux de base (Gunnar & White, 2001).

De nombreuses études suggèrent que l'interaction entre les convulsions et le stress serait modérée par les hormones produites durant l'axe HPS, qui ont à la fois un effet pro- et anticonvulsif (pour une revue, Sawyer et Escayg, 2010). Les effets néfastes de l'injection des hormones corticolibérines et glucocorticoïdes sur les convulsions, documentés par le biais d'études animales, sont décrits dans l'**article 1**. Chez l'humain, une hausse des taux de base des hormones de l'axe HPS a été observée chez les adultes avec épilepsie (Galimberti et al., 2005; Gallagher, 1987; Gallagher, Murvin, Flanigin, King, & Luney, 1984; Marek et al., 2010). Néanmoins, des études rapportent plutôt une diminution des glucocorticoïdes de base dans cette population (Hill et al., 2011; Tuveri et al., 2008). En réaction au stress, les adultes avec une épilepsie du lobe temporal ont une plus forte hausse de glucocorticoïdes et la régulation de leur axe HPS est affectée (Allendorfer et al., 2014; Goodman et al., 2019; Zobel et al., 2004). Cependant, une autre étude montre plutôt une diminution des glucocorticoïdes en réaction au stress chez les enfants et adolescents avec un diagnostic d'épilepsie (van Campen, Jansen, et al., 2015). Finalement, le cycle circadien d'incidence des crises d'épilepsie suit le cycle circadien des glucocorticoïdes (van Campen, Valentijn, Jansen, Joëls, & Braun, 2015). Ainsi, alors que les études animales démontrent une relation somme toute causale entre les hormones de l'axe HPS et les convulsions, un tel lien est plus flou chez l'humain. En effet, alors que des altérations sur le plan des taux de glucocorticoïdes sont souvent identifiées, certains syndromes convulsifs sont associés à une hausse et d'autres à une baisse.

L'activation répétée ou chronique des axes de réactivité au stress peut induire des altérations corticales, notamment dans l'hippocampe. En contexte d'activation de l'axe HPS, les

récepteurs de minéralocorticoïdes sont saturés et les récepteurs de glucocorticoïdes sont trop occupés, ce qui a pour impact de diminuer l'inhibition hippocampique et, donc, le seuil d'excitabilité (de Kloet, Vreugdenhil, Oitzl, & Joels, 1998). De ce fait, la capacité de l'hippocampe à inhiber l'axe HPS est aussi atténuée. À long terme, la saturation des récepteurs peut entraîner une exacerbation des réactions de stress subséquentes, notamment sur le plan de la libération des hormones de stress (Lupien & Lepage, 2001; Lupien et al., 2009). Par ailleurs, la saturation des récepteurs contribue à augmenter la concentration sanguine de glucocorticoïdes, ce qui a pour impact de diminuer la potentialisation à long terme et d'augmenter la dépression à long terme dans l'hippocampe, tous deux impliqués dans la mémoire et l'apprentissage (Pavlidis, Watanabe, & McEwen, 1993). Du point de vue structurel, le stress aigu et chronique peut induire des anomalies détaillées dans l'**article 1**, dont résulte une hyperexcitabilité corticale. Enfin, mentionnons que bien que l'accent ait été mis sur les altérations du complexe hippocampique, des atteintes sur d'autres structures corticales, comme le cortex frontal, ont aussi été identifiées en lien avec le stress par le biais d'études animales et chez les humains (Lupien et al., 2009), ce qui pourrait de surcroît prédisposer le cerveau aux convulsions.

En somme, les hormones de l'axe de réactivité au stress HPS pourraient influencer l'incidence et la sévérité des convulsions. De plus, une forte activité de l'axe de réactivité HPS peut induire des altérations neuroanatomiques et structurelles, et celles-ci pourraient augmenter l'excitabilité corticale, diminuer la capacité inhibitrice de l'hippocampe et, donc, prédisposer le cerveau aux convulsions (MacKenzie & Maguire, 2015). Ces changements peuvent aussi rendre le cerveau plus vulnérable à la réactivité au stress, induisant une boucle délétère à long terme. Même si cette boucle a largement été conceptualisée et démontrée par le biais d'études animales, aucune étude chez l'humain n'a à ce jour été en mesure de la démontrer. De fait, l'hypothèse que l'axe de réactivité au stress influence la propension et la sévérité aux convulsions se doit d'être davantage explorée chez l'humain.

4.2 Système sérotoninergique et convulsions

La sérotonine est une monoamine largement impliquée dans de multiples fonctions biologiques et cognitives. Alors que les neurones sérotoninergiques sont principalement présents dans le tronc cérébral, au niveau des noyaux du raphé, leurs axones projettent des

connexions à travers l'ensemble du système nerveux central (Jacobs & Azmitia, 1992). Notamment, les récepteurs de sérotonine de types 1, 2 et 3 seraient impliqués dans des circuits limbique et, accessoirement, frontal, soit des régions associées aux systèmes de stress (Jacobs & Azmitia, 1992). La sérotonine est donc fréquemment associée aux problèmes de santé mentale associés aux systèmes de stress (Deakin, 1998; Eison, 1990). En ce sens, ces troubles psychiatriques sont historiquement liés à une baisse de l'activité des circuits sérotoninergiques (Coppen, 1967), bien que les mécanismes sous-jacents cette diminution soient parfois sujets de controverses (Naughton, Mulrooney, & Leonard, 2000). Des polymorphismes pouvant induire des changements fonctionnels sur le plan d'un enzyme de synthèse de sérotonine (tryptophane hydroxylase 2), des récepteurs ou du transporteur de sérotonine, sont associés à une prédisposition à divers troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques (Kiyasova & Gaspar, 2011; Lesch, Araragi, Waider, van den Hove, & Gutknecht, 2012). De plus, les axes de réactivité au stress sont étroitement associés au système sérotoninergique, pouvant réguler la synthèse et le transport de la sérotonine, et l'expression des récepteurs de sérotonine (Lanfumeey, Mongeau, Cohen-Salmon, & Hamon, 2008). Notamment, des taux anormaux d'hormones de stress sont liés à une diminution de la quantité de sérotonine extracellulaire, ce qui pourrait suggérer une prédisposition aux troubles anxiodépressifs (Leonard, 2005). Par ailleurs, un déséquilibre inné ou acquis sur le plan des récepteurs de sérotonine viendrait de pair avec une hyperréactivité de l'axe HPS (Fuller, 1990; Leonard, 2005). Ainsi, les axes de stress et le système sérotoninergique pourraient être impliqués dans une boucle délétère, dans laquelle l'excitabilité hippocampique se voit augmentée.

Au-delà de son potentiel rôle dans de nombreuses pathologies psychiatriques, le système sérotoninergique pourrait aussi être associé aux convulsions. Les circuits sérotoninergiques limbiques et frontaux représentent des structures associées à la cooccurrence de stress et/ou pathologies anxiodépressives et de convulsions (Bozzi, Maddaloni, & Pasqualetti, 2020). Notamment, les récepteurs de sérotonine au niveau des canaux excitateurs et inhibiteurs de l'hippocampe pourraient être impliqués dans son excitabilité (Bagdy, Kecskemeti, Riba, & Jakus, 2007; Bozzi et al., 2020). Les chercheurs supposent que les convulsions soient exacerbées par une diminution de l'activité des circuits sérotoninergiques, particulièrement une baisse des taux de sérotonine extracellulaire, ce qui pourrait représenter un concept commun aux

convulsions et aux pathologies anxiodépressives (Jobe, 2004; Jobe & Browning, 2005). Ainsi, des changements innés ou acquis sur le plan du système sérotoninergique pourraient donc avoir un effet à la fois pro- et anticonvulsif, selon leur fonction (Bagdy et al., 2007; Keele, 2005).

En ce sens, des études animales principalement conduites par le biais de reproduction sélective de rats, afin d'induire une prédisposition génétique à l'épilepsie, démontrent que ces rongeurs présentent naturellement une baisse de la transmission sérotoninergique (pour une revue, Jobe et Browning, 2005). De plus, des rats pour lesquels les gènes associés à divers récepteurs de sérotonine (p. ex : 1A, 2C) ont été inactivés démontrent une sensibilité accrue aux convulsions (Heisler, Chu, & Tecott, 1998; Sarnyai et al., 2000). Enfin, notons que les fonctions biologiques (p. ex : régulation de la respiration) de la sérotonine pourraient influencer le pronostic des convulsions, notamment les taux de mortalité par mort soudaine en contexte d'épilepsie (Feng & Faingold, 2017).

Chez l'humain, le lien entre le système sérotoninergique et les convulsions est surtout suggéré par la forte comorbidité entre la dépression et l'épilepsie, de même que par les propriétés anticonvulsives des antidépresseurs, qui augmentent les taux extracellulaires de sérotonine (Hernandez, Williams, & Dudek, 2002; Jobe, 2004; Jobe & Browning, 2005). Ces médicaments affecteraient aussi de façon positive le pronostic des convulsions et sont associés à une diminution de leur sévérité et risque de mortalité, potentiellement grâce à une augmentation des taux extracellulaires de sérotonine (Bateman, Li, Lin, & Seyal, 2010; Bozzi et al., 2020; Jobe, 2004; Jobe & Browning, 2005; Theodore, 2003). Peu de preuves définitives d'altérations sur le plan du système sérotoninergique chez les humains présentant des convulsions n'ont pu être démontrées. Néanmoins, des études de neuroimagerie observent une diminution du volume de distribution des récepteurs de sérotonine 1A dans le lobe temporal médian ipsilatéral au foyer épileptique (Merlet et al., 2004; Toczek et al., 2003). Qui plus est, on observe une diminution des taux extracellulaires de sérotonine chez les personnes présentant divers syndromes convulsifs (pour une revue, Bagdy et al., 2007). En ce sens, un polymorphisme du gène transporteur de la sérotonine, associé à une augmentation de la présence du transporteur et, donc, de la recapture de la sérotonine, a été identifié chez des personnes avec une épilepsie du lobe temporal pharmacorésistante (Kauffman et al., 2009). En ce qui concerne les CF, une diminution

d'un métabolite de la sérotonine est identifiée à long terme dans le liquide céphalorachidien (Giroud et al., 1990).

Ainsi, la relation entre le stress en général et les convulsions pourrait être modérée par le système sérotoninergique. Dans ce contexte, il est question d'une relation multidirectionnelle, où une boucle délétère est mise en place entre les divers systèmes, le tout prédisposant le cerveau au stress, à l'anxiété, à la dépression et aux convulsions (Kanner et al., 2012).

4.3 « Programmation précoce » et convulsions

Rappelons que cette thèse vise précisément à combler le fossé en ce qui concerne la période prénatale et la petite enfance dans la relation stress-convulsion. Le stress précoce représente une catégorie particulière dans l'étude du stress, ayant ses propres mécanismes et impacts sur les systèmes neuronaux et endocriniens précédemment décrits. Ces impacts sont indépendants de la transmission intergénérationnelle du stress et sont durables, d'où la notion de « programmation précoce » par l'exposition au stress (Glover, 2014).

4.3.1 Stress prénatal

Mécanismes

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'impact du stress prénatal sur le développement fœtal chez l'humain. D'abord, en ce qui concerne les axes de réactivité au stress, les glucocorticoïdes de la mère sont normalement neutralisés par le placenta grâce à l'enzyme 1β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2, protégeant le fœtus de potentiels effets toxiques (Cottrell & Seckl, 2009). La production et l'efficacité de cet enzyme peuvent être affectées par une prédisposition génétique, et par le stress physique (p. ex. maladie) ou psychologique (Cottrell & Seckl, 2009; Kotelevtsev et al., 1999). Dans ce contexte, une surexposition fœtale aux glucocorticoïdes maternels affecte la structure neuronale, synaptique et la neurogenèse fœtale (Seckl, 2007). Les glucocorticoïdes maternels dans le placenta augmentent aussi la production de la corticolibérine placentaire, qui activent la production maternelle d'adrénocorticotropes et de glucocorticoïdes, induisant un cycle délétère (de Weerth & Buitelaar, 2005). De plus, les hormones des axes HPS et sympatho-médullo-surrénalien peuvent réduire la circulation sanguine placentaire et sont associés à une constriction placentaire. En conséquence, le fœtus peut être restreint et le transfert de nutriments est alors plus difficile,

affectant ainsi la croissance fœtale et le développement cérébral (Bronson & Bale, 2016; O'Donnell, O'Connor, & Glover, 2009). En somme, il semblerait que les hormones des axes de réactivité au stress puissent interagir avec la croissance fœtale et cérébrale à divers niveaux.

Le système sérotoninergique pourrait aussi être impliqué dans la relation entre le stress prénatal et les convulsions. Des études chez l'animal et l'humain suggèrent l'implication de la sérotonine très tôt dans la grossesse, notamment grâce à la détection du transporteur de sérotonine, puis des corps cellulaires de sérotonine dans l'embryon dès le premier trimestre (pour une revue, St-Pierre et al., 2016). Il est suggéré que la sérotonine soit d'une grande importance pour le développement fœtal, particulièrement neuroanatomique (révisé par Gaspar, Cases et Maroteaux, 2003). Tant un surplus qu'une insuffisance sérotoninergique pourraient avoir une influence négative sur le développement fœtal, la neurogenèse, la maturation dendritique, les circuits et la connectivité, la plasticité cérébrale et l'apoptose (Booij, Tremblay, Szyf, & Benkelfat, 2015; St-Pierre, Laurent, King, & Vaillancourt, 2016; Velasquez, Goeden, & Bonnin, 2013). De plus, un excès de sérotonine serait associé à la vasoconstriction placentaire, pouvant ainsi affecter la croissance et la santé fœtale (Bjoro & Stray-Pedersen, 1986; Carrasco et al., 2000). Lorsque l'on étudie précisément le lien entre les composantes du système sérotoninergique et le développement prénatal, l'enzyme tryptophane hydroxylase 1 pourrait avoir un rôle dans la morphogénèse (Côté et al., 2007). De plus, les études animales suggèrent que les récepteurs fœtaux de sérotonine de types 2 et 1 seraient, respectivement, impliqués dans le développement moléculaire neural, et dans la régulation de la corticogénèse et la programmation de l'axe HSP (Zhao & Bonnin, 2020). Enfin, les modèles d'inactivation du gène codant pour le tryptophane hydroxylase 2 sont associés à diverses atteintes des circuits du système nerveux central, dont une hyperexcitabilité hippocampique (Maddaloni et al., 2018; Migliarini, Pacini, Pelosi, Lunardi, & Pasqualetti, 2013).

Nous pouvons difficilement discuter du système sérotoninergique prénatal sans aborder le placenta. En effet, avant que le fœtus ne puisse générer de lui-même la sérotonine, le placenta serait une source exogène transitoire de sérotonine synthétisée par l'enzyme tryptophane hydroxylase 1 (Bonnin et al., 2011) et transmise par le transporteur de sérotonine (McKay, 2011; Unal et al., 2007). La sérotonine exprimée par cet organe serait entre autres impliquée dans le développement du prosencéphale et du système sérotoninergique fœtal (Bonnin et al., 2011).

Les gènes des diverses composantes du système sérotoninergique fœtal déjà mentionnées, de même que l'enzyme monoamine oxydase de type A, notamment responsable de dégrader la sérotonine, sont aussi exprimés dans le placenta (Auda, Kirk, Billett, & Billett, 1998; McKay, 2011; Paquette et al., 2013; Unal et al., 2007; Viau, Lafond, & Vaillancourt, 2009). La présence concomitante de composantes pouvant produire et dégrader la sérotonine dans le placenta suggère que des mécanismes d'homéostasie de la sérotonine y sont en place. Des études, surtout animales, suggèrent que l'expression des gènes sérotoninergiques placentaires et leurs fonctions pourraient être affectées par l'exposition au stress prénatal (St-Pierre et al., 2016; Viau et al., 2009). Or, bien que l'embryon et le placenta proviennent d'un environnement génétique identique (McKay, 2011), très peu d'études n'ont à ce jour identifié spécifiquement les fonctions de certains de ces gènes dans le placenta. Même si la sérotonine placentaire est probablement impliquée dans le développement fœtal et cérébral, l'effet spécifique de changements d'expression des gènes sérotoninergiques placentaires, de même que leur interaction avec le stress prénatal, est difficile à définir compte tenu des données empiriques actuelles.

En somme, les systèmes associés aux axes de stress et le système sérotoninergique sont tous deux impliqués dans le développement fœtal, notamment au niveau cérébral. Or, ces deux systèmes sont aussi sensibles au stress chez la mère (Lupien et al., 2009; St-Pierre et al., 2016). Par ailleurs, le stress prénatal peut influencer le développement par de multiples autres voies. Notamment, le stress pourrait influencer le système immunitaire maternel et fœtal et induire des processus pro-inflammatoires chez la mère (Beijers, Buitelaar, & de Weerth, 2014). De plus, les diverses atteintes placentaires précédemment décrites peuvent aussi, en soit, influencer le système immunitaire et les fonctions métaboliques maternels (Bronson & Bale, 2016; O'Donnell et al., 2009), ce qui pourrait de surcroît affecter le développement immunitaire et neurologique de l'enfant (Beijers et al., 2014; Entringer, 2013). Finalement, le stress psychologique peut être accompagné d'habitudes de vie moins saines pouvant influencer la croissance fœtale et la neurogenèse, par exemple la consommation de tératogènes, les mauvaises habitudes de sommeil ou alimentaires et un manque d'activité physique (Beijers et al., 2014). Ces habitudes de vie contribuent aussi à maintenir l'activation des axes de stress maternel.

Des études sont encore en cours pour dévoiler l'ensemble des mécanismes impliqués dans la programmation précoce. Il est aussi à noter que l'impact du stress maternel diffère selon

le moment durant la grossesse (Davis & Sandman, 2010). De plus, un dimorphisme sexuel existe dans l'influence du stress prénatal sur la progéniture, tout dépendant des variables évaluées, potentiellement en raison d'une interaction avec les hormones sexuelles (Mueller & Bale, 2008; Weinstock, 2011).

Conséquences

Le stress prénatal pourrait être associé à des conséquences chez la progéniture, lesquelles sont mises en évidence par une panoplie d'altérations immunitaires, métaboliques, cognitives et psychiatriques décrites depuis plus de cent ans en recherche (pour une revue, Glover, 2014). Sur le plan des circuits neuronaux et endocriniens impliqués dans la réactivité au stress, de nombreuses atypies ont d'abord été observées grâce aux modèles animaux. Le stress prénatal serait associé à une hausse à long terme de la réactivité et de l'intensité de l'axe HPS postnatal (Huizink, Mulder, & Buitelaar, 2004). Les rats exposés au stress prénatal présentent une quantité réduite de récepteurs de minéralocorticoïdes et de glucocorticoïdes hippocampiques et une réduction de la densité synaptique dans l'hippocampe, ce qui a pour effet de réduire sa capacité inhibitrice sur l'axe HPS (Huizink et al., 2004; Levitt, Lindsay, Holmes, & Seckl, 1996; Weaver et al., 2004). De plus, le stress prénatal augmente à long terme la sécrétion postnatale de glucocorticoïdes et d'adrénocorticotropes chez les rongeurs et primates non humains (Cadet, Pradier, Dalle, & Delost, 1986; Dean & Matthews, 1999; Huizink et al., 2004).

Certaines études ont aussi évalué l'impact du stress prénatal par le biais d'injection d'hormones de stress chez les rongeurs. Selon ces études, l'injection de glucocorticoïdes augmente la corticolibérine amygdalaire jusqu'à l'âge adulte, rendant la progéniture plus prompte à l'activation de l'axe HPS (Cratty, Ward, Johnson, Azzaro, & Birkle, 1995). Les glucocorticoïdes amènent aussi une hyperactivité de l'axe HPS à long terme (Koehl et al., 1999; Schneider, Roughton, Koehler, & Lubach, 1999; Seckl, 2007; Weinstock, 1997). Finalement, l'injection de corticolibérine induit des anomalies hippocampiques (Hollrigel, Chen, Baram, & Soltesz, 1998). Sur le plan du système sérotoninergique, nous avons précédemment mentionné de nombreuses facettes du neurodéveloppement dans lesquels il pourrait être impliqué. De fait, l'exposition au stress prénatal pourrait influencer ce système et, donc, affecter le neurodéveloppement par cette voie. En ce sens, l'exposition au stress prénatal chez les rongeurs induit des altérations des récepteurs et transporteurs de sérotonine, entraînant une diminution

innée de la sérotonine extracellulaire (Huizink et al., 2004; Ishiwata, Shiga, & Okado, 2005; Mueller & Bale, 2008; van den Hove et al., 2006). Par exemple, ces modèles suggèrent que l'exposition au stress prénatal peut augmenter la présence de récepteurs de sérotonine 1A et la capture de sérotonine dans l'hippocampe (Ishiwata et al., 2005; van den Hove et al., 2006).

Chez l'humain, on note qu'une hausse de symptômes dépressifs maternels durant le deuxième trimestre est associée à des changements de méthylation du gène du transporteur de la sérotonine, ce qui pourrait signifier une diminution de la sérotonine extracellulaire (Devlin, Brain, Austin, & Oberlander, 2010). Par ailleurs, des atypies prénatales du système sérotoninergique affectent le développement cortical, rendant le cerveau plus excitable (Chugani, 2004). Par ailleurs, des changements sur le plan de la réactivité au stress et les symptômes anxiodépressifs sont détectés chez les enfants ayant été exposés au stress prénatal. En effet, ce dernier est associé à une hausse de l'activité basale de l'axe HPS chez l'enfant, jusqu'à au moins l'âge de 10 ans (Gutteling, de Weerth, & Buitelaar, 2005; Lyons-Ruth, Wolfe, & Lyubchik, 2000; O'Connor et al., 2005) et à une plus forte incidence de symptômes et troubles anxiodépressifs (Huizink et al., 2004; Seckl, 2007; van den Bergh et al., 2006). Par ailleurs, le stress prénatal induit une hausse des cytokines pro-inflammatoires jusqu'à l'âge adulte (Entringer et al., 2008).

Lien avec les convulsions

Les études sur le lien entre le stress prénatal et les convulsions ont principalement été conduites chez les rats. Une première étude a démontré une hausse de la fréquence des convulsions chez des rats dont les mères ont subi des injections durant la grossesse, peu importe la nature du produit injecté, incluant des placebo. Les chercheurs ont émis l'hypothèse que ce soit la manipulation expérimentale, induisant du stress prénatal, qui a influencé la genèse des convulsions chez la progéniture (Beck & Gavin, 1976). D'autres études chez les rats, documentées dans l'**article 1**, ont ensuite démontré un lien entre le stress prénatal et l'épileptogenèse, la fréquence et la sévérité des convulsions. Or, de nombreuses études suggèrent un impact proconvulsif du stress prénatal, seulement dans la mesure où une prédisposition génétique aux convulsions existait déjà (Korgan, Green, Perrot, & Esser, 2014; Moriyama et al., 2013). Enfin, l'ampleur des conséquences du stress prénatal sur les convulsions

dépend, selon les études, du moment de la grossesse et du sexe, les mâles étant plus vulnérables (Sadaghiani & Saboory, 2010).

Les études sur le stress prénatal et les convulsions chez les humains sont rares et contradictoires. En effet, un événement de vie majeur et stressant durant la grossesse, telle que la perte d'un proche, n'est pas associé à une hausse de l'incidence des CF ou de l'épilepsie (Li et al., 2009; Li et al., 2008). Cependant, le stress prénatal en général est associé à une hausse de l'incidence des spasmes infantiles (Shang, Zou, Zhao, Zhang, & Li, 2010). Finalement, des variations normales du stress prénatal chez la mère sont associées à une augmentation du ratio de CF complexes par rapport aux simples, sans influence notée sur l'incidence globale des CF (Gholipour et al., 2017). Alors que la relation prénatale entre les hormones de l'axe HPS et les convulsions fait l'objet de nombreuses études animales, l'influence du système sérotoninergique prénatal n'a pas été étudiée et n'a que très récemment fait l'objet d'hypothèses publiées (Bozzi et al., 2020). Pourtant, des anomalies prénatales du système sérotoninergique, associées à l'exposition au stress, pourraient tout à fait affecter le développement cortical de façon à ce que le cerveau soit plus excitable et, donc, vulnérable aux convulsions (St-Pierre et al., 2016). Bien que des recherches, décrites dans la section précédente, font état de telles altérations, des études sont nécessaires afin de montrer un lien avec les convulsions.

Ainsi, la programmation précoce des convulsions par le stress est moins évidente à travers les études chez les humains, ou dans le cas du système sérotoninergique. Néanmoins, les études animales suggèrent que le stress prénatal ait un impact sur les convulsions, celui-ci ne surpassant pas l'effet d'une prédisposition génétique. En somme, le stress prénatal pourrait donc être lié à la vulnérabilité et/ou la sévérité des convulsions, surtout en raison d'altérations sur le plan de l'axe de réactivité au stress et d'atypies neuroanatomiques. À cet égard, en dépit de l'accent particulier mis sur l'hippocampe, notons que l'exposition au stress prénatal pourrait avoir une influence sur le développement d'autres structures corticales, comme l'amygdale, le corps calleux, la matière grise, ou l'hypothalamus (Charil, Laplante, Vaillancourt, & King, 2010). Il est possible que ces structures soient aussi impliquées dans la relation entre le stress prénatal et les convulsions, bien qu'elles n'aient fait l'objet de très peu, voire aucune étude.

4.3.2 Stress postnatal

Mécanismes

Les effets du stress postnatal ont longtemps été difficiles à départager de ceux du stress prénatal. Néanmoins, un environnement postnatal aversif pourrait avoir un impact négatif sur le développement, qui serait indépendant de celui du stress prénatal. Dans ce contexte, le principal mécanisme d'action qui a été suggéré pour expliquer les conséquences physiologiques associées au stress postnatal serait l'autorégulation de l'enfant (Daskalakis, Bagot, Parker, Vinkers, & de Kloet, 2013). Durant cette période de grande plasticité cérébrale, la régulation de l'enfant serait principalement modulée par ses parents, avant qu'il n'apprenne, à long terme, à se réguler lui-même (Tronick, 1989). Ainsi, lorsqu'un jeune enfant ne reçoit pas les soins parentaux adéquats alors qu'il exprime de la détresse, il est possible que le manque de régulation externe induise une suractivation des axes de stress. À long terme, cette activation pourrait mener à des changements sur le plan de la réactivité et de la régulation des axes de stress, caractérisés par une hyper ou hyporéactivité (Gunnar & Donzella, 2002). De grandes sources de stress chez l'enfant peuvent être la séparation des parents, la négligence, ou même la maltraitance (Gunnar, 2017; Liu et al., 1997; Sanchez, 2006). Par ailleurs, lorsque les parents présentent eux-mêmes des symptômes anxiodépressifs, des études suggèrent qu'ils sont moins à même de reconnaître et répondre aux besoins de leurs enfants, menant à une diminution des capacités parentales et des comportements de soins (Apter-Levi et al., 2016; Paulson, Dauber, & Leiferman, 2006).

Conséquences

Les conséquences du stress postnatal ont d'abord été étudiées chez les animaux, grâce à des paradigmes de séparation ou de diminution des soins maternels. Chez les rats, le stress en bas âge augmente la production des hormones de l'axe HPS (Levine & Wiener, 1988; Liu et al., 1997; Plotsky & Meaney, 1993). Il augmente aussi la densité des sites de liaisons à la corticolibérine (Anisman, Zaharia, Meaney, & Merali, 1998; de Kloet & Oitzl, 2003) et réduit la présence de récepteurs de minéralocorticoïdes et de glucocorticoïdes dans l'hippocampe (Ladd, Huot, Thrivikraman, Nemeroff, & Plotsky, 2004; Levine & Wiener, 1988; Liu et al., 1997; Meaney & Szyf, 2005). Par conséquent, le stress postnatal induit à long terme une hyperréactivité de l'axe HPS et en diminue la boucle inhibitrice (Ladd et al., 2004; Meaney & Szyf, 2005; Ogawa et al., 1994; Stanton, Gutierrez, & Levine, 1988). Les études de rongeurs

rapportent aussi des anomalies sur le plan de la neurogenèse de l'hippocampe, augmentant l'activité glutamatergique dans cette région (Gunn et al., 2013; Sanchez, Ladd, & Plotsky, 2001). Finalement, ces études démontrent des anomalies du système sérotoninergique, notamment sur le plan des récepteurs de sérotonine, qui peuvent induire une hausse ou une baisse des taux de sérotonine extracellulaire, tout dépendant du moment d'exposition (Matsui et al., 2010; Veenema, Blume, Niederle, Buwalda, & Neumann, 2006). Chez les primates non humains, le stress postnatal augmente la production d'hormones corticolibérine et induit jusqu'à l'âge adulte des changements sur le plan du cycle circadien des hormones de stress (Coplan et al., 1996; Sanchez, 2006; Sánchez et al., 2005). De façon générale, les animaux ayant été exposés au stress en bas âge présentent davantage de comportements anxiodépressifs (Kalinichev, Easterling, Plotsky, & Holtzman, 2002; McIntosh, Anisman, & Merali, 1999; Ogawa et al., 1994). En contrepartie, une augmentation de la qualité et de la fréquence des soins parentaux postnataux chez les rats induit une hausse des récepteurs de glucocorticoïdes dans l'hippocampe et réduit à long terme l'expression de la corticolibérine et l'activité de l'axe HPS, suggérant un effet protecteur de la régulation externe postnatale (Avishai-Eliner, Eghbal-Ahmadi, Tabachnik, Brunson, & Baram, 2001; Liu et al., 1997).

Certaines observations issues des études animales sont corroborées par les études chez les humains. En effet, ces études suggèrent aussi que l'exposition au stress postnatal soit associée à une atrophie hippocampique, une diminution des récepteurs de glucocorticoïdes dans l'hippocampe et une augmentation la production d'adrénocorticotropes jusqu'à l'âge adulte (McGowan et al., 2009; Nemeroff, 2004; Rao et al., 2010). De plus, la dépression et le stress maternel postnataux seraient liés à une augmentation de la réactivité de l'axe HPS jusqu'à l'âge adulte (Halligan, Herbert, Goodyer, & Murray, 2007; Lupien, King, Meaney, & McEwen, 2000; Quirin, Pruessner, & Kuhl, 2008). Ainsi, on retrouve dans le contexte de l'exposition au stress postnatal des signes indiquant que le cerveau pourrait être prédisposé aux futurs symptômes anxiodépressifs (Heim & Nemeroff, 1999). Conséquemment, le stress postnatal est associé à une hausse des symptômes et diagnostics anxiodépressifs jusqu'à l'âge adulte (Halligan et al., 2007; Lupien et al., 2000; Nemeroff, 2004; Rice et al., 2010). Finalement, le stress postnatal est associé à des changements épigénétiques du facteur neurotrophique issu du cerveau et une hausse de la production des cytokines pro-inflammatoires, deux facteurs pouvant augmenter

l'hyperexcitabilité corticale (Carpenter et al., 2010; Roth, Lubin, Funk, & Sweatt, 2009). Par ailleurs, les études chez l'humain suggèrent que la qualité des soins parentaux en bas âge pourrait avoir un effet protecteur sur le développement. En effet, on retrouve en moyenne une moins forte activation de l'axe HPS chez les enfants de mères sensibles et attentives (Albers, Riksen-Walraven, Sweep, & de Weerth, 2008). De plus, des études suggèrent que des soins parentaux postnataux de bonne qualité pourraient moduler les effets couramment associés au stress prénatal (Buss et al., 2007). Finalement, de nombreuses recherches suggèrent qu'un attachement sécurisé, soit avec un adulte qui est sensible et qui répond adéquatement aux besoins de l'enfant, pourrait avoir un effet protecteur sur la réactivité au stress jusqu'à l'âge adulte (Gunnar, 2017; Johnson, Mliner, Depasquale, Troy, & Gunnar, 2018).

Lien avec les convulsions

Similairement au stress prénatal, la majorité des études sur l'influence potentielle que le stress postnatal pourrait avoir sur les syndromes convulsifs ont été conduites chez les animaux et n'explorent pas le système sérotoninergique. Ces études suggèrent que le stress en début de vie, chez le rat, mène à une diminution du seuil convulsif, accélérant l'épileptogenèse (Desgent et al., 2012; Koe, Salzberg, Morris, O'Brien, & Jones, 2014; Kumar et al., 2011; Salzberg et al., 2007). Le stress postnatal augmente aussi la fréquence et la sévérité des convulsions chez les rongeurs (Ali et al., 2013; Kumar et al., 2011; Moriyama et al., 2013). De plus, comme dans le cas du stress prénatal, le stress postnatal a surtout un impact sur les convulsions dans le contexte où le rongeur y est déjà prédisposé génétiquement (Gilby et al., 2009). Par ailleurs, la qualité de l'environnement postnatal peut avoir un effet protecteur sur le pronostic convulsif. En effet, chez des rongeurs ayant une prédisposition génétique aux convulsions ou ayant été exposés au stress prénatal, la qualité des soins maternels en bas âge peut diminuer le seuil convulsif et ralentir l'épileptogenèse (Korbey, Heinrichs, & Leussis, 2008; Korgan et al., 2014; Korgan, Vonkeman, Esser, & Perrot, 2015; Leussis & Heinrichs, 2009). Finalement, l'effet du stress postnatal dépend du sexe de la progéniture, les mâles y étant plus sensibles (Desgent et al., 2012; Moriyama et al., 2013).

Très peu d'études ont évalué le lien entre les convulsions et le stress en bas âge chez l'humain. Néanmoins, les enfants avec un syndrome épileptique rapportent davantage d'évènements de vie négatifs avant leur diagnostic par rapport aux enfants neurotypiques (van

Campen et al., 2012). Cette différence est particulièrement importante chez les enfants pour qui le stress est un facteur de risque à leurs convulsions. De plus, une période de guerre est associée à une hausse de nouveaux diagnostics d'épilepsie chez les jeunes enfants (Bosnjak et al., 2002).

En résumé, la programmation précoce représente une catégorie à part dans l'étude du stress, puisqu'elle est associée à une hausse à long terme et, parfois, irréversible de l'excitabilité corticale. Ainsi, si l'on se fie aux données issues d'études animales, de même qu'aux résultats obtenus chez l'humain, il est possible que la programmation précoce par le stress puisse avoir une influence aux convulsions et, qui plus est, aux réactions de stress futures.

4.4 Comportements, habitudes de vie et convulsions

Le stress, l'anxiété et la dépression impliquent, de par leur symptomatologie, la présence de comportements et/ou de changements sur le plan des habitudes et de l'hygiène de vie qui pourraient influencer la propension aux convulsions indépendamment des aspects neuroendocriniens associés à ces pathologies (Sperling et al., 2008). De plus, ces facteurs pourraient contribuer à maintenir l'activité de la réaction biologique de stress, induisant ainsi une boucle qui pourrait affecter négativement le pronostic des convulsions. Notamment, les problèmes de sommeil sont associés à une hausse de la fréquence et de la sévérité des crises, et ce, dans le contexte d'une relation potentiellement bidirectionnelle où le sommeil est affecté de surcroît à son tour (Dehghani et al., 2019; Lang, Taylor, & Kasper, 2018). D'autres facteurs comportementaux sont énumérés dans l'article 1.

4.5 Convulsions et stress, une boucle délétère?

Les convulsions, incluant les CF, sont des événements stressants et une hausse post-ictale immédiate et à court terme des hormones des axes HPS et sympatho-médullo-surrénalien a été étudiée chez les animaux et les humains (Culebras, Miller, Bertram, & Koch, 1987; Zelnik, Kahana, Rafael, & Besner, 1991; Zhang & Liu, 2008). Il s'agit d'événements transitoires somme toute imprévisibles qui peuvent entraîner une perte de contrôle et, selon des études animales, amènent des comportements associés à l'anxiété, tels que l'évitement ou la panique, ce qui a pour effet de maintenir et exacerber la vulnérabilité au stress (Medel-Matus, Shin, Sankar, & Mazarati, 2017; Schmid-Schönbein, 1998; Scott et al., 2018). Sur le plan neuroanatomique, les modèles animaux démontrent que les convulsions diminuent l'inhibition corticale et la

régularisation de l'axe HPS, augmentant ainsi la vulnérabilité au stress (Wulsin et al., 2018; Zobel et al., 2004).

Ainsi, la relation convulsion-stress pourrait être bidirectionnelle, prenant la forme d'une boucle délétère (Joëls, 2009). En effet, le stress et les convulsions sont tous deux associés à des altérations sur le plan de la boucle rétroactive de l'axe HPS, le système sérotoninergique, l'excitabilité corticale et les symptômes anxiodépressifs (Mazarati et al., 2009; Medel-Matus et al., 2017; O'Toole, Hooper, Wakefield, & Maguire, 2014; Wulsin et al., 2018; Zobel et al., 2004). Finalement, des études suggèrent que l'effet du stress et des convulsions sur l'excitabilité corticale ne soit pertinent que lorsque les deux événements sont combinés (Lai et al., 2006; Umeoka et al., 2019).

4.6 Pathophysiologie commune potentielle

En raison de la forte comorbidité entre les syndromes convulsifs et les symptômes anxiodépressifs, une pathophysiologie commune aux deux symptomatologies est depuis plusieurs années une hypothèse populaire (Jobe, 2003). Dans ce contexte, des anomalies innées ou acquises sur le plan de facteurs associés à l'excitabilité corticale pourraient être impliquées à la fois en épilepsie et dans le contexte de problèmes de santé mentale. Par exemple, le stress et les convulsions sont tous deux associés à une surproduction de cytokines pro-inflammatoires, qui sont produites lors de l'inflammation et régulent les réactions inflammatoires (Hu et al., 2014; Leonard, 2005; Saghazadeh, Gharedaghi, et al., 2014; Yuen, Keezer, & Sander, 2018). Les cytokines pro-inflammatoires tendent à hausser l'excitabilité corticale, notamment par le biais d'une hausse de la transmission glutamatergique et une baisse de la transmission GABAergique (Galic, Riazi, & Pittman, 2012). Leur surproduction est neurodégénérative et il a été supposé qu'elle pourrait prédisposer le cerveau à être plus vulnérable aux convulsions (Griffin, 2006; Yuen et al., 2018). En second lieu, le stress oxydant, soit un déséquilibre sur le plan de radicaux libres, pourrait induire des dommages neuroanatomiques irréversibles et une mort neuronale, notamment dans l'hippocampe (Betteridge, 2000). Or, un nombre grandissant d'études chez des enfants avec des CF ou un syndrome épileptique suggèrent la présence d'atypies sur le plan du stress oxydant (Elmas, Erel, Ersavaş, & Yürümez, 2017; Geronzi, Lotti, & Grosso, 2018). De plus, le stress oxydant est aussi associé à une hausse des symptômes anxiodépressifs (Bouayed, Rammal, & Soulimani, 2009; Hovatta, Juhila, & Donner, 2010).

D'ailleurs, certains chercheurs ont suggéré que le stress oxydant explique la présence de comorbidités anxiodépressives chez les personnes avec une épilepsie du lobe temporal (de Araújo Filho et al., 2018).

4.7 Prédilection génétique commune

De nombreuses études révèlent une forte incidence de convulsions et de troubles anxiodépressifs au sein de mêmes familles. Ces études suggèrent que la pathophysiologie commune et prémorbide aux deux symptomatologies soit génétique (Hesdorffer, Caplan, & Berg, 2012; Jobe, 2003). De fait, des modèles de manipulation génétiques chez les rongeurs soit par l'inactivation génétique (Qi et al., 2018) ou la reproduction sélective (Sarkisova et al., 2017) suggèrent que certains gènes sont associés à la comorbidité de convulsions et de comportements anxiodépressifs. Dans ce contexte, toute prédisposition à l'hyperexcitabilité corticale pourrait théoriquement expliquer à la fois la vulnérabilité aux convulsions et aux symptômes de stress, d'anxiété et de dépression (Bolden, Griffis, Nenert, Allendorfer, & Szaflarski, 2019). Par exemple, une mutation spécifique à un déficit d'inhibition chez le rat, soit une inactivation de la transmission GABAergique, est associée à la fois aux convulsions et au stress (Qi et al., 2018). Des polymorphismes associés à une hausse de l'activité pro-inflammatoire ont aussi été répertoriés tant dans le contexte des convulsions, dont les CF spécifiquement, que du stress (de Vries et al., 2016; Shahrokhi et al., 2015; Soltani et al., 2016). Finalement, la circulation extracellulaire de sérotonine pourrait agir comme protecteur à la fois dans les troubles anxiodépressifs et les syndromes convulsifs. Or, une prédisposition génétique invalidant le système sérotoninergique pourrait, selon plusieurs chercheurs, expliquer ces deux types de pathologies, ainsi que leur coexistence (Jobe, 2004; Jobe & Browning, 2005). D'ailleurs, des rats génétiquement prédisposés à l'épilepsie présentent de façon innée une diminution de la sérotonine extracellulaire comparée à des contrôles (Statnick, Dailey, Jobe, & Browning, 1996).

En résumé, divers mécanismes ont été décrits pour expliquer la relation entre les convulsions et le stress. Cette liste n'est en aucun point exhaustive, puisqu'il est entièrement possible que d'autres mécanismes connus et inconnus puissent être impliqués dans cette relation. Notamment, en dépit de l'accent qui a été mis sur l'hippocampe dans la littérature et dans cette thèse (Joëls, 2009; McKee & Privitera, 2017), d'autres régions corticales, de même que les facteurs qui les influencent, pourraient avoir une influence à la fois sur le stress et les

convulsions. Qui plus est, d'autres hormones et neurotransmetteurs que ceux précédemment mentionnés pourraient jouer un rôle dans la relation. En somme, il est vraisemblable de penser que la vaste majorité des mécanismes coexistent et interagissent. Toutefois, plusieurs des mécanismes que nous avons proposés n'ont que rarement été étudiés. Notamment, la relation entre le stress et les convulsions n'a que peu été étudiée avant la période scolaire chez l'humain. Qui plus est, cette relation chez l'humain est généralement étudiée en contexte d'épilepsie, qui influence la santé affective et la qualité de vie par le biais d'autres facteurs que le stress, par exemple en raison des comorbidités neuropsychologiques, des interventions pharmacologiques, ou du stigma associé à la maladie (Jacoby, Snape, & Baker, 2009).

Ainsi, l'étude de cette relation en contexte de CF, un syndrome convulsif bénin et commun en très bas âge, peut d'une part contribuer à notre compréhension des mécanismes impliqués dans cette relation, particulièrement en ce concerne la programmation précoce, par le biais d'une large population présentant peu de facteurs confondants. D'autre part, cette étude permet de spécifier des facteurs de risque associé à l'incidence et le pronostic des CF.

5. Le stress pourrait-il influencer le pronostic des convulsions?

De nombreux chercheurs supposent que le stress pourrait avoir une influence sur le pronostic neuroanatomique et cognitif des convulsions. Cette hypothèse est surtout appuyée par quelques études animales, démontrant qu'une plus forte activité des axes sympatho-médullo-surrénalien et HPS en période ictale et post-ictale prédit la récurrence des convulsions, leur sévérité, la présence de particularités neurologiques et le risque de mortalité associé aux convulsions (Calabrese et al., 1993; Desgent et al., 2012; Moseley, Bateman, Millichap, Wirrell, & Panayiotopoulos, 2013). Chez l'humain, des taux élevés de glucocorticoïdes basaux sont associés à une hausse de l'activité épileptiforme interictale, qui est un marqueur de sévérité des syndromes convulsifs (van Campen et al., 2016).

Différentes explications existent quant à l'interaction entre le stress et le pronostic des convulsions, et sont plus largement discutées dans l'**article 1**. Brièvement, nous soulevons l'hypothèse que le stress pourrait augmenter la fréquence et la sévérité des convulsions, qui ont un impact négatif connu sur le pronostic (Elger, Helmstaedter, & Kurthen, 2004). De plus, le stress peut entraîner des changements sur le plan des comportements et habitudes de vie (p. ex.

problèmes de sommeil, manque d'adhérence à la médication), qui peuvent influencer les capacités cognitives. Finalement, le stress aigu et chronique sont associés à diverses conséquences neuroanatomiques et cognitives, qui pourraient s'ajouter à celles associées aux convulsions. Par ailleurs, le système sérotoninergique n'est pas mentionné dans l'**article 1**, néanmoins il est impliqué dans certaines fonctions cognitives, notamment la mémoire et l'apprentissage (Buhot, 1997; Schmitt, Wingen, Ramaekers, Evers, & Riedel, 2006). Ainsi, des atypies sur le plan du système sérotoninergique pourraient aussi contribuer à la présence de lacunes cognitives en épilepsie (Theodore et al., 2012). Il est aussi possible que les mécanismes communs aux convulsions et au stress, comme le stress oxydant (Elhady, Youness, Mostafa, Abdel Aziz, & Hussein, 2018), puissent influencer le pronostic.

Dans le contexte spécifique des CF, plusieurs des particularités neurologiques et cognitives observées dans l'évaluation du pronostic pourraient en fait être prémorbides (Fernandez et al., 1998; Martinos et al., 2013; Scott et al., 2006; Vestergaard et al., 2007). Or, puisque la programmation précoce par le stress est associée à son lot de particularités anatomiques et cognitives (Lupien et al., 2009), nous supposons qu'elle pourrait potentiellement expliquer ces atypies prémorbides. Plus spécifiquement, des études chez les humaines suggèrent que l'exposition au stress prénatal et postnatal est associée à une moins bonne performance sur le plan de l'atteinte des jalons développementaux et les capacités cognitives et langagières jusqu'en âge scolaire (Bergman, Sarkar, O'Connor, Modi, & Glover, 2007; Grace, Evindar, & Stewart, 2003; Huizink, 2000; King & Laplante, 2005; Laplante et al., 2004; Laplante, Brunet, Schmitz, Ciampi, & King, 2008; LeWinn et al., 2009; Stott & Latchford, 1976). Par ailleurs, de potentielles altérations neuroanatomiques prémorbides associées aux effets du stress pourraient être exacerbées par les convulsions. D'ailleurs, chez les rats, des études démontrent que le stress précoce exacerbe les difficultés cognitives et les anomalies neuroanatomiques conséquentes aux convulsions (Huang et al., 2002; Koe et al., 2014; Kumar et al., 2011; Qulu, Daniels, & Mabandla, 2015; van Campen et al., 2018).

Ainsi, les études suggèrent de façon constante que le stress pourrait influencer le développement neuroanatomique et cognitif. De plus, les modèles animaux démontrent qu'il pourrait influencer le pronostic cognitif et neurologique spécifique aux convulsions. Dans ce

contexte, nous sommes intéressés à découvrir si le stress peut spécifiquement être associé au pronostic des CF.

6. Position du problème

En résumé, nous sommes aux prises avec deux grands domaines d'études présentant des fossés à divers égards. D'une part, en dépit de nombreuses études animales suggérant un lien entre le stress, dès la conception, et les syndromes convulsifs, très peu d'études chez les humains ont été en mesure de prouver cette relation. Par ailleurs, bien qu'une excitabilité corticale et une baisse du seuil convulsif semblent être responsables des CF, les mécanismes sous-tendant les facteurs de risque à l'incidence et au pronostic des CF demeurent somme toute méconnus. En ce sens, l'étude de la relation entre le stress et les CF pourraient mener à une meilleure compréhension de la relation entre le stress précoce et les convulsions, ainsi que des mécanismes sous-jacents aux CF. Ainsi, l'**objectif principal** de cette thèse était d'évaluer le lien entre le stress en début de vie, dès la conception, et les convulsions chez l'humain grâce à l'étude des CF. Cet objectif a été exploré par l'entremise de **cinq objectifs secondaires**, lesquels sont présentés à travers cinq articles.

1) Vérifier les connaissances disponibles dans la littérature scientifique concernant les interactions possibles entre le stress, l'apparition de convulsions et le pronostic cognitif;

Nous avons révisé les connaissances sur les lacunes cognitives associées à certains syndromes convulsifs, puis offert des hypothèses sur la relation stress-convulsions et son impact sur le pronostic cognitif. L'article a été publié dans la *Revue Québécoise de Psychologie* (2016).

2) Évaluer la relation entre le stress pré- et postnatal psychologique et les CF;

Nous avons étudié une cohorte du 1^{er} trimestre de grossesse à 24 mois postpartum ($N = 2366$), notre hypothèse étant que les symptômes émotionnels associés au stress pré et postnatal auto-rapportée par la mère est en relation avec le seuil convulsif. Dans ce contexte, le seuil convulsif est caractérisé par un plus jeune âge lors du premier épisode, une caractéristique qui

est aussi associée au potentiel de sévérité et de récurrence des CF. L'article a été publié dans le journal *Epilepsy Research* (2017).

3) Étudier les marqueurs biologiques pouvant expliquer le lien entre le stress prénatal et les CF;

Alors que le précédent objectif secondaire permet de mettre en lumière une relation entre le stress prénatal, le stress postnatal et les CF, ce troisième sous-objectif permet une étude plus causale de cette relation. Grâce à la cohorte longitudinale précédemment étudiée, nous avons eu accès à des échantillons placentaires nous permettant d'étudier les marqueurs génétiques de trois systèmes associés à l'exposition au stress prénatal (c.-à-d. HPS, sérotoninergique, croissance fœtale). Notre hypothèse était que les enfants avec antécédents de CF présentent des différences sur le plan de ces marqueurs comparés à des contrôles sains, et que l'expression de ces marqueurs génétiques placentaires est associée au seuil convulsif, encore une fois caractérisé par un jeune âge lors de la première convulsion. L'article est en format soumissible destiné à la revue *Epilepsia*.

4) Évaluer la réponse biologique de stress chez des enfants avec antécédents de CF;

Dans le contexte de ce sous-objectif, la réponse de l'axe HPS à un événement stressant a été ciblée et évaluée grâce au cortisol salivaire en réponse à un « stressueur » expérimental. Notre hypothèse était que l'axe HPS diffère chez les enfants contrôles sains, ceux avec antécédents de CF simples, et ceux avec des antécédents de CF complexes. Cet article a été publié dans *Epilepsy & Behavior* (2019). Nous avons aussi exploré la relation entre la réponse biologique de stress et les habiletés développementales chez ces enfants. Ces résultats étant inconcluants, ils ne sont présentés qu'à titre d'analyse préliminaire dans l'article et ne sont pas élaborés.

5) Investiguer l'interaction entre le type de CF et la réactivité au stress sur la réponse électrophysiologique;

L'étude de cet objectif secondaire a porté sur le profil électrophysiologique d'enfants, en visant des caractéristiques et bandes de fréquences associées au développement subséquent de diverses capacités cognitives. Notre hypothèse était que la réactivité au stress chez les enfants avec CF puisse moduler les réponses électrophysiologiques en soit, et qu'elle interagisse avec

les divers types de CF complexes. Cette hypothèse a fait l'objet d'un article publié dans *Epilepsy Research* (2019). Or, cet article cible surtout les différences de profils électrophysiologiques selon le type de CF, les résultats en lien avec le stress n'ayant pas mené à des conclusions significatives, faisant ainsi écho à l'absence d'effet d'interaction brièvement mis en lumière dans l'article précédent. Ainsi, en raison des limites inhérentes à la publication scientifique dans les journaux révisés par les pairs, ces résultats n'ont pas été inclus dans l'article publié. Néanmoins, par souci de transparence, ils ont été présentés à l'occasion d'un congrès international. Ces résultats sont aussi détaillés dans l'addenda apparaissant aux prochains chapitres de cette thèse doctorale, immédiatement après le cinquième article.

Chapitre II : Vérification des connaissances

Développement cognitif des enfants épileptiques : contribution du stress

(Article 1)

Thébaault-Dagher, F.^{1,2,3}, Carmant, L.^{3,4}, Gravel, J.³, Lupien, S.^{4,5}, Herba, C.^{3,4,6}, & Lippé, S.^{1,2,3}

¹ Département de psychologie, Université de Montréal, ² Centre de recherche en neuropsychologie et cognition, Université de Montréal, ³ Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, ⁴ Département de psychiatrie, Université de Montréal, ⁵ Centre d'étude sur le stress humain, Institut universitaire en santé mentale de Montréal, ⁶ Département de psychologie, Université du Québec à Montréal

Publié dans la *Revue québécoise de psychologie* (2016), 37(2), 21-42

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, nous décrivons les atteintes neuropsychologiques inhérentes aux syndromes convulsifs. Nous expliquons aussi la réaction biologique du stress et faisons état de 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

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, 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 et al., 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 et la relation entre le stress et les syndromes convulsifs, notamment en décrivant la réaction biologique du stress. 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 et al., 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, & Grünewald, 2006; Grünewald, 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 et al., 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 (Ekinici, 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 et al., 2005). De telles études n'ont pas encore été répliquées chez les enfants.

Cet impact auto-rapporté 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 antécédentes 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 et al., 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 consécutive aux convulsions. Finalement, chez les babouins, l'injection de GCs est associée à une augmentation de la durée des épisodes convulsifs (Ehlers & Killam, 1979).

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 et al., 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 stresser. 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 et al., 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 et al., 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, & RoshanMilani, 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 et al., 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 et al., 2006; Schwabe, Bohringer, Chatterjee, & Schachinger, 2008; Smeets, Otgaar, Candel, & Wolf, 2008; Zoladz et al., 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., Mercerón-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, flashback and traumatic memories, and the Yerkes-Dodson law. *Neural Plasticity*, 2007, 1-33. doi:10.1155
- 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 metaanalytic 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.
- Ekinci, 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.
- 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.
- 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., Rittey, 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 El 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.
- 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.
- 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.
- 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: upregulatory 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.

- 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.
- Oostrom, 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.
- 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 Luijtelaar, 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.
- 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). Prelearning stress differentially affects long-term memory for emotional words, depending on temporal proximity to the learning experience. *Physiology & Behavior*, 103(5), 467-476.

Chapitre III : Stress pré- et postnatal psychologique et CF

Age at first Febrile Seizure correlates with perinatal maternal emotional symptoms (Article 2)

Thébaault-Dagher, F.^{1,2,3}, Herba, C.M.^{3,4,5}, Séguin, J.R.^{3,4}, Muckle, G.^{6,7}, Lupien, S.J.^{4,8}, Carmant, L.^{3,4}, Simard, M.-N.^{3,9}, Shapiro, G.D.¹⁰, Fraser, W.D.¹¹, Lippé, S.^{1,2,3}

¹ Department of Psychology, Université de Montréal, ² Centre de recherche en neuropsychologie et cognition, Université de Montréal, ³ CHU Sainte-Justine Research Center, Université de Montréal, ⁴ Psychiatry Department, Université de Montréal, ⁵ Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, ⁶ School of Psychology, Université Laval, ⁷ CHU de Québec, Université Laval Research Center, ⁸ Center for Studies on Human Stress, Institut universitaire en santé mentale de Montréal, ⁹ School of rehabilitation, Faculty of Medicine, Université de Montréal, ¹⁰ Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, Faculty of Medicine, McGill University, ¹¹ Centre de recherche du CHU de Sherbrooke, Université de Sherbrooke

Publié dans *Epilepsy Research* (2017), 135, 95-101, DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.06.001

Highlights

- Animal studies suggest that exposure to perinatal stress influences seizures
- Younger age at first Febrile Seizures (FS) onset could indicate a lower seizure threshold
- Perinatal maternal emotional symptoms are linked with infants' age at first FS
- Perinatal maternal emotional symptoms can predict the variance of age at FS
- Perinatal maternal emotional symptoms cannot predict FS incidence in infants

Summary and key words

Objective: Prenatal exposure to stress and fever are factors lowering seizure threshold in animal models. The fever effect on seizure threshold is well documented in human infants. However the associations between maternal perinatal stress and infants' susceptibility to seizures is unknown. This is the first study in humans to investigate longitudinally, whether in humans, the effect of maternal perinatal emotional symptoms such as stress, anxiety and depression that may trigger a biological stress response on age at first seizure occurrence.

Method: The study sample is a subgroup drawn from a longitudinal follow up cohort (3D cohort study: Design, Develop, Discover, $N=2366$ mother-infant dyads). Twenty-nine otherwise healthy infants who had a febrile seizure (FS) episode before the last follow-up visit (around 24 months of age) were studied. Mothers completed questionnaires regarding their emotional health at each pregnancy trimester and at three months postpartum. The link between maternal emotional symptoms and infant age at first FS was assessed through correlations and multiple regressions.

Results: We found that maternal anxiety symptoms during the second trimester of pregnancy are linked to the age at first FS ($r(23)=-.459$, $p=.021$) and explain 21.1% of its variance. Postnatal maternal depression symptoms at 3 months postpartum were also associated with the age at first FS ($r(23)=-.587$, $p=.002$) and explained an additional 17.6% of variance. Together, the variables explained 38.7% of the variance in age at first FS. Maternal perceived stress symptoms at 3 months postpartum were also linked to the age at first FS ($r(23)=-.418$, $p=.038$). However, stress did not significantly contribute to the variance of age at first FS.

Significance: Our results suggest a link between increased perinatal maternal emotional symptoms and the age at first FS. An earlier age at first FS may be the manifestation of a lower seizure threshold. Early first seizure occurrence is a risk factor for compromised neurological and

cognitive development. Further studies should address the mechanisms by which perinatal maternal emotional symptoms may have an impact on seizure threshold in humans.

Keywords: convulsion; febrile convulsions; perinatal; antenatal; stress; epilepsy

1. Introduction

FS are the most common form of seizures in children (2% to 5%), with a peak prevalence during the second year of life (American Academy of Pediatrics, 2011; Verity, Butler, & Golding, 1985). They occur in febrile infants with no history of spontaneous seizure or neurological insults (American Academy of Pediatrics, 2011). Studies suggest that fever leads to enhanced neuronal excitability and lowers the seizure threshold (Heida, Moshé, & Pittman, 2009). The exact pathophysiology of FS is unclear and probably multifactorial. General outcome following FS is generally favorable, however it is a sign of seizure susceptibility in infants who are otherwise healthy. While longer FS duration (i.e. over 15 minutes) is the principal risk factor for negative consequences following FS (American Academy of Pediatrics, 2011; Hesdorffer et al., 2011), earlier FS occurrence is also a factor influencing prognosis. It predicts seizure recurrence and future complex features (e.g. longer FS duration) which have an impact on both cognitive and neurological prognosis (Annegers, Hauser, Shirts, & Kurland, 1987; Elger, Helmstaedter, & Kurthen, 2004; Hesdorffer et al., 2011; Roy et al., 2011). As age at first seizure occurrence is an important characteristic in patient seizure history, knowledge regarding factors underlying the age at first FS could lead to a better understanding of factors affecting seizures' genesis and frequency. Furthermore, it could positively influence the prognosis following FS.

Current hypotheses drawn from animal studies posit that perinatal stress can facilitate seizures by enhancing neuronal excitability and lowering seizure threshold (Edwards, Dortok, Tam, Won, & Burnham, 2002; Koe, Salzberg, Morris, O'Brien, & Jones, 2014; van Campen et al., 2016; van Campen, Jansen, de Graan, Braun, & Joels, 2014). Biological stress, especially during sensitive developmental periods, can have long-lasting effects on brain excitability by inducing anatomical alterations as well as changes in both neurotransmitter and hormone levels (Baram & Hatalski, 1998; Dube et al., 2015; Hollrigel, Chen, Baram, & Soltesz, 1998; MacKenzie & Maguire, 2015). Consequently, exposure to biological stress during the prenatal and postnatal periods increases seizure vulnerability and severity and can lead to a younger age at first seizure (Edwards et al., 2002; Koe et al., 2014; van Campen et al., 2014). Interestingly, animal studies

show that in rats with a genetic predisposition to epilepsy reducing early life environmental stress can delay but cannot prevent seizure onset (Leussis & Heinrichs, 2009).

Although stress related symptoms, especially anxiety, are well known seizure precipitant in humans (Privitera et al., 2014), human studies addressing the link between perinatal stress and seizures are sparse. Prenatal stress does not seem to impact FS incidence (Li et al., 2009), but familial emotional stress increases FS incidence in toddlers (Aydemir & Bedir, 2010). The link between perinatal stress and the age at first FS has never been examined. Nevertheless, human studies show that perinatal exposure to biological stress leads to a variety of consequences (Glover, 2015; King, Dancause, Turcotte-Tremblay, Veru, & Laplante, 2012). Prenatally, it influences infant neurodevelopment through biological mechanisms (Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009) and can lead to a variety of consequences depending on timing of exposure (King et al., 2012). Postnatally, maternal symptoms of stress and depression further impact the infant's stress response through inadequate coping mechanisms (Apter-Levi et al., 2016). Furthermore, perinatal exposure to stress related symptoms creates lasting changes in stress responsiveness itself, meaning that subsequent stress reactions are different compared to those of control subjects (Joëls, Sarabdjitsingh, & Karst, 2012).

Drawing from previous studies, we posit that perinatal exposure to maternal symptoms triggering a biological stress response are linked to an altered physiological stress response in infants, such as perinatal maternal symptoms of stress, anxiety, or depression (Apter-Levi et al., 2016; Bhagwagar, Hafizi, & Cowen, 2005; Lupien et al., 2009; O'Connor, Bergman, Sarkar, & Glover, 2013). Thus, exposure to maternal symptoms of stress, anxiety or depression may have an impact on infant seizure occurrence as shown by changes in the age at first seizure. Using a subgroup from a longitudinal study, we focussed on FS because they are the most common seizures in children with first occurrence and peak prevalence early in life (Verity et al., 1985). Thus, focusing on FS facilitates the acquisition of longitudinal data and may provide a larger sample. To our knowledge, this is the first prospective study focusing on the relationship between perinatal stress and age at first FS in humans. We hypothesized that exposure to higher levels of perinatal maternal symptoms would be associated with a younger age at first FS.

2. Material and methods

2.1 3D cohort study participants

This research project is a substudy of the large-scale longitudinal 3D (Design, Develop, Discover) cohort study of the Integrated Research Network in Perinatology of Quebec and Eastern Ontario (IRNPQEO), from which two subgroups of participants were drawn. The 3D cohort study aims at creating a bank of data and samples targeting child development and parental health. Since this project targeted issues such as adverse exposure during pregnancy, the exclusion criteria were maternal current intravenous drug use, severe illnesses or life-threatening conditions (e.g. cancer, epilepsy) and multiple births.

2.2 Procedures

Participants were recruited from nine urban clinical centers in three metropolitan areas in the province of Quebec (Canada), accounting for more than half of the population of Quebec. Of the 9864 women approached, 6348 met eligibility criteria and 2456 agreed to participate. Forty-seven women were determined to be ineligible and 43 withdrew from the study. Thus, 2366 pregnant women, between 18 and 45 years of age, participated in the study (Figure 1)(Fraser et al., 2016). The most common reasons for ineligibility included women that were not in the right GA window to take part in the study (six to 14 gestational weeks) when approached (25%), not planning to deliver in one of the participating facilities (23%) or participation in another study or biobank (22%). Severe illnesses and intravenous drug use accounted for less than 1% of ineligible participants. The most common reason for withdrawal was a lack of interest or time in pursuing the study (Fraser et al., 2016). Demographic characteristics concerning women who declined to participate or withdrew from the study were not documented.

Women gave informed consent at the beginning of the 3D study and were free to withdraw at any time. They were not informed of the objectives and analyses covered in the current paper as they fell into the main objective of the 3D study (i.e. evaluate if factors present during pregnancy are crucial for the future health of the child and their development) which they consented to. They were recruited during the first trimester of pregnancy (six to 14 gestational weeks) and seen during the second (20 to 24 gestational weeks) and third trimester (32 to 35 gestational weeks), at birth and at around three, 12 and 24 months postpartum. The study was approved by the CHU Sainte-Justine Research Ethics Board of the University of Montreal and by the ethics board of each participating study center.

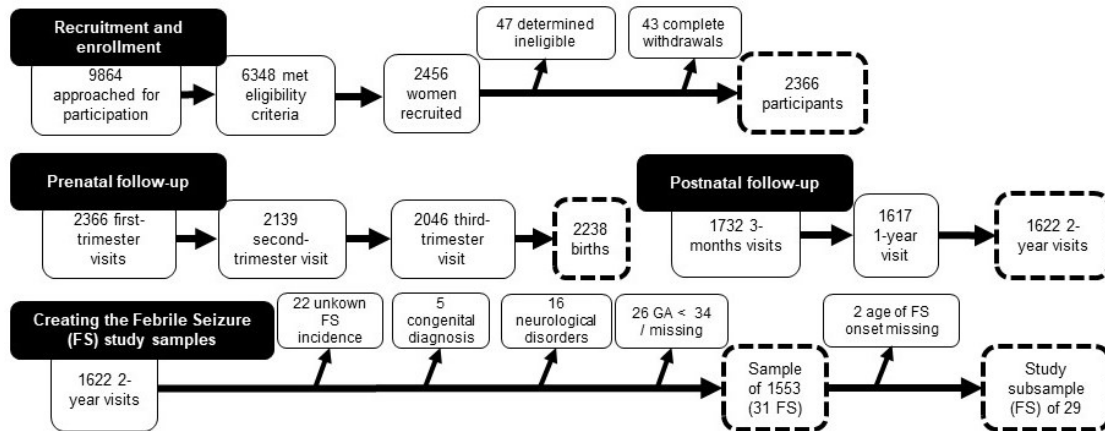


Figure 1. Patient flow diagram.

Description: Patient flow diagram for the 3D cohort study recruitment and follow-up visits, and for the creation of the subsamples for the current study. The figure was adapted from Fraser et al. (2016). Note. GA = Gestational Age; FS = Febrile Seizures.

2.3 Measures

As part of the 3D study, mothers completed an inventory of questionnaires. Furthermore, the infant’s neurodevelopment was assessed postnatally. The measures used in the current study were drawn from the questionnaires completed prenatally and postnatally regarding sociodemographic information, medical history (i.e. infant, mother and her family, paternal history was unknown), and self-reported emotional symptoms. Information regarding FS were drawn from the medical history questionnaire completed at the last follow-up visit (around 24 months postpartum). Infant cognitive and motor abilities were also assessed at the last follow-up visit using the *Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition* (Bayley & Reuner, 2006).

Three types of maternal self-reported emotional symptoms were assessed. Anxiety symptoms specific to the pregnancy were assessed at each trimester using a four-item scale (*Pregnancy Anxiety Measure*; Dunkel-Schetter, 1998) evaluating the extent to which women are worried about their ongoing pregnancy (e.g. Panicking about being pregnant). Depressive symptoms were assessed using the 10-item version of the *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (Radloff, 1977) for the first trimester and postnatally. The 4-item version was used for the second and third trimester. This scale measures symptoms of depression (e.g. sadness,

fatigue) and the items were scored on a 4-point Likert scale. Finally, perceived stress was assessed prenatally and postnatally using the 4-item short form of the *Perceived Stress Scale* (Cohen, Kamarck, & Mermelstein, 1983), which measures the degree to which the mother appraises her current life situation as stressful (e.g. Feeling like they are unable to control the important things in their life). The items were scored on a Likert-type scale from 0 to 4. For the three scales used to assess maternal self-reported emotional symptoms, Cronbach's α coefficients for the 3D cohort study ranged from .75 to .83 (Shapiro, 2015). Prenatally, each trimester was measured separately to assess the impact of the timing of exposure. Postnatally, only symptoms at the first post-natal visit were included in the analyses as maternal wellbeing during the first year of life is more strongly linked to the infants' general outcome (Apter-Levi et al., 2016).

2.4 Subsamples within the 3D cohort

A first subsample was selected from the 3D cohort study (Figure 1) to conduct our analyses. Women who did not complete the medical history questionnaire for the last follow-up visit were excluded as FS incidence was unknown ($n = 766$). Mother-infant dyads in which the infant had a diagnosis of congenital abnormalities with neurological consequences (i.e. Chromosome xp22 deletion syndrome, Robertsonian Translocation 13-21, cerebral palsy; $n = 5$) or a history of neurological insults besides FS (i.e. afebrile seizures, meningitis, traumatic brain injury; $n = 16$) were also excluded. Finally, extremely preterm, very preterm and moderate preterm infants (GA at birth before 34 weeks) or if GA at birth was a missing data were excluded ($n = 26$) since GA at birth of less than 34 weeks has been linked to higher seizure incidence (Petrini et al., 2009; Tu, Wang, Wang, Yeh, & Huang, 2016). Furthermore, a younger GA at birth may reflect difficulties during pregnancy and lead to more health-related problems. Late-preterm births (GA between 34 and 37 weeks) were included in the subsample. This resulted in a cohort subsample composed of 1553 mother-infant dyads from which our study participants could be drawn. In this cohort subsample, 31 infants had at least one FS episode before the end of the follow-up. Two infants were excluded from the FS subsample due to missing age at first FS, resulting in a final FS subsample size of 29 for analyses.

2.5 Statistical analyses

All analyses were carried out using IBM SPSS for Windows, Version 22.0. Questionnaire scores were computed into continuous variables for each type of symptom evaluated at each data collection. In the 3D study, the amount of missing data varied between measurement times, ranging

from 23% (first trimester) to 34% (third trimester). The amount of missing data was lower in the cohort subsample, ranging from 13% (three months post-partum) to 20% (third trimester). In the FS subsample, the quantity of missing data varied between two (first trimester) and eight (third trimester) participants. There was a tendency for responses to cluster in the low range of maternal symptoms in the whole cohort and in both our subsamples. A logarithmic transformation was applied on one non-normally distributed variable in the FS subsample (i.e. Pregnancy specific anxiety during the second trimester; Field, 2013). Few outliers (<1%) were detected in the cohort subsample and possible bias caused by outliers was reduced by replacing them with more plausible values (i.e. winsorizing; Ghosh and Vogt, 2012). No outliers were then detected in the FS subsample.

Descriptive analyses were performed to describe the cohort subsample ($n = 1553$) and the FS subsample ($n = 29$). Pearson bivariate correlations were conducted on the FS subsample to examine whether maternal self-reported emotional symptoms at each pregnancy trimester and at three months postpartum were linked to the age at first FS. Pearson bivariate correlations were also conducted between maternal self-reported emotional symptoms, age and infants' cognitive abilities at 24 months to verify if there was a link between age at first FS, maternal self-reported emotional symptoms and cognitive abilities in the FS subsample. Then, a hierarchical multiple regression was conducted in order to assess the unique contribution of types of symptoms and time point on the variance of age at first FS. Age at first FS was used as the dependent variable, while maternal self-reported emotional symptoms significantly correlating with age at first FS were entered in the regression model as independent variables. Variables known to influence maternal wellbeing (i.e. GA at birth, SES, job security, marital status) were not included in the regression model as previous analyses showed no association or impact on age at first FS. Assumptions necessary to perform parametric tests were verified and satisfied for the FS subsample.

Although one previous human study did not support an impact of prenatal stress on FS incidence, a binary logistic regression was conducted on the cohort subsample as a supplementary analysis to examine whether our measures of maternal self-reported emotional symptoms were associated with an infant having a FS episode or not. FS incidence (i.e. FS episode before the end of the study) was used as the outcome variable, and all the maternal self-reported emotional symptoms were entered as independent variables in chronological order. Assumptions necessary to perform a binary logistic regression were verified and satisfied for the cohort subsample.

3. Results

3.1 Descriptive statistics

Table 1. Means, standard deviations (SD) and ranges of infants and mothers' characteristics and self-reported symptoms for both subsamples.

	Cohort subsample (<i>n</i> = 1553)					Febrile seizure subsample (<i>n</i> = 29)				
	<i>n</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>n</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
1 st trimester										
Anx	1311	2.15	1.92	0.00	8.54	27	2.31	2.34	0.00	8.54
Stress	1313	2.34	1.52	0.00	7.47	27	2.19	1.36	0.00	6.33
Dep	1306	2.40	1.52	0.00	7.47	27	1.45	1.80	0.00	7.50
2 nd trimester										
Anx	1311	1.89	1.79	0.00	7.89	25	1.45	1.80	0.00	7.50
Stress	1312	2.13	1.73	0.00	7.89	24	1.56	1.08	0.00	3.75
Dep	1307	1.16	1.53	0.00	6.51	24	0.69	1.00	0.00	2.50
3 rd trimester										
Anx	1248	2.00	1.73	0.00	7.81	21	1.89	1.89	0.00	6.67
Stress	1249	2.03	1.64	0.00	7.43	21	1.70	1.41	0.00	5.00
Dep	1249	1.00	1.41	0.00	6.00	21	0.48	0.82	0.00	2.50
3 months postpartum										
Stress	1356	2.03	1.64	0.00	7.46	25	1.70	1.31	0.00	3.75
Dep	1356	1.97	1.41	0.00	6.68	25	1.73	1.40	0.00	6.00

Note. Anx = Maternal anxiety symptoms. Stress = Maternal stress symptoms. Dep = Maternal depressive symptoms. The theoretical maximum for the emotional symptoms scales is 10.

Table 1 present the means, standard deviations and ranges of each continuous variable used to describe the cohort subsample and the FS subsample respectively. In the cohort subsample, 50% of the infants were males, while 65% of the infants in the FS subsample were males. The mean GA at birth was 39.05 weeks (*SD* = 1.39) for the cohort subsample, and 38.93 weeks (*SD*=1.56 weeks) for the FS subsample. Infants born late-preterm were included in both subsamples as late-preterm birth does not influence seizure incidence (Petrini et al., 2009; Tu et al., 2016). They represented 12% of the cohort subsample, while there were only two late-preterm infants in the FS subsample. The mean age at the first postnatal follow-up visit, the three months postpartum visit, was 2.88 months (*SD* = 1.04) for the cohort subsample and 3.16 months (*SD* = 1.29) for the FS subsample. The mean age for the last follow-up visit, the 24 months postpartum visit, was 25.89 months (*SD* = 2.34) for the cohort subsample and 26.48 months (*SD* = 2.24) for the FS subsample. The proportion of mothers with a university degree was similar for the cohort subsample (68%) and the FS subsample (66%). Furthermore, 14% of both subsamples had an annual household

income below the Canadian low-income cut-off for people living in a metropolitan area (Statistics Canada, 2015). Maternal self-reported emotional symptoms tended to be below clinical in both our subsamples and in the whole 3D study cohort (Shapiro, 2015).

Out of the 1553 infants from the cohort subsample, 31 presented with an FS before the last measurement time of the study, accounting for 2% of the subsample. The proportion of infants presenting FS in our study is comparable to the proportion found in the general population (2 to 5%), although in the lower range. Regarding our FS patient subsample, their mean age at first FS ($M = 15.56$, $SD = 5.56$) is coherent with the peak prevalence during the second year of life (Verity et al., 1985). Furthermore, the mean FS duration was of 4.29 minutes ($SD = 5.41$). There was a bias for shorter duration as only two infants suffered from FS longer than 15 minutes while 12 infants presented FS lasting one minute or less, which is consistent with the fact that FS are typically of short duration (Berg & Shinnar, 1996). Thus, our FS subsample has an age at first FS and an FS duration comparable to the broader FS patient population. In the FS subsample, only two mothers had either a personal or family history of seizures. Their infants had an age at first FS that was comparable to the mean age observed in our sample (14 and 15 months old). Maternal perinatal self-reported emotional symptoms were either comparable or slightly lower than the average of our subgroups. There were no pregnancy or delivery complications that could affect neurodevelopment or FS characteristics. Although 3 infants had slightly lower one-minute Apgar scores, their scores at five minutes were normal (ranging from 8 to 10). Eighteen mothers did not drink alcohol at all during the pregnancy, and no mother reported drinking on a daily basis. One mother from the FS subsample was a regular smoker throughout the pregnancy (i.e. between three and five cigarettes a day). Only one infant had significant cognitive difficulties at 24 months of age (composite score of 70) while the other infants had composite scores between 90 and 120. Two mothers from the FS subsample were single during the pregnancy, and mothers generally reported having a good or really good relationship with their partners throughout the pregnancy. Two mothers did not have a full-time job during the pregnancy. At the first post-natal visit, one mother had started working again, while the other mothers were on maternity leave.

3.2 Associations between maternal symptoms and age at first FS

Prenatally, pregnancy specific anxiety during the second trimester significantly correlated with age at first FS ($r(23)=-.459$, $p=.021$) (Figure 2). The size of the relationship indicates that changes in pregnancy specific anxiety are moderately associated with changes in age at first FS

(Cohen, 1988). Other prenatal maternal symptoms (i.e. symptoms during the first and third trimester, stress and depression during the second trimester) were not significantly associated with age at first FS, thus these results are not reported. Postnatally, depression symptoms ($r(23)=-.587$, $p=.002$) and perceived stress ($r(23)=-.418$, $p=.038$) at 3 months postpartum were associated with age at first FS (Figure 3). The relationship between perceived stress and age at first FS was moderate, while the relationship between depression symptoms and age at first FS was strong (Cohen, 1988). All of the significant correlations were negative, meaning that higher levels of maternal self-reported emotional symptoms were linked to an earlier age at first FS. Finally, maternal symptoms and age at first FS were not significantly correlated with infants' cognitive abilities assessed at 24 months of age.

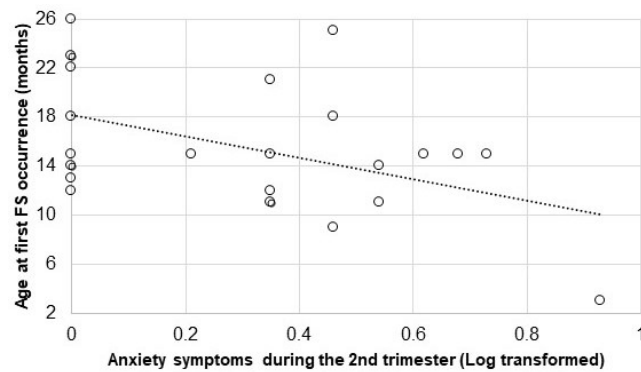


Figure 2. Anxiety during the 2nd trimester and age at first FS.

Description. Correlation between prenatal anxiety symptoms during the 2nd trimester and age at first febrile seizure (FS) in months in the FS subsample.

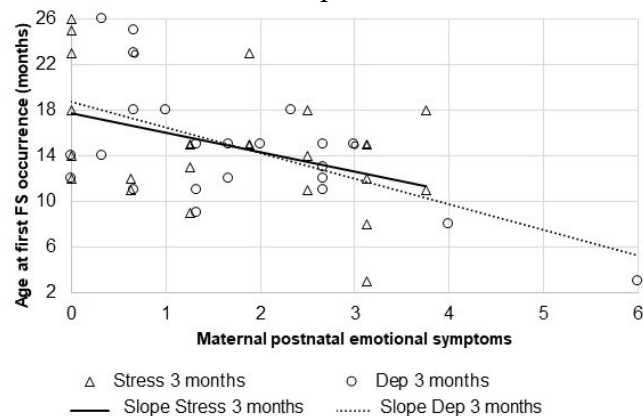


Figure 3. Postnatal maternal symptoms and age at first FS.

Description. Significant correlations between postnatal maternal symptoms (i.e. depression and perceived stress) and age at first febrile seizure (FS) in months in the FS subsample.

The variables that were significantly associated with age at first FS (i.e. pregnancy specific anxiety second trimester, stress and depression three months postpartum) were entered in a three-stage hierarchical multiple regression as independent variables. Results from the multiple regression are presented in Table 2. Maternal pregnancy specific anxiety during the second trimester of pregnancy contributed significantly to the regression model ($F(1, 23) = 5.603, p = .028$) and explain 21.1% of the variation in age at first FS in months. Adding maternal depression symptoms at three months postpartum significantly explained an additional 17.6% of variation in age at first FS ($F(1,22) = 6.298, p = .008$). Together, the two independent variables explain 38.7% of the variance of age at first FS in months, which represents a large effect size (Cohen, 1988). Introducing maternal perceived stress at three months postpartum did not significantly contribute to the model.

Table 2. Summary of Hierarchical Regression Analysis for Variables predicting age at first FS in months.

Variable	β	T	R	R^2	ΔR^2
Step 1			0.459	0.211	
Anx 2 nd trimester	-0.46	-2.367*			0.211*
Step 2			0.622	0.387	
Anx 2 nd trimester	-0.23	-1.175			0.211*
Dep 3 months	-0.48	-2.394			0.176*
Step 3			0.623	0.388	
Anx 2 nd trimester	-0.25	-1.140			0.211*
Dep 3 months	-0.50	-2.061			0.176*
Stress 3 months	-0.05	-0.190			0.001

Note. * $p < .05$. Anx = Maternal anxiety symptoms. Dep = Maternal depressive symptoms. Stress = Maternal stress symptoms.

3.3 Supplementary analyses: Predicting the incidence of an FS episode

Results from logistic regression indicated that the model was not statistically significant. Thus, pre/postnatal maternal pregnancy specific anxiety, depression symptoms and perceived stress do not significantly predict the probability of experiencing a FS episode before two years of age, supporting previous findings.

4. Discussion

We found that increased maternal anxiety symptoms during the second trimester of pregnancy and increased maternal depression symptoms at 3 months postpartum predict the variance in age at first FS. Our results support a link between perinatal maternal self-reported emotional symptoms and FS in humans. The specific nature of the mechanisms underlying this association remains to be revealed. Animal studies show that perinatal exposure to stress influences seizure susceptibility through biological mechanisms. Stress leads to chemical and anatomical changes in the brain which does not seem to lead to seizures but can, nevertheless, facilitate them (Baram & Hatalski, 1998; Baram & Schultz, 1991; Dubé et al., 2015; Hollrigel et al., 1998; MacKenzie & Maguire, 2015). More precisely, these changes can lower the seizure threshold and enhance neuronal excitability, thus influencing seizures' genesis, frequency and severity (Apter-Levi et al., 2016; Edwards et al., 2002; Huang, 2014; Koe et al., 2014; Lupien et al., 2009; O'Connor et al., 2013; van Campen et al., 2014).

Human studies have shown that stress hormones have both pro and anticonvulsive properties (as reviewed by Sawyer and Escayg, 2010). Furthermore, exposure to perinatal stress may lead to alterations in both the brain and the development of the fetal HPA axis (Baram & Hatalski, 1998; Joëls et al., 2012; Lupien et al., 2009). Thus, we suppose that the perinatal self-reported emotional symptoms we found to be linked with age at first FS may affect seizure genesis through brain alterations and exposure to stress hormones (Dunkel-Schetter & Tanner, 2012) enhancing neuronal excitability and facilitating seizure propagation (Hollrigel et al., 1998; Huang, 2014; MacKenzie & Maguire, 2015). Coherently, it has been shown that epilepsy patients with stress sensitive seizures present altered neuroendocrine responses, as shown by lower levels of stress hormones suggesting a downregulation of the HPA axis (van Campen et al., 2015; van Campen, Jansen, Steinbusch, Joëls, & Braun, 2012). Furthermore, animal and human studies show that altered levels of stress hormones following seizures are a risk factor for neurological alterations and the development and seizure recurrence (Calabrese et al., 1993; Desgent et al., 2012). Finally, recent research showed that increased morning stress hormone levels are associated with increased interictal electroencephalography activity in adults with stress sensitive epilepsy (van Campen et al., 2016). While the biological mechanisms proposed here are possibly underlying the link between stress and seizures, the connection remains to be empirically demonstrated in human developmental studies.

Interestingly, our results regarding prenatal maternal symptoms only show a link between the second trimester and the age at first FS, although mothers reported higher levels of emotional symptoms during the first trimester. Human studies suggest that the timing of prenatal exposure to the stress response is important as it has a specific impact on neurodevelopmental processes (King et al., 2012). Previous stress studies identified the second trimester as a critical vulnerability window (Ge et al., 2015), as exposure to abnormal maternal physiological stress during this trimester particularly impacts brain development (Buss, Davis, Muftuler, Head, & Sandman, 2010) and neurodevelopmental outcome (King et al., 2012; King & Laplante, 2005). Our findings corroborate these studies in a subclinical population, significantly adding to the growing body of literature regarding timing of prenatal exposure to stress in humans.

Furthermore, our results show that postnatal reported symptoms of depression may have an additional impact on the age at first FS, independent from prenataally reported symptoms. Postnatal exposure to symptoms related to stress, like prenatal exposure, can lead to neuroanatomical and neuroendocrinal alterations making children respond to stress differently from than their peers (Joëls et al., 2012; O'Connor et al., 2013). Thus, while prenatal and postnatal exposure to maternal self-reported emotional symptoms may have a shared impact, it is possible that prenatal exposure period impacts are exacerbated by postnatal exposure as a double hit in infants with already altered regulation mechanisms (Apter-Levi et al., 2016; O'Connor et al., 2013).

Our study did not reveal a link between age at first FS and cognitive development. This is consistent with previous human studies mainly showing FS duration as the main predictor of poorer cognitive development (Hesdorffer et al., 2011; Lippé et al., 2009; Roy et al., 2011), while the infants in our FS subsample mainly showed short duration FS. Furthermore, in our FS subsample, cognitive impairments did not result from maternal emotional symptoms exposure, which were generally subclinical. Nevertheless, within our FS subsample, prenatal and early life exposure to maternal anxiety and depression predicted age at first FS, which is a risk factor for poorer neurodevelopmental prognosis (Annegers et al., 1987; Elger et al., 2004; Roy et al., 2011). Therefore, the combination of early seizure and exposure to maternal stress and depression symptoms may influence the neurodevelopmental prognosis of these children, which could be revealed by a long-term follow-up.

Finally, our results did not support that stress can predict FS incidence. This is consistent with a previous human study showing that prenatal stress does not lead to a higher incidence of FS in children (Li et al., 2009). Hence, the infants' FS incidence may be caused by other factors involving hereditary backgrounds (Boillot et al., 2015; Shorvon, 2011). Besides, shared genetic inheritance for psychiatric and seizure disorders has been suggested by several authors (Hesdorffer, Caplan, & Berg, 2012), and may be involved in the relationship between prenatal stress and age at first FS. We suggest that prenatal and postnatal maternal symptoms could act as an additive and/or interactive variable to the genetic background in the prediction model. The genetic-stress interaction model has already received some support (Desgent et al., 2012; Sawyer et al., 2016).

4.1 Limits of the substudy

An important strength of this study was our ability to examine associations between perinatal maternal wellbeing and age at first FS within the context of a prospective longitudinal study. However, a frequent limit in epidemiological longitudinal studies is both selection and recall bias. In the 3D cohort study, personality and environmental factors might have led to declining to participate or withdrawal and loss of follow-up in the study. Sadly, such factors cannot be assessed as demographic characteristics of these women were not kept. Interestingly, these factors could partly explain why the 3D study and our subsamples have a higher SES (i.e. family income and education level) than the general population, which limits the generalizability of our findings. Similarly, the amount of missing data differed between time points and was greater in mothers with lower SES (i.e. family income, education level). Furthermore, both selection and recall bias might partly explain why mothers in the 3D cohort and our subsamples mostly reported subclinical levels of symptoms. While it could limit the generalizability of our findings to subclinical populations, we believe that this factor might also have underestimated true effects and provides us with a conservative test of our hypotheses. The cohort was recruited in large metropolitan areas, thus the generalizability to rural populations might be limited. Finally, compared to Canadian births overall, mothers from the 3D cohort study and both our subsamples were older, more frequently married and more frequently born outside of Canada (Fraser et al., 2016).

Despite the absence of outlying data in our sample, few datapoint emerges as influential datapoints. Even though these do not seem to have yield significant relationship that were non-

existent, they certainly led to an overestimation of the effect size found. Hence, precautions must be taken when interpreting based solely on the size of the effect. Moreover, the FS subsample size was small which could have led to false negatives and might have underestimated or overestimated real effects. Although the FS rate in the cohort subsample falls into the expected range (2 to 5%), the rate is low, which could be explained by exclusion of participants in the cohort. Our small subsample rendered it impossible to explore possible confounding variables such as child sex, GA and SES. Even if prolonged FS are a known risk factor for negative neurological outcome, it was not possible to address seizure duration in our study as most infant presented short FS episodes. Furthermore, although we believe that stress might be an additive or interactive variable contributing to the genetic prediction model of FS, the lack of data regarding paternal history of FS and the very small quantity of mothers with family history of seizures ($n = 2$) did not allow us to test such hypothesis.

4.2 Conclusion

In conclusion, our study is the first to show a link between perinatal maternal emotional symptoms and infant age at first seizure in humans. We have shown in a subsample drawn from a longitudinal cohort that maternal anxiety during the second pregnancy trimester and postnatal maternal depression symptoms independently contribute to the prediction of infants' age at first FS. As expected, our study did not show an impact of maternal self-reported emotional symptoms on FS incidence in infants. Although there are factors limiting the generalizability of our findings and rendering it impossible to study the potential impact of covariates (i.e. family history, seizure duration), the results are consistent with animal and human studies suggesting that stress enhances seizure susceptibility. Nevertheless, further studies are needed to support the clinical importance of our work and thoroughly investigate the possible impact of other risk factors. The consequences of perinatal stress responses regulation on seizure symptoms has been shown in animal studies (Baram & Schultz, 1991; Koe et al., 2014; Lai, Yang, & Huang, 2008; Leussis & Heinrichs, 2009) and remains to be assessed in humans.

References

- American Academy of Pediatrics. (2011). Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*, *127*(2), 389.
- Annegers, J. F., Hauser, W. A., Shirts, S. B., & Kurland, L. T. (1987). Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *New England Journal of Medicine*, *316*(9), 493-498. doi:10.1056/NEJM198702263160901
- Apter-Levi, Y., Pratt, M., Vakart, A., Feldman, M., Zagoory-Sharon, O., & Feldman, R. (2016). Maternal depression across the first years of life compromises child psychosocial adjustment; relations to child HPA-axis functioning. *Psychoneuroendocrinology*, *64*, 47-56.
- Aydemir, G., & Bedir, E. (2010). Febrile convulsion and emotional stress. *Clinical Reviews and Opinions*, *2*(2), 23-27.
- 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.
- Bayley, N., & Reuner, G. (2006). *Bayley scales of infant and toddler development: Bayley-III* (Vol. 7): Harcourt Assessment, Psych. Corporation.
- Berg, A. T., & Shinnar, S. (1996). Complex febrile seizures. *Epilepsia*, *37*(2), 126-133.
- Bhagwagar, Z., Hafizi, S., & Cowen, P. J. (2005). Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology*, *182*(1), 54-57.
- Boillot, M., Morin-Brureau, M., Picard, F., Weckhuysen, S., Lambrecq, V., Minetti, C., . . . Ishida, S. (2015). Novel GABRG2 mutations cause familial febrile seizures. *Neurology Genetics*, *1*(4), e35.
- Buss, C., Davis, E. P., Muftuler, L. T., Head, K., & Sandman, C. A. (2010). High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6-9-year-old children. *Psychoneuroendocrinology*, *35*(1), 141-153. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.07.010
- 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.

- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). New Jersey: Lawrence Erlbaum.
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *J. Health Soc. Behav.*, 385-396.
- Desgent, S., Duss, S., Sanon, N. T., Lema, P., Lévesque, M., Hébert, D., . . . Carmant, L. (2012). Early-life stress is associated with gender-based vulnerability to epileptogenesis in rat pups. *PLoS One*, 7(8), e42622.
- Dube, C., Molet, J., Singh-Taylor, A., Ivy, A., Maras, P. M., & Baram, T. Z. (2015). Hyperexcitability and epilepsy generated by chronic early-life stress. *Neurobiology of stress*, 2, 10-19.
- Dunkel-Schetter, C. (1998). Maternal stress and preterm delivery. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 3, 39-42.
- Dunkel-Schetter, C., & Tanner, L. (2012). Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Current opinion in psychiatry*, 25(2), 141.
- 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 & Behavior*, 42(4), 437-447. doi:<http://dx.doi.org/10.1006/hbeh.2002.1839>
- Elger, C. E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol*, 3(11), 663-672.
- Fraser, W. D., Shapiro, G. D., Audibert, F., Dubois, L., Pasquier, J. C., Julien, P., . . . Luo, Z. C. (2016). 3D Cohort Study: The Integrated Research Network in Perinatology of Quebec and Eastern Ontario (IRNPQEO). *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 30(6), 623-632.
- Ge, X., Shi, Y., Li, J., Zhang, Z., Lin, X., Zhan, J., . . . Leng, Y. (2015). Development of the human fetal hippocampal formation during early second trimester. *Neuroimage*, 119, 33-43.
- Ghosh, D., & Vogt, A. (2012). *Outliers: An evaluation of methodologies*. Paper presented at the Joint Statistical Meetings.
- Glover, V. (2015). Prenatal stress and its effects on the fetus and the child: possible underlying biological mechanisms. In *Perinatal programming of neurodevelopment* (pp. 269-283): Springer.
- Heida, J. G., Moshé, S. L., & Pittman, Q. J. (2009). The role of interleukin-1 β in febrile seizures. *Brain and Development*, 31(5), 388-393.

- Hesdorffer, D., Benn, E., Bagiella, E., Nordli, D., Pellock, J., Hinton, V., & Shinnar, S. (2011). Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Annals of Neurology*, *70*(1), 93-100.
- Hesdorffer, D., Caplan, R., & Berg, A. (2012). Familial clustering of epilepsy and behavioral disorders: evidence for a shared genetic basis. *Epilepsia*, *53*(2), 301-307.
- Hollrigel, G., Chen, K., Baram, T., & Soltesz, I. (1998). The pro-convulsant actions of corticotropin-releasing hormone in the hippocampus of infant rats. *Neuroscience*, *84*(1), 71-79.
- Huang, L.-T. (2014). Early-life stress impacts the developing hippocampus and primes seizure occurrence: cellular, molecular, and epigenetic mechanisms. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *7*.
- Joëls, M., Sarabdjitsingh, R. A., & Karst, H. (2012). Unraveling the time domains of corticosteroid hormone influences on brain activity: rapid, slow, and chronic modes. *Pharmacological Reviews*, *64*(4), 901-938.
- King, S., Dancause, K., Turcotte-Tremblay, A. M., Veru, F., & Laplante, D. P. (2012). Using natural disasters to study the effects of prenatal maternal stress on child health and development. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today*, *96*(4), 273-288.
- King, S., & Laplante, D. P. (2005). The effects of prenatal maternal stress on children's cognitive development: Project Ice Storm. *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.
- 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.
- Leussis, M. P., & Heinrichs, S. C. (2009). Quality of rearing guides expression of behavioral and neural seizure phenotypes in El mice. *Brain Research*, *1260*, 84-93.
- Li, J., Olsen, J., Obel, C., Christensen, J., Precht, D. H., & Vestergaard, M. (2009). Prenatal stress and risk of febrile seizures in children: A nationwide longitudinal study in Denmark. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *39*(7), 1047-1052.
- Lippe, 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

- 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.
- MacKenzie, G., & Maguire, J. (2015). Chronic stress shifts the GABA reversal potential in the hippocampus and increases seizure susceptibility. *Epilepsy Research*, *109*, 13-27.
- O'Connor, T. G., Bergman, K., Sarkar, P., & Glover, V. (2013). Prenatal cortisol exposure predicts infant cortisol response to acute stress. *Developmental Psychobiology*, *55*(2), 145-155.
- Petrini, J. R., Dias, T., McCormick, M. C., Massolo, M. L., Green, N. S., & Escobar, G. J. (2009). Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *The Journal of Pediatrics*, *154*(2), 169-176. e163.
- Privitera, M., Walters, M., Lee, I., Polak, E., Fleck, A., Schwieterman, D., & Haut, S. R. (2014). Characteristics of people with self-reported stress-precipitated seizures. *Epilepsy & Behavior*, *41*, 74-77. doi:10.1016/j.yebeh.2014.09.028
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D scale a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, *1*(3), 385-401.
- Roy, H., Lippe, S., Lussier, F., Sauerwein, H. C., Lortie, A., Lacroix, J., & Lassonde, M. (2011). Developmental outcome after a single episode of status epilepticus. *Epilepsy & Behavior*, *21*(4), 430-436.
- Sawyer, N. T., & Escayg, A. (2010). Stress and epilepsy: multiple models, multiple outcomes. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *27*(6), 445-452.
- Sawyer, N. T., Helvig, A., Makinson, C., Decker, M., Neigh, G., & Escayg, A. (2016). Scn1a dysfunction alters behavior but not the effect of stress on seizure response. *Genes, Brain and Behavior*, *15*(3), 335-347.
- Shapiro, G. D. (2015). *Liens entre l'histoire obstétrique, les facteurs de risque nutritionnels et génétiques, la santé mentale périnatale et la durée de la gestation* (Vol. Doctoral Dissertation). Montreal: University of Montreal.
- Shorvon, S. D. (2011). The causes of epilepsy: changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years. *Epilepsia*, *52*(6), 1033-1044.
- Statistics Canada. (2015). Table 2: Low income cut-offs (1992 base) before tax. Retrieved from <http://www.statcan.gc.ca/pub/75f0002m/2012002/tbl/tbl102-eng.htm>

- Tu, Y.-F., Wang, L.-W., Wang, S.-T., Yeh, T.-F., & Huang, C.-C. (2016). Postnatal Steroids and Febrile Seizure Susceptibility in Preterm Children. *Pediatrics*, *137*(4), peds. 2015-3404.
- van Campen, J. S., Hompe, E. L., Jansen, F. E., Velis, D. N., Otte, W. M., van de Berg, F., . . . Joels, M. (2016). Cortisol fluctuations relate to interictal epileptiform discharges in stress sensitive epilepsy. *Brain*, aww071.
- van Campen, J. S., Jansen, F. E., de Graan, P. N., Braun, K. P., & Joels, M. (2014). Early life stress in epilepsy: a seizure precipitant and risk factor for epileptogenesis. *Epilepsy & Behavior*, *38*, 160-171.
- van Campen, J. S., Jansen, F. E., Pet, M. A., Otte, W. M., Hillegers, M. H., Joels, M., & Braun, K. P. (2015). Relation between stress-precipitated seizures and the stress response in childhood epilepsy. *Brain*, *138*(8), 2234-2248.
- van Campen, J. S., Jansen, F. E., Steinbusch, L. C., Joëls, M., & Braun, K. P. (2012). Stress sensitivity of childhood epilepsy is related to experienced negative life events. *Epilepsia*, *53*(9), 1554-1562.
- Verity, C. M., Butler, N. R., & Golding, J. (1985). Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I--Prevalence and recurrence in the first five years of life. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, *290*(6478), 1307-1310.

Chapitre IV : Marqueurs biologiques de stress prénatal et CF

Febrile seizure incidence and age at first occurrence are associated with placental gene expression of serotonin receptor and transporter : the ‘3D’ pregnancy cohort study (Design, Develop, Discover) (Article 3)

Thébaault-Dagher, F.^{1,2,3}, Robles, M.⁴, Brochen, C.⁴, Muckle, G.^{5,6}, Lupien, S.J.^{1,7,8}, Séguin, J.R.^{3,7}, Fraser, W.D.⁹, Herba, C.M.^{3,7, 10,11}, Vaillancourt, C.^{4,11}, Lippé, S.^{1,2,3}

¹ Department of Psychology, Université de Montréal, ² Centre de recherche en neuropsychologie et cognition, Université de Montréal, ³ CHU Sainte-Justine Research Center, Université de Montréal, ⁴ INRS - Centre Armand-Frappier et Santé Biotechnologique, ⁵ School of Psychology, Université Laval, ⁶ CHU de Québec-Université Laval Research Center, ⁷ Psychiatry and Addictology Department, Université de Montréal, ⁸ Center for Studies on Human Stress, Institut universitaire en santé mentale de Montréal, ⁹ Centre de recherche du CHU de Sherbrooke, Université de Sherbrooke, ¹⁰ Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, ¹¹ Réseau intersectoriel de recherche en santé de l'Université du Québec (RISUQ).

En format soumissible pour le journal *Epilepsia*.

Summary and key words

Perceived pre- and postnatal maternal emotional distress is associated with increased febrile seizure (FS) vulnerability and severity in children. Studies are needed to understand how the biological systems associated with prenatal distress are linked to seizure disorders in children, including FS. The aim of this study was to investigate how placental markers of prenatal stress are linked to FS incidence and age at first occurrence.

Two subsamples of children with FS and fuzzy-matched healthy controls were drawn from the longitudinal follow-up 3D cohort ($N = 2366$ mother-child dyads). Mothers reported on their perceived stress, anxiety, and depression at each trimester and three months postpartum. Expression level of placental gene messenger ribonucleic acid (mRNA) associated with glucocorticoids, serotonin, and fetal growth were analysed from placental tissues after birth. Differences in mRNA expression levels between groups, as well as their association with age at first FS occurrence were evaluated.

Placental tissues were available for 23 children with FS and 30 matched controls. We observed increased mRNA levels of the serotonin receptor 2B (*HTR2B*) in children with past FS, as opposed to healthy controls. Moreover, increased mRNA expression of the serotonin transporter (*SLC6A4*) in the placenta predicted a younger age at first FS occurrence. Perceived maternal distress did not add to the predictive model.

Our study is the first to show that the association between prenatal stress and FS is supported by objective biological differences at the placental level, in the serotonergic system. Although the glucocorticoid system has been the focus of past studies on early programming of seizure disorders, our study suggests that placental serotonergic system changes may explain common pathophysiology between stress and FS. Since the exact function of the serotonergic system in the placenta is not yet fully understood, future studies are needed to investigate the mechanisms linking the placental serotonin system and seizure disorders.

Keywords: stress; anxiety; depression; HPA; epilepsy; serotonin transporter, serotonin receptor, convulsion.

1. Introduction

Febrile seizures (FS) are seizures during fever episodes in young children without prior spontaneous seizures or neurological insults (American Academy of Pediatrics, 2011). They are

benign seizures, generally leading to a good neurological or cognitive prognosis (Shinnar & Glauser, 2002). Nevertheless, studies of children with FS are relevant to clarify which factors may play an important role during early development to influence other seizure disorders, such as epilepsy. Established evidence suggests the relationship between maternal emotional distress and offspring seizures starts prenatally (van Campen, Jansen, de Graan, Braun, & Joëls, 2014). Animal studies consistently demonstrate that biological changes associated with prenatal maternal stress increase seizure frequency and severity in rodent offspring (Edwards, Dortok, Tam, Won, & Burnham, 2002). To date, research in humans is lacking on whether prenatal biomarkers of stress are altered in children with seizure disorders. Still, perceived prenatal maternal emotional distress has been associated with increased FS severity and younger age at first occurrence (Gholipour et al., 2017; Thébault-Dagher et al., 2017). Human biological evidence of a relationship between prenatal stress and seizures is needed to bridge the gap between theory and empirical reality. This study aimed to investigate whether there is such evidence for links between prenatal stress and FS in children. Specifically, we focused on the innovative domain of placental biomarkers, evaluating three interrelated systems involved in neurodevelopment and exposure to maternal distress, as highlighted by previous literature.

First, we studied the placental glucocorticoid (GC) system, as the main explanation drawn from animal and human studies suggest the relationship between early-life stress and seizures is rooted in changes in the overall GC system. Studies suggest such changes are associated with increased cortical excitability, predisposing the child to both stress reactivity and seizures (Huang, 2014). Multiple components of the GC system have been identified in the human placenta. We are focussing on those that may be associated with exposure to prenatal stress and its outcome, as shown through animal models and recent human studies (St-Pierre et al., 2018). Notably, the gene coding for the corticotropin releasing hormone (*CRH*) has been identified in the human placenta, which produces this hormone in response to maternal cortisol (Huizink, Mulder, & Buitelaar, 2004). It also expresses type 2 GC inactivating enzyme 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD2, *HSD11B2* gene), which converts maternal cortisol into inactive cortisol (Draper & Stewart, 2005). Finally, it expresses GCs receptors α and β (*GR α* and *GR β* , *NR3C1- α* and *- β* genes) and the GC producing enzyme 11 β -HSD1 (*HSD11B1* gene).

Secondly, the placental serotonergic system was explored. The placenta is a transient serotonin source for the embryo, and prenatal serotonin is implicated in fetal and brain development from the first trimester of pregnancy (reviewed in St-Pierre, Laurent, King, & Vaillancourt, 2016). As such, it could be linked to changes in seizure sensibility (Bagdy, Kecskemeti, Riba, & Jakus, 2007). Moreover, empirical evidence to date, mainly based on animal models, indicates that prenatal maternal distress affects the placental serotonergic system, although the underlying mechanisms of this association remain unclear (Mueller & Bale, 2008; St-Pierre et al., 2016). For the current research, studied placental genes were selected based on their known expression in the human placenta as well as their known association with either exposure to prenatal stress or placental and fetal development. Precisely, genes coding for tryptophan hydroxylases (*TPH*; Laurent et al., 2017), the serotonin transporter (*SLC6A4*; Viau, Lafond & Vaillancourt, 2009), the metabolizing enzyme monoamine oxidase A (*MAO-A*; Auda, Kirk, Billett, & Billet, 1998) and serotonin receptors type 2 (5-HTR₂, *HTR2* gene; Viau et al., 2009) were targeted. Of note, although these genes have been the subject of previous human studies, their specific function in the human placenta remains, at times, unclear.

Lastly, prenatal maternal distress has been linked to altered fetal growth (O'Donnell, O'Connor, & Glover, 2009). Prenatal stress can reduce placental size and efficiency, leading to restriction and impaired nutrients' transfer. Hence, human studies associate prenatal exposure to maternal distress with reduced fetal size and head circumference at birth, even after adjusting for birth weight (Diego et al., 2006; Mulder et al., 2002). In the current study, we targeted placental genes coding for connexin43 (*GJAI*; Reaume et al., 1995), zonula occludens type 1 (*TPJ1*; Pidoux et al., 2010) and human placental lactogen (*CSHI*; Sciarra, Sherwood, Varma, & Lundberg, 1968), which have respectively been linked to cell fusion, cell differentiation and placental development, as well as placental function.

In summary, we target three placental systems (GC, serotonin, fetal / placental growth) likely to be involved in both exposure to prenatal maternal distress and neurodevelopment. Our objective was to examine how genes selected from these systems relate to FS incidence and vulnerability, evaluated through age at first occurrence. As we previously shown perceived maternal distress predicts age at first FS (Thébaault-Dagher et al., 2017), we also aimed to distinguish the impact of placental biomarkers in this model. Given the exploratory nature of placental biomarkers studies in humans, as well as the unclear function of multiple placental

genes, hypotheses were posited for placental biomarkers in general. Precisely, we hypothesized that children with FS would show different placental gene expression compared to healthy matched controls, and that expression level of placental genes is a greater predictor of younger age at first FS occurrence than self-reported maternal distress. We addressed our research questions within the large-scale longitudinal 3D (Design, Develop, Discover) cohort study of the Integrated Research Network in Perinatology of Quebec and Easter Ontario (INRPQEO) (Fraser et al., 2016; Thébault-Dagher et al., 2017).

2. Material and methods

2.1 Participants recruitment and procedure

Participants recruitment and study procedure for the 3D cohort are described elsewhere (Fraser et al., 2016; Thébault-Dagher et al., 2017) and appear in Figure 1A. Briefly, mothers were recruited in urban clinical centers in the province of Quebec. Since the project targeted issues such as adverse prenatal environment, exclusion criteria included maternal current use of intravenous drugs, severe illnesses or life-threatening conditions including epilepsy, and multiple births. Following verification of eligibility criteria and participants' consent, 2366 pregnant women between the ages of 18 and 45 years participated in the study. Demographic characteristics of women who declined to participate or withdrew were not documented.

Women gave informed consent at the beginning of the study and were free to withdraw at any time. They were recruited at the first trimester of pregnancy (6-14 gestational age; GA) and completed questionnaires pertaining to their medical history as well as their emotional well-being at the 1st, 2nd (20-24 GA) and 3rd trimester (32-35 GA) and at 3, 12 and 24 months postpartum. Postnatally, the child's medical history was assessed as well. Placental tissue samples were obtained at birth within 30 minutes of expulsion, following strict protocol. Samples were taken from the trophoblast layer within 1h of expulsion and were immediately flash frozen in dry-ice cooled ethanol and kept at -80°C until analysed (Burton et al., 2014; Mayhew, 2006). Placental samples from five different sampling sites were ground on dry ice using a mortar and pestle into powder, taking precautions that tissue samples were not thawed. Powdered samples were kept at -80°C until further analysis (Joey St-Pierre et al., 2018). Morphological assessment of the fetus (i.e. weight, head circumference) and the placenta (i.e. weight, thickness, height and width) was conducted at birth. The study was approved by the

CHU Sainte-Justine Research Ethics Board of the University of Montreal and by the ethics board of each participating study center.

2.1.1 Creation of the study subsamples

To test our hypotheses, a subsample was drawn from the 3D cohort. It was composed of two groups: the FS group and the healthy control group. Inclusion in the FS group was based on the child's medical history questionnaire from the last follow-up visit, which included questions on seizure incidence and characteristics. Dyads were included in the FS group when children had had at least one seizure episode and fever was recorded at every seizure episode. Out of the 1622 children who participated in the last follow-up visit, seizure history was known for 1600 children. Thirty-four children were given a definitive FS diagnosis.

Considering the large available sample of potential healthy controls, the healthy control group was created using a “fuzzy matching” method on IBM SPSS for Windows, Version 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA) with the FUZZY extension 1.4.7. Dyads for which seizure incidence was unknown and with unavailable placental samples were excluded prior to matching. Remaining dyads were matched to the FS group based on sex of the children, income, and history of mild pregnancy and / or delivery complications ($n = 33$). Exclusion criteria for both groups were history of neurological insults besides FS (e.g. afebrile seizures), or severe pregnancy and / or delivery complications. History of FS was an exclusion criterion exclusive to the healthy control groups. Following exclusion based on placental samples that did not show good quality upon analyses, the final groups were composed of 23 children with FS and 30 healthy controls (Figure 1B).

2.2 Prenatal stress biomarkers

Biomarkers of prenatal maternal stress were evaluated by the analysis of the messenger ribonucleic acid (mRNA) level of placental genes associated with the GC system (promoters; *CRH*, *HSD11B1*, *NR3C- α* , and inhibitors; *HSD11B2* and *NR3C- β*), the serotonin system (*TPH-2*, *SLC6A4*, *MAO-A* and 5-HT_{2a} and _{2b}; *HTR2A* and *HTR2B* genes) and the placental development / fetal growth system (*GJA1*, *TPJ1* and *CSH1*). These genes were selected based on empirical evidence showing their expression in the human placenta and their association with either neurodevelopment, fetal / placental development or prenatal stress.

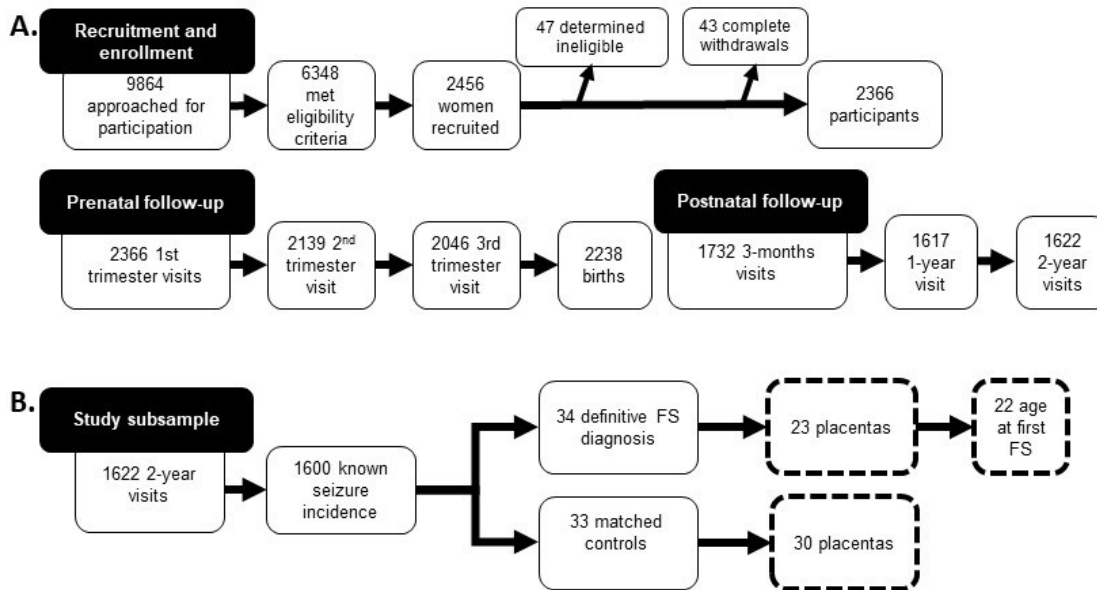


Figure 1. Patient flow diagram.

Description. A. Patient flow diagram for the 3D cohort study recruitment and follow-up visits, adapted from Fraser et al, 2016. B. Creation of the subsamples for the current study. FS = Febrile Seizures.

2.2.1 RNA isolation, cDNA synthesis and RT-qPCR analysis

RNA was extracted from frozen powdered placental samples (20-30 mg) using the Aurum™ Total RNA mini-kit (Bio-Rad, Mississauga, Ontario). RNA purity and concentration were assessed using ND-1000 NanoDrop (Thermo Scientific, Waltham, Massachusetts). RNA integrity was assessed using an Experion™ automated electrophoresis system (Bio-Rad) and only samples for which the RNA quality indicator showed “good” quality according to the manufacturer’s instruction were included in the experiment (Lanoix et al., 2012). Complementary deoxyribonucleic acid (cDNA) was generated from 500 ng/μl purified RNA. For highly expressed genes (*CRH*, *HSD11B1*, *HSD11B2*, *NR3C1-α* and *-β*, *SLC6A4*, *MAO-A*, *GJAI*, *TPJI*, *CSH1*), cDNA was generated using iScript™ advanced cDNA Synthesis Kit for RT-qPCR (Bio-Rad). For placental genes expressed at lower levels (*HTR2A*, *HTR2B*, *TPH2*), an additional pre-amplification step was applied prior to cDNA generation using SsoAdvanced™ PreAmp Supermix (Bio-Rad) as previously described elsewhere (Joey St-Pierre et al., 2018). Primer sequences are shown in Table 1.

Polymerase chain reaction were performed using a CFX-96 (Bio-Rad) with SsoAdvanced™ Universal SYBR® Green Supermix. Assays were performed with HPRT1 and TOP1 as reference genes selected using qBase+ software (BioGazelle, Zwijnaarde, Belgium) by geometric averaging of multiple internal control genes (geNorm algorithm)(Vandesompele et al., 2002).

Table 1. Primer sequences of genes analysed by RT-qPCR.

Gene	Gene category	Accession number	Forward primer	Reverse primer
<i>HPRT1</i>	Reference genes	NM_000194.3	GACCAGTCAACAGGGGACATAA	AAGCTTGCACCTTGACC
<i>TOP1</i>		NM_003286.3	ATGCCCGAGGATATAAT	TTATCATGCCGGACTTCTT
<i>CRH</i>		NM_000756.3	TCTGTACCATAGCGCTGCTC	GTTGCTGCTGCACGTGAATA
<i>HSD11B1</i>	Glucocorticoid system	NM_005525.3	AGCAAGTTTGCTTGGATG	AGAGCTCCCTTTGATGAT
<i>HSD11B2</i>		NM_000196.3	TTGTTTCTCGGCACCAGT	GCCCTAATTCTTGACCAGT
<i>NR3C-α</i>		NM_001024094.2	CTTGGATTCTATGCATGAAGTGGTT	TTGGAAGCAATAGTTAAGGAGATTTTC
<i>NR3C-β</i>		NM_001020825.2	ACTCTTGGATTCTATGCATGAAAATG	TGTGTGAGATGTGTCTTCTGGTTT
<i>HTR2A</i>		NM_000621.4	GCTGATATGCTGCTGGGTTTC	GGTAAATCCAGACTGCACAAAGC
<i>HTR2B</i>		NM_000867.4	TGGCTGATTGCTGGTTGG	GGCACAGAGATGCATGATGGA
<i>MAOA</i>	Serotonin system	NM_000240.3	GGAGGTGGCATTTCAGGACT	TGGGTGGTCCCACATAAGC
<i>SLC6A4</i>		NM_001045.6	CCGCCACAACACTACGACTT	CTGTTGGTGTCTTCTGGGTAAT
<i>TPH2</i>		NM_173353.3	CAATTACCCGTCCTTCTCA	TTAGCCAAGCCATGACACA
<i>GJAI</i>	Growth and	NM_000165.5	AGCCACTAGCCATTGTGGAC	CCCATACACCCCCAGTGAAC
<i>TPJI</i>	placental	NM_001355013.1	GGGACAACAGCATCCTCCTT	TGCGGAGCAGCTCTAGATTGG
<i>CSHI</i>	development	NM_001317.5	GCATGACTCCCAGACCTCCTT	TGCGGAGCAGCTCTAGATTGG

Description. Primer sequences of genes analysed by RT-qPCR. *CRH*: Corticotropin-releasing hormone; *CSHI*: Chorionic Somatomammotropin Hormone 1; *GJAI*: Gap Junction Protein Alpha 1; *HPRT1*: Hypoxanthine Phosphoribosyltransferase 1; *HSD11B1*: Hydroxysteroid 11-Beta dehydrogenase type 1; *HSD11B2*: Hydroxysteroid 11-Beta dehydrogenase type 2; *HTR2A*: 5-hydroxytryptaminereceptor 2A; *HTR2B*: 5-hydroxytryptamine receptor 2B; *MAOA*: Monoamine oxidase A; *NR3C1- α* : Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1- α ; *NR3C1- β* : Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1- β ; *SLC6A4*: Solute Carrier Family 6 member 4; *TOP1*: DNA Topoisomerase 1; *TPH2*: Tryptophan hydroxylase type 2; *TPJI*: Tight junction protein ZO-1. *HPRT1* and *TOP1* were used as reference genes.

2.3 Self-reported maternal emotional distress

Pregnancy-specific anxiety (Dunkel-Schetter, 1998), depressive symptoms (Radloff, 1977) and perceived stress (Cohen, Kamarck, & Mermelstein, 1983) were assessed at each pre- and post-natal (depression and stress only) visits. Description of the scales and Cronbach's α coefficients specific to the 3D cohort study can be found in previous publications (Fraser et al., 2016; Thébault-Dagher et al., 2017). Questionnaire scores were computed into continuous variables ranging from 0 to 10 for each type of symptoms evaluated at each visit. Separate scores for each emotional scale at each prenatal visit were included in the analyses, as previous studies investigating prenatal stress show outcome may vary according to the type of distress evaluated. Postnatally, only the first visit (3 months) was analysed as it was premorbid to all FS episodes.

Missing values for questionnaire scores ($n=3$ to 8 in FS group, depending on time points) reduced the sample available for the statistical model combining biomarkers and perceived distress. Hence, these scores were handled using the multiple imputation procedure with 100 imputations on the whole cohort ($n=2150$, 15.5 to 26.9% missing data depending on time points)(Sterne et al., 2009). Imputed questionnaire scores were constrained by the plausible minimum (0) and maximum (10) values excepted.

2.4 Statistical analyses

A two-way multivariate analyses of variance (MANOVA) was used to test group differences (children with FS versus healthy controls) in mRNA expression levels of the studied placental genes. The interaction effect between study group and child sex was also assessed in the model since previous studies on prenatal maternal stress and placental gene expression have shown sexual dimorphism (St-Pierre et al., 2018). The MANOVA was performed on complete cases.

A hierarchical multiple regression was used to test the relative importance of prenatal stress biomarkers and maternal perceived emotional stress on age at first FS, which served as a measure of seizure vulnerability. Regression analyses were performed separately on the original dataset and on all imputed datasets, yielding combined results which were used for interpretation. Considering the novel aspect of the study, results of each imputed dataset were investigated in an exploratory manner. In the first step of the model, sex was introduced as a dummy variable (0 = Male, 1 = Female) using an entry method to control for its effect and verify possible sexual dimorphism. In step two, expression level of each placental gene was

introduced, while all scores of perceived maternal emotional distressed were introduced in the third step of the model. Statistically significant variables in step two and three were selected using a forward method. As previously described, missing data for self-reported variables was handled using multiple imputation. Participants with missing placental data were excluded from the regression analyses.

All statistical analyses were carried out using IBM SPSS for Windows, Version 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Assumptions necessary to conduct all statistical analyses were verified and considered when reporting the results. Statistical significance was defined as a two-sided alpha level of ≤ 0.05 . Student's T-Tests and Chi-Square tests of independence were performed to examine differences in participants' characteristics, including fetal morphology and placental volume and efficiency to demonstrate group comparability. Similarly, Pearson's bivariate correlations and Student's T-Tests were conducted to verify whether participants' characteristics significantly influence prenatal stress biomarkers and should be added as covariate. Placental efficiency was calculated as fetal weight per placental weight at birth (Wilson & Ford, 2001), and placental volume was calculated as $(\pi T/6) \times (4H(W - T) + W(W - 4T) + 4T^2)$, where T is the thickness, H is the height and W is the width (Azpurua et al., 2010).

3. Results

3.1 Descriptive statistics

Participants' characteristics per group are shown in Table 2. There were differences in GA (*M difference* = 1.16 week, *SEM* = 0.49), fetal weight (*M difference* = 0.37 kg, *SEM* = 0.13) and head circumference (*M difference* = 1.19 cm, *SEM* = 0.36), suggesting healthy controls were slightly older, heavier and had larger heads at birth. These differences were small, and all three variables remained in the normal range. Most importantly, preliminary analyses do not show significant relationship between these characteristics and placental gene expression, suggesting they should not confound our results. There were no other significant differences between group, including in labor prior to delivery and type of delivery.

Mean FS duration was skewed towards shorter duration. Six children met the clinical criteria for prolonged FS (≥ 10 min duration) and 8 had experienced more than one FS episode. These children did not present significant outlying expression levels for any placental genes.

Table 2. Descriptive statistics and group differences.

	FS group (n = 23)		Control group (n = 30)		p
	n ^a	M(SD)	n ^a	M(SD)	
Participants' characteristics					
Age at 2-year visit (months)	23	25.95(1.61)	30	26.35(1.80)	0.41
Sex					0.12
Male	13		23		
Female	10		7		
Family income					0.96
<40 000\$CA per year	2		3		
≥40 000\$CA per year	19		27		
GA at birth (weeks)	23	38.17(2.41)	30	39.33(1.09)	0.04
Labor at delivery					0.93
Yes	21		26		
No (i.e. planned caesarean section)	2		4		
Type of delivery					0.47
Spontaneous	14		17		
Caesarean section	4		9		
Vacuum extraction	3		1		
Forceps delivery	2		3		
1 min APGAR (/10)	23	8.26(1.39)	30	8.23(1.72)	0.95
5 min APGAR (/10)	23	8.96(0.47)	30	8.90(0.55)	0.70
10 min APGAR (/10)	13	9.08(0.49)	30	9.03(0.18)	0.76
Birth weight (kg)	23	3.11(0.58)	30	3.48(0.35)	0.01
Birth head circumference (cm)	22	33.48(1.48)	28	34.67(1.04)	<0.01
Placental efficiency	20	14.98(3.86)	25	14.20(1.67)	0.67
Placental volume (cm ³)	14	1298.09(396.74)	28	1460.72(372.20)	0.19
FS characteristics					
Age at first occurrence (months)	22	15.86(6.13)	n.a.	n.a.	n.a.
Duration of the longest FS (min)	21	5.05(6.00)	n.a.	n.a.	n.a.
Quantity of FS episodes					n.a.
1	15		n.a.		
2	5		n.a.		
>3	3		n.a.		

Description: Descriptive statistics (Mean, *M*; standard-deviation, *SD*) for participants' characteristics and FS characteristics. Group differences were computed with one-way Student's T-Tests and Chi-square tests of independence, alpha levels are represented as *p-values* and embolden when significant. FS = febrile seizures, GA = gestational age. ^aMissing values account for *n* inconsistency.

3.2 Differences in placental gene expression

Mean and SD mRNA level of placental genes separated by group and sex are shown in Table 3. MANOVA results show a main and large effect of group (FS vs Controls) on mRNA

level of placental genes analysed, $F(13, 37) = 3.840$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.574$ (Cohen, 1988). While there was a large effect for the sex-group interaction overall ($\eta^2_p = 0.233$), differences were non-significant, $F(26, 76) = 0.888$, $p = 0.622$. Our results suggest mRNA level of placental genes analysed vary depending on whether children had FS or not, although the moderating role of sex was not statistically significant.

The group effect on each placental gene was investigated using univariate analyses of variance (ANOVAs), for which significance was corrected at $p \leq 0.018$, considering intercorrelations (Table 4). No significant differences were found in the GC system, nor in the placental development / fetal growth markers. In the serotonergic system, children with FS showed significantly greater mRNA level of placental *HTR2B* compared to healthy controls, and this difference was large ($p = 0.000078$, $\eta^2_p = 0.275$) (Cohen, 1988).

Table 3. Expression level of placental genes.

		FS			Healthy controls		
		Total (n = 23)	Males (n = 13)	Females (n = 10)	Total (n = 30)	Males (n = 23)	Females (n = 7)
GC system, promoter	<i>CRH</i>	1.34(0.52)	1.51(0.69)	1.18(0.78)	2.98(0.53)	2.23(0.52)	3.74(0.93)
	<i>NR3C1-α</i>	1.30(0.14)	1.16(0.19)	1.43(0.21)	1.40(0.14)	1.39(0.14)	1.41(0.25)
	<i>HSD11B1</i>	2.99(0.38)	2.62(0.51)	3.36(0.58)	2.03(0.39)	1.66(0.38)	2.40(0.69)
GC system, inhibitor	<i>NR3C1-β</i>	0.77(0.09)	0.70(0.11)	0.84(0.13)	0.65(0.09)	0.67(0.09)	0.63(0.15)
	<i>HSD11B2</i>	1.65(0.19)	1.28(0.25)	2.02(0.29)	1.65(0.20)	1.53(0.19)	1.77(0.35)
Serotonergic system	<i>TPH-2</i>	0.31(0.14)	0.39(0.18)	0.22(0.21)	0.19(0.14)	0.26(0.14)	0.11(0.25)
	<i>SLC6A4</i>	1.86(0.19)	1.47(0.25)	2.24(0.28)	1.54(0.19)	1.47(0.19)	1.61(0.34)
	<i>MAO-A</i>	1.85(0.30)	1.63(0.39)	2.03(0.44)	1.90(0.30)	1.85(0.29)	1.65(0.53)
	<i>HTR2A</i>	0.19(0.10)	0.27(0.13)	0.12(0.15)	0.12(0.10)	0.18(0.10)	0.05(0.18)
	<i>HTR2B</i>	1.62(0.20)	1.50(0.26)	1.74(0.30)	0.40(0.20)	0.35(0.20)	0.45(0.36)
Placental development /fetal growth	<i>GJAI</i>	1.68(0.37)	1.69(0.48)	1.67(0.55)	2.43(0.38)	2.45(0.36)	2.41(0.66)
	<i>TPJI</i>	2.31(0.34)	2.14(0.45)	2.47(0.51)	2.81(0.35)	2.76(0.34)	2.87(0.61)
	<i>CSHI</i>	1.08(0.25)	0.45(0.34)	1.31(0.38)	1.38(0.26)	1.27(0.25)	1.49(0.46)

Description. Mean (Standard-Deviation) for expression level of each placental gene, separated by study group and by sex. FS = febrile seizures; GC = glucocorticoids; *CRH* = corticotropin releasing hormone; *NR3C1* = nuclear receptor subfamily 3 group C; *HSD11B* = Hydroxysteroid 11-Beta Dehydrogenase; *TPH* = tryptophan hydroxylase, *SLC6A4* = Solute Carrier Family 6 Member 4; *MAO* = metabolizing enzyme monoamine oxidase; *HTR* = 5-hydroxytryptamine receptor; *GJAI* = Gap junction alpha-1 protein; *TPJI* = Tight-junction protein 1; *CSHI* = Chorionic Somatomammotropin Hormone 1.

Table 4. Differences in expression level of placental genes between study groups.

		df_m, df_r	F	p	η^2_p	FS – Ctrl (95% CI)
GC system, promoter	<i>CRH</i>	1, 49	4.856	0.032	0.090	-1.64 (-3.14 - 0.15)
	<i>NR3C1-α</i>	1, 49	0.260	0.612	0.005	-0.10 (-0.51 – 0.30)
	<i>HSD11B1</i>	1, 49	3.071	0.086	0.059	0.96 (-0.14 – 2.07)
GC system, inhibiter	<i>NR3C1-β</i>	1, 49	1.007	0.321	0.020	0.12 (-0.12 – 0.37)
	<i>HSD11B2</i>	1, 49	<0.001	0.985	<0.001	<0.01 (-0.56 – 0.55)
Serotonergic system	<i>TPH-2</i>	1, 49	0.353	0.555	0.007	0.12 (-0.28 – 0.52)
	<i>SLC6A4</i>	1, 49	1.374	0.247	0.027	0.31 (-0.22 – 0.85)
	<i>MAO-A</i>	1, 49	0.013	0.908	<0.001	-0.05 (-0.90 – 0.80)
	<i>HTR2A</i>	1, 49	0.297	0.588	0.006	0.08 (-0.21 – 0.37)
	<i>HTR2B</i>	1, 49	18.598	<0.001	0.275	1.22 (0.65 – 1.79)
Placental development /fetal growth	<i>GJAI</i>	1, 49	2.035	0.160	0.040	-0.75 (-1.81 – 0.31)
	<i>TPJI</i>	1, 49	1.061	0.308	0.021	-0.51 (-1.49 – 0.48)
	<i>CSHI</i>	1, 49	0.695	0.409	0.014	-0.30 (-1.04 – 0.43)

Description. Main effect of study group on expression level of each studied placental gene. Significant alpha-levels following Bonferroni correction for multiple testing are embolden. df_m = degrees of freedom for the effect of the model; df_r = degrees of freedom of the residuals; FS = febrile seizures; Ctrl = control; CI = confidence interval; GC = glucocorticoids; *CRH* = corticotropin releasing hormone; *NR3C1* = nuclear receptor subfamily 3 group C; *HSD11B* = Hydroxysteroid 11-Beta Dehydrogenase; *TPH* = tryptophan hydroxylase, *SLC6A4* = Solute Carrier Family 6 Member 4; *MAO* = metabolizing enzyme monoamine oxidase; *HTR* = 5-hydroxytryptamine receptor; *GJAI* = Gap junction alpha-1 protein; *TPJI* = Tight-junction protein 1; *CSHI* = Chorionic Somatomammotropin Hormone 1

3.3 Placental gene expression, maternal perceived distress and age at first FS

Age at first FS occurrence was missing for one participant, leading the available sample for analyses conducted on the FS group to 22 in each imputed dataset. A correlation matrix of all variables involved into the combined datasets is shown in Table 5. Average multicollinearity statistics were acceptable ($VIF = 1.168$; $Tolerance = 0.856$).

Combined results for all 100 imputed datasets did not show sex to be a significant predictor of age at first FS ($F(1, 21) = 0.160, p = 0.693$; Table 6). While the correlation matrix shows mRNA level of various placental genes analysed having at least a medium effect size

with age at first FS, whether the relationship is positive (*NR3C-β*, *TPH-2*, *HTR2A*) or negative (*NR3C-α*, *TPJ1*), only *SLC6A4* was revealed as a significant predictor in the regression model. Higher mRNA level for *SLC6A4* predicted a younger age at first FS occurrence, explaining 22.3% of its variance ($F(2, 21) = 2.850, p = 0.027$), which represents a medium effect size (J. Cohen, 1988).

Looking into the combined model, no self-reported variable was revealed as a significant predictor. Exploratory investigation of each dataset showed pregnancy-specific anxiety during the 2nd trimester to be the most recurrent significant predictor, appearing in 64% of imputed datasets. Although not significant in the combined model, this variable remains of interest, notably when considering that no other self-reported variable appears so consistently in the imputed datasets ($\leq 12\%$). Moreover, we note that this variable is only mildly associated with mRNA level of the placental genes evaluated.

Of note, the original dataset yielded incomparable results due to small sample size when missing values for self-reported maternal distress at various time-point is considered ($n = 10$). Still, results drawn from the original dataset are featured in Table 6.

Table 5. Febrile Seizure sample only: Inter-correlation matrix of variables included in the regression analyses, based on combined datasets.

	Age	Sex	CRH	NR3C1- α	HSD11B1	NR3C1- β	HSD11B2	TPH2	SLC6A4	MAO-A	HTR2A	HTR2B	GJA1	TPJ1	CSH1	Stress T1	Dep T1	Anx T1	Stress T2	Dep T2	Anx T2	Stress T3	Dep T3	Anx T3	Stress P
Sex	-.09																								
CRH	.03	-.13																							
NR3C1- α	-.39	.23	.28																						
HSD11B1	-.26	.16	-.18	.57																					
NR3C1- β	.41	.17	-.12	-.50	-.42																				
HSD11B2	-.24	.33	.34	.47	-.02	.19																			
TPH2	.42	-.10	-.29	-.66	-.43	.61	-.23																		
SLC6A4	-.47	.38	-.15	.69	.37	-.38	.22	-.51																	
MAO-A	-.15	.15	.39	.63	.07	-.10	.66	-.41	.53																
HTR2A	.46	-.14	-.33	-.64	-.41	.40	-.35	.87	-.49	-.44															
HTR2B	.05	.08	.06	.37	.65	-.34	.10	-.31	.19	.20	-.23														
GJA1	-.06	-.05	-.20	-.21	-.17	.11	.05	.24	.09	.23	.16	.19													
TPJ1	-.46	.15	-.01	.60	.19	-.36	.45	-.53	.74	.65	-.54	.24	.40												
CSH1	-.27	.17	.45	.38	-.03	-.19	.55	-.35	.27	.74	-.36	.14	.47	.50											
Stress T1	.03	-.15	-.18	-.27	-.25	.13	-.06	.45	.03	-.12	.42	-.28	.12	-.13	-.05										
Dep T1	-.15	.04	-.01	.06	-.13	-.20	.22	-.02	.03	-.21	.04	-.11	-.27	.04	-.10	.52									
Anx T1	-.27	.01	.09	-.06	-.15	-.02	.14	.21	.03	-.17	.14	-.32	-.06	-.01	.08	.69	.69								
Stress T2	-.11	.28	.11	-.16	.01	.16	.17	.21	.01	.08	.01	.13	.31	.09	.29	.34	.13	.39							
Dep T2	-.09	-.10	-.43	-.19	.04	-.05	-.12	-.05	.06	-.29	-.16	-.21	-.04	.03	-.26	.30	.29	.22	.14						
Anx T2	-.49	-.12	-.02	-.01	-.10	-.32	.10	.04	.10	-.16	.01	-.28	-.07	.14	.02	.45	.62	.78	.26	.35					
Stress T3	-.15	.21	.23	.23	.04	-.08	.14	.09	.22	.36	.03	-.08	-.01	.07	.29	.33	.00	.23	.36	-.12	.19				
Dep T3	.14	.23	-.16	.03	.11	-.01	.05	.10	.08	.22	.10	-.02	.02	-.03	.18	.18	-.10	.04	.14	.16	.09	.55			
Anx T3	-.19	.09	.06	.15	-.04	-.25	.02	.04	.15	.09	.02	-.27	-.28	-.03	.01	.38	.22	.34	.14	.24	.43	.65	.48		
Stress P	-.39	-.05	.27	.30	-.02	-.13	.44	-.05	.12	.35	-.22	-.12	.07	.31	.40	.21	.32	.35	.44	.10	.37	.40	.02	.31	
Dep P	-.47	-.07	-.11	.21	-.08	-.34	.23	-.12	.24	.13	-.17	-.29	.07	.38	.23	.27	.45	.39	.10	.29	.50	.06	-.14	.25	.61

Description. Inter-correlation matrix between studied continuous variables in the regression analyses made with the FS group only. These correlational results are drawn from the combination of all 100 imputed datasets. Sex was entered as a dummy variable (0 = Males; 1 = Females). Age = Age at first febrile seizure; CRH = corticotropin releasing hormone; NR3C1 = nuclear receptor subfamily

3 group C; *HSD11B* = Hydroxysteroid 11-Beta Dehydrogenase; *TPH* = tryptophan hydroxylase, *SLC6A4* = Solute Carrier Family 6 Member 4; *MAO* = metabolizing enzyme monoamine oxidase; *HTR* = 5-hydroxytryptamine receptor; *GJAI* = Gap junction alpha-1 protein; *TPJI* = Tight-junction protein 1; *CSHI* = Chorionic Somatomammotropin Hormone 1; Stress = Stress symptoms; Dep = Depression symptoms; Anx = Pregnancy-Specific Anxiety; T1,T2 and T3 = indicates trimester; P = 3 months post-partum

Table 6. Febrile seizure sample only: Relationship between sex, mRNA level of placental genes, self-reported maternal distress and age at first FS.

	β	T	R	R^2	ΔR^2	ΔF
Combined dataset (combination from 100 imputations of $n = 22$ each)						
Step 1			0.089	0.008		
Sex	-0.089	-0.400			0.008	0.160
Step 2			0.480	0.261		
Sex	0.104	0.479			0.008	0.160
<i>SLC6A4</i>	-0.510	-2.346			0.223	5.504
Original dataset ($n = 10$)						
Step 1			0.116	0.013		
Sex	0.116	0.330			0.013	0.109
Step 2			0.870	0.756		
Sex	0.265	1.398			0.013	0.109
<i>TPJI</i>	-0.875	-4.617			0.743	21.317
Step 3			0.946	0.894		
Sex	0.070	0.461			0.013	0.109
<i>TPJI</i>	-0.688	-4.573			0.743	21.317
<i>TPH2</i>	0.445	2.797			0.138	7.822
Step 4			0.990	0.981		
Sex	0.195	2.585			0.013	0.109
<i>TPJI</i>	-0.463	-5.471			0.743	21.317
<i>TPH2</i>	0.645	7.567			0.138	7.822
<i>GJAI</i>	-0.436	-4.758			0.087	22.637

Description. Results of the regression model assessing the relationship between age at first FS, sex (dummy variable; 0 = Male; 1 = Female), stress biomarkers and maternal distress. Combined results are drawn from the combination of all 100 imputed datasets ($n = 22$ each). Results yielded from the original dataset are shown for reference but should be seen with precaution considering small sample size ($n = 10$). Significant results are emboldened. *SLC6A4* = Solute Carrier Family 6 Member 4; *TPJI* = Tight-junction protein 1; *TPH* = tryptophan hydroxylase; *GJAI* = Gap junction alpha-1 protein.

4. Discussion

The aim of this study was to investigate how the placental GC, serotonergic and placental development / fetal growth systems relate to FS incidence and age at first occurrence, which may be indicative of increased FS vulnerability. Significantly greater placental mRNA level of the *HTR2B* gene was found in children with FS. Moreover, increased placental mRNA level of

SLC6A4 predicted a younger age at first FS occurrence. Although no self-reported maternal prenatal symptoms were associated with age at first FS, multiple imputed datasets suggested pregnancy-specific anxiety during the 2nd trimester might be of interest. Placental mRNA levels of placental genes associated with the GC system and placental development / fetal growth were not significantly associated with FS through the MANOVA or regression model, although some of them showed a moderate association with age at first FS through the intercorrelation matrix (*NR3C-β*, *NR3C-α*, *TPH-2*, *HTR2A*, *TPJI*).

To our knowledge, this study is the first to show a link between biomarkers of exposure to prenatal stress and early-life seizures in humans. As such, our results enable us to corroborate a vast body of animal literature suggesting a link between prenatal changes in stress systems and seizure disorders (van Campen et al., 2014).

4.1 Expression of genes in the placental serotonergic system is associated with FS

A novel finding from our study was the link between FS and the placental serotonergic system, since GC have been the prime focus of past studies, due to their involvement in the hippocampus (Huang, 2014). FS were associated with increased mRNA level of *HTR2B* and *SLC6A4*, depending on whether incidence or vulnerability was studied. As such, we believe *HTR2B* may be associated with FS propensity, thus explaining the difference with healthy controls. Meanwhile, increased mRNA level of placental *SLC6A4* could be linked to an increased sensitivity to FS in children who might already be predisposed, explaining a younger age at first occurrence.

While brain and / or peripheral *HTR2B* and *SLC6A4* expression is associated with the stress system (Philibert et al., 2007; Provenzi et al., 2016), little is known on the function of these genes in the placenta. Hence, although past studies have suggested the placental serotonergic system might be modulated by prenatal stress (St-Pierre et al., 2016), the consequences of changes in placental *HTR2B* or *SLC6A4* mRNA level are not understood. As such, the mechanisms underlying their relationship with FS can only be the subject of exploratory hypotheses, described as follow.

First, serotonin is involved in fetal neurodevelopment. Studies suggest a serotonergic balance seems necessary as early as the first trimester of pregnancy to maintain normal placental function and structure, as well as various facets of neuroanatomy (Rosenfeld, 2019). Hence, both a lack and an excess of serotonin may induce alterations in neuronal formation (Nordquist

& Oreland, 2010). On that note, it has been suggested that placental *SLC6A4* in humans may be involved in serotonin transportation to the embryo (Viau et al., 2009). Changes in the placental serotonergic system could also interact with maternal serotonin levels, further affecting the placenta and fetal development. Nevertheless, knowledge on the exact involvement of placental *SLC6A4* is limited, and even fewer describe the functions of placental *HTR2B*. Hence, given limited knowledge, studies are needed to confirm whether changes in these placental genes may be associated with neurodevelopmental alterations predisposing the brain to seizures.

Secondly, long-term changes in the serotonergic system may have pro-convulsant properties. Lower levels of extracellular serotonin have been identified in people with seizure disorders, including FS (Bagdy et al., 2007; Giroud et al., 1990). Still, whether these types of changes may be induced through the differences in placental mRNA level of genes involved in the serotonin system we uncovered is unknown and should be investigated in the future.

Thirdly, prenatal changes in the serotonin system may influence FS through interactions with the fetal stress reactivity axis (Kapoor, Dunn, Kostaki, Andrews, & Matthews, 2006). Alterations of the stress reactivity axis, involving GC, has frequently been associated with seizure vulnerability and severity through reduced hippocampal inhibition and increased excitability (Huang, 2014). As the serotonin system appears to be a greater predictor of age at first FS onset in our study, these results could suggest that long-term alterations in GC levels associated with seizure disorders could be rather linked to alteration of the placental serotonergic system. Moreover, increased GC can further lower extracellular serotonin, inducing a feedback loop affecting seizure disorders through both serotonin and GC levels (Leonard, 2005).

Lastly, common pathophysiology could be associated with both sensitivity to seizures and stress, thus explaining the coexistence of abnormal expression of serotonin genes and FS. For instance, inflammation is involved in seizure disorders and anxiety or depression comorbidities (de Vries et al., 2016). Moreover, an interactive and/or additive effect of prenatal stress on genetic predisposition could explain our results. Supposing increased *HTR2B* expression could be innate and associated with seizure propensity, higher expression level of *SLC6A4* could be brought on environmental influences such as prenatal stress (Provenzi et al., 2016) and interact with genetic predisposition to influence FS vulnerability. An interactive and additive effect of the genetic and stress combination has been supported by animal models targeting other genes (Desgent et al., 2012).

Incidentally, the correlation matrix shows age at first FS may also be related to mRNA level of other placental genes (*NR3C-β*, *NR3C-α*, *TPH-2*, *HTR2A*, *TPJI*). Although these did not emerge as significant predictors, they warrant further investigation to provide us with a more comprehensive understanding of the relationship between changes in placental genes and seizures. Moreover, despite our proposed hypotheses, a proper understanding of the mechanisms underlying the relationship between changes in placental gene expression and FS is confined by the limited current knowledge on placental genes. Hence, future studies are needed for a profound comprehension of this relationship and the therapeutic value it may have.

4.2 Is perceived maternal distress independently linked to FS?

We previously showed maternal perceived pre and postnatal emotional distress to be predictive of age at first FS occurrence (Thébault-Dagher et al., 2017). Results drawn from the combined imputed datasets do not reproduce these results. Still, pregnancy-specific anxiety during the 2nd trimester frequently emerged as a predictor across datasets, coherently with previous results. The correlation matrix shows this variable is only mildly correlated with *SLC6A4*, or other placental genes. Hence, while it is possible that the effect uncovered in our previous study might be explained by changes in mRNA levels of placental *SLC6A4* or other genes analysed, the effect of pregnancy-specific anxiety during the 2nd trimester is more likely lost through changes in degrees of freedom. Nevertheless, the current study does not enable us to confirm this variable is distinctively associated with FS when the effect of placental genes is considered.

Self-reported psychological assessment may evaluate multiple behavioral phenotypes with varying underlying pathways (Mustonen et al., 2018). Thus, questionnaires can evaluate constructs associated with a combination of biological pathways, that were not necessarily assessed in our study. Moreover, studies show perceived distress does not always correlate with biomarkers of distress (Laplante et al., 2004). Hence, studies combining biological sampling and questionnaires to assess the effect of prenatal stress yield mixed results. Thus, we advise these domains should concurrently be investigated, as they can lead to distinct conclusions.

4.3 Study design strengths and limits

Strengths and limitations specific to the whole 3D cohort study and our sample, including generalizability, have been previously described (Fraser et al., 2016). As part of this cohort, we were able to study prenatal stress biomarkers associated with subsequent FS

development in a prospective manner. However, our study was conducted on a small sample size, given the number of children presenting with FS and placentas available for analyses. Small sample size, large number of variables and the quantity of imputed datasets may have affected statistical power. Future studies with a larger sample size could provide additional support to our results, notably regarding the role of sex differences.

Importantly, while our research yielded pertinent and novel results, study design and analyses were limited by the available knowledge and technology. For instance, some components of the serotonin system that have been described in the human placenta such as *TPHI* could not be analysed using the available technology. Moreover, components of the serotonergic system have newly been found and described in the human placenta after completion of the study (Karahoda et al., 2020). Nevertheless, our study put the table for future research involving placental gene analyses and early-life seizures, leading to pertinent hypotheses to be explored.

5. Conclusion

Our study leads to novel and important findings regarding the link between prenatal stress and seizure disorders. We have shown that elevated mRNA level of placental genes involved in the serotonergic system is associated with increased FS incidence and vulnerability. These findings contribute to previous literature hypothesizing a relationship between early-life stress and seizures, by showing this relationship is biologically based. We now raise further questions about the mechanisms involved in the relationship between placental serotonin and seizure disorders, which are restricted by limited knowledge available on the placental serotonergic system. Future work should carefully study these mechanisms and how they may be applied to other seizure disorders, such as epilepsy. For instance, placental serotonin genes may represent biomarkers of sensitivity so seizures. Thus, studying this system could lead to early detection and intervention on the risk of developing seizure disorders late in life.

References

- American Academy of Pediatrics. (2011). Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*, *127*(2), 389.
- Auda, G. R., Kirk, S. H., Billett, M. A., & Billett, E. E. (1998). Localization of monoamine oxidase mRNA in human placenta. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, *46*(12), 1393-1400.
- Azpurua, H., Funai, E. F., Coraluzzi, L. M., Doherty, L. F., Sasson, I. E., Kliman, M., & Kliman, H. J. (2010). Determination of placental weight using two-dimensional sonography and volumetric mathematic modeling. *American journal of perinatology*, *27*(02), 151-155.
- Bagdy, G., Kecskemeti, V., Riba, P., & Jakus, R. (2007). Serotonin and epilepsy. *Journal of neurochemistry*, *100*(4), 857-873. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.04277.x
- Beijers, R., Buitelaar, J. K., & de Weerth, C. (2014). Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond the HPA axis. *European child & adolescent psychiatry*, *23*(10), 943-956.
- Burton, G., Sebire, N., Myatt, L., Tannetta, D., Wang, Y.-L., Sadovsky, Y., . . . Redman, C. (2014). Optimising sample collection for placental research. *Placenta*, *35*(1), 9-22.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). New Jersey: Lawrence Erlbaum.
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior.*, 385-396.
- Davis, E. P., & Sandman, C. A. (2010). The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. *Child Development*, *81*(1), 131-148.
- de Vries, E. E., van den Munckhof, B., Braun, K. P. J., van Royen-Kerkhof, A., de Jager, W., & Jansen, F. E. (2016). Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *63*, 177-190. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.02.007
- Desgent, S., Duss, S., Sanon, N. T., Lema, P., Lévesque, M., Hébert, D., . . . Carmant, L. (2012). Early-life stress is associated with gender-based vulnerability to epileptogenesis in rat pups. *PLoS One*, *7*(8), e42622.

- Diego, M. A., Jones, N. A., Field, T., Hernandez-Reif, M., Schanberg, S., Kuhn, C., & Gonzalez-Garcia, A. (2006). Maternal psychological distress, prenatal cortisol, and fetal weight. *Psychosomatic Medicine*, *68*(5), 747-753.
- Draper, N., & Stewart, P. M. (2005). 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. *Journal of endocrinology*, *186*(2), 251-271.
- Dunkel-Schetter, C. (1998). Maternal stress and preterm delivery. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, *3*, 39-42.
- 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. doi:10.1006/hbeh.2002.1839
- Fraser, W. D., Shapiro, G. D., Audibert, F., Dubois, L., Pasquier, J. C., Julien, P., . . . Luo, Z. C. (2016). 3D Cohort Study: The Integrated Research Network in Perinatology of Quebec and Eastern Ontario (IRNPQEO). *Paediatric and Perinatal Epidemiology*.
- Ge, X., Shi, Y., Li, J., Zhang, Z., Lin, X., Zhan, J., . . . Leng, Y. (2015). Development of the human fetal hippocampal formation during early second trimester. *Neuroimage*, *119*, 33-43.
- Gholipoor, P., Saboory, E., Ghazavi, A., Kiyani, A., Roshan-Milani, S., Mohammadi, S., . . . Rasmi, Y. (2017). Prenatal stress potentiates febrile seizure and leads to long-lasting increase in cortisol blood levels in children under 2years old. *Epilepsy & Behavior*, *72*, 22-27. doi:10.1016/j.yebeh.2017.04.021
- Giroud, M., Dumas, R., Dauvergne, M., D'Athis, P., Rochette, L., Beley, A., & Bralet, J. (1990). 5-Hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions. *Epilepsia*, *31*(2), 178-181.
- Huang, L.-T. (2014). Early-life stress impacts the developing hippocampus and primes seizure occurrence: cellular, molecular, and epigenetic mechanisms. *Frontiers in molecular neuroscience*, *7*.
- Huizink, A. C., Mulder, E. J., & Buitelaar, J. K. (2004). Prenatal stress and risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility? *Psychological bulletin*, *130*(1), 115-142. doi:10.1037/0033-2909.130.1.115

- Kapoor, A., Dunn, E., Kostaki, A., Andrews, M. H., & Matthews, S. G. (2006). Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. *The journal of physiology*, 572(1), 31-44.
- Karahoda, R., Horackova, H., Kastner, P., Matthios, A., Cerveny, L., Kucera, R., . . . Abad, C. J. A. P. (2020). Serotonin homeostasis in the materno-fetal interface at term: role of transporters (SERT/SLC6A4 and OCT3/SLC22A3) and monoamine oxidase A (MAO-A) in uptake and degradation of serotonin by human and rat term placenta. *Acta Paediatrica*.
- Lanoix, D., Lacasse, A. A., St-Pierre, J., Taylor, S. C., Ethier-Chiasson, M., Lafond, J., & Vaillancourt, C. (2012). Quantitative PCR pitfalls: the case of the human placenta. *Mol Biotechnol*, 52(3), 234-243. doi:10.1007/s12033-012-9539-2
- Laplante, D. P., Barr, R. G., Brunet, A., Du Fort, G. G., Meaney, M. L., Saucier, J.-F., . . . King, S. (2004). Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers. *Pediatric Research*, 56(3), 400-410.
- Laurent, L., Deroy, K., St-Pierre, J., Côté, F., Sanderson, J. T., & Vaillancourt, C. (2017). Human placenta expresses both peripheral and neuronal isoform of tryptophan hydroxylase. *Biochimie*, 140, 159-165.
- Leonard, B. E. (2005). The HPA and immune axes in stress: The involvement of the serotonergic system. *European Psychiatry*, 20, S302-S306. doi:10.1016/S0924-9338(05)80180-4
- Mayhew, T. (2006). Stereology and the placenta: where's the point?—a review. *Placenta*, 27, 17-25.
- Mueller, B. R., & Bale, T. L. (2008). Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *Journal of Neuroscience*, 28(36), 9055-9065.
- Mulder, E., De Medina, P. R., Huizink, A., Van den Bergh, B., Buitelaar, J., & Visser, G. (2002). Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early human development*, 70(1), 3-14.
- Mustonen, P., Karlsson, L., Scheinin, N. M., Kortelasma, S., Coimbra, B., Rodrigues, A. J., & Karlsson, H. (2018). Hair cortisol concentration (HCC) as a measure for prenatal psychological distress — A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 92, 21-28. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.03.019

- Nordquist, N., & Oreland, L. (2010). Serotonin, genetic variability, behaviour, and psychiatric disorders-a review. *Upsala journal of medical sciences*, *115*(1), 2-10.
- O'Donnell, K., O'Connor, T. G., & Glover, V. (2009). Prenatal stress and neurodevelopment of the child: focus on the HPA axis and role of the placenta. *Developmental Neuroscience*, *31*(4), 285-292. doi:10.1159/000216539
- Philibert, R., Madan, A., Andersen, A., Cadoret, R., Packer, H., & Sandhu, H. (2007). Serotonin transporter mRNA levels are associated with the methylation of an upstream CpG island. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *144*(1), 101-105.
- Pidoux, G., Gerbaud, P., Gnidehou, S., Grynberg, M., Geneau, G., Guibourdenche, J., . . . Malassiné, A. (2010). ZO-1 is involved in trophoblastic cell differentiation in human placenta. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, *298*(6), C1517-C1526.
- Provenzi, L., Giorda, R., Beri, S., & Montirosso, R. (2016). SLC6A4 methylation as an epigenetic marker of life adversity exposures in humans: A systematic review of literature. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *71*, 7-20. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.08.021
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D scale a self-report depression scale for research in the general population. *Appl. Psychol. Meas*, *1*(3), 385-401.
- Reaume, A. G., de Sousa, P. A., Kulkarni, S., Langille, B. L., Zhu, D., Davies, T. C., . . . Rossant, J. (1995). Cardiac malformation in neonatal mice lacking connexin43. *Science*, *267*(5205), 1831-1834.
- Rosenfeld, C. S. (2019). Placental serotonin signaling, pregnancy outcomes, and regulation of fetal brain development. *Biology of reproduction*.
- Sankoh, A. J., Huque, M. F., & Dubey, S. D. (1997). Some comments on frequently used multiple endpoint adjustment methods in clinical trials. *Statistics in Medicine*, *16*(22), 2529-2542.
- Sciarra, J. J., Sherwood, L. M., Varma, A. A., & Lundberg, W. B. (1968). Human placental lactogen (HPL) and placental weight. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, *101*(3), 413-416.
- Shinnar, S., & Glauser, T. A. (2002). Febrile seizures. *Journal of Child Neurology*, *17*(1 suppl), S44-S52.

- St-Pierre, J., Laplante, D. P., Elgbeili, G., Dawson, P. A., Kildea, S., King, S., & Vaillancourt, C. (2018). Natural disaster-related prenatal maternal stress is associated with alterations in placental glucocorticoid system: The QF2011 Queensland Flood Study. *Psychoneuroendocrinology*, *94*, 38-48. doi:<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.04.027>
- St-Pierre, J., Laurent, L., King, S., & Vaillancourt, C. (2016). Effects of prenatal maternal stress on serotonin and fetal development. *Placenta*, *48 Suppl 1*, S66-S71. doi:10.1016/j.placenta.2015.11.013
- Sterne, J. A., White, I. R., Carlin, J. B., Spratt, M., Royston, P., Kenward, M. G., . . . Carpenter, J. R. (2009). Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *British Medical Journal*, *338*, b2393.
- Thébault-Dagher, F., Herba, C. M., Séguin, J. R., Muckle, G., Lupien, S. J., Carmant, L., . . . Lippé, S. (2017). Age at first Febrile Seizure correlates with perinatal maternal emotional symptoms. *Epilepsy Research*, *135*, 95 - 101.
- van Campen, J. S., Jansen, F. E., de Graan, P. N. E., Braun, K. P. J., & Joëls, M. (2014). Early life stress in epilepsy: A seizure precipitant and risk factor for epileptogenesis. *Epilepsy & Behavior*, *38*, 160-171. doi:10.1016/j.yebeh.2013.09.029
- Vandesompele, J., De Preter, K., Pattyn, F., Poppe, B., Van Roy, N., De Paepe, A., & Speleman, F. (2002). Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome biology*, *3(7)*, research0034. 0031.
- Viau, M., Lafond, J., & Vaillancourt, C. (2009). Expression of placental serotonin transporter and 5-HT 2A receptor in normal and gestational diabetes mellitus pregnancies. *Reproductive biomedicine online*, *19(2)*, 207-215.
- Wilson, M., & Ford, S. (2001). Comparative aspects of placental efficiency. *Reproduction (Cambridge, England) Supplement*, *58*, 223-232.

Chapitre V : Réponse biologique de stress et CF

Febrile seizures and increased stress sensitivity in children: how it relates to seizure characteristics (Article 4)

Thébaault-Dagher, F.^{1,2,3}, Lafontaine, M.-P.^{1,2,3}, Knoth, I.S.³, Deguire, F.^{1,2,3}, Sheppard, E.^{1,2,3}, Cook, R.³, Lagacé, M.³, Gravel, J.³, Lupien, S.J.^{4,5}, Lippé, S.^{1,2,3}

¹ Department of Psychology, Université de Montréal, ² Centre de recherche en neuropsychologie et cognition, Université de Montréal, ³ CHU Sainte-Justine Research Center, Université de Montréal, ⁴ Psychiatry Department, Université de Montréal, ⁵ Center for Studies on Human Stress, Institut universitaire en santé mentale de Montréal

Publié dans *Epilepsy & Behavior* (2019), 95, 154-160, DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.03.022

Highlights

- Human studies showing a seizure-stress relationship in early childhood are lacking
- History of simple febrile seizures is associated with increased stress sensitivity
- Increased stress sensitivity is not a cause of febrile seizure severity

Abstract

Background: Studies suggest the relationship between seizures and stress starts early in life. However, evidence of long-term altered stress reactivity following early life seizures is lacking. Our objectives were to assess alterations in stress hormone reactivity in children with past febrile seizures (FS) and investigate how these alterations relate to clinical characteristics.

Method: This case-control study compared a convenience sample of children with simple FS ($n=24$), complex FS ($n=18$), and matched healthy controls ($n = 42$). Stress was induced by electrode placement for an electroencephalography exam. Salivary cortisol to stress, using three samples collected before and after the stressor, was compared between groups and sex. The relationship between stress reactivity and clinical characteristics (i.e. FS duration, age at first FS, time since the last FS) was investigated.

Results: Cortisol reactivity to stress was significantly different depending on study groups, $F(1, 78) = 6.415, p = 0.003, \eta^2_p = 0.141$, but not sex nor was there a significant interaction between group and sex ($p \geq 0.581$). Simple FS participants showed higher cortisol reactivity to stress ($M = 14.936, SD = 26.852$) compared to complex FS ($M = -4.663, SD = 18.649, p = 0.015$) and controls ($M = -3.817, SD = 18.907, p = 0.003$). There was no significant difference between participants with complex FS and controls ($p > 0.999$). Stress reactivity was not linked to clinical characteristics.

Conclusions: Children with past simple FS showed greater changes in salivary cortisol following stress, suggesting enhanced stress sensitivity. As similar results were not found in a population with complex FS, our study shows stress alterations are not caused by seizure severity. Future studies are needed to investigate whether stress sensitivity may be premorbid to simple FS and may contribute to simple FS incidence.

Keywords: cortisol; corticosteroid; HPA axis; convulsion; epilepsy.

1. Introduction

Febrile Seizures (FS) are associated with fever episodes in young children without a history of spontaneous seizures or neurological insults (American Academy of Pediatrics, 2011). They are the most common pediatric seizures, affecting 2 to 5% of children before age 5 (International League Against Epilepsy, 1993; Offringa et al., 1994). Although FS are common neuropsychiatric emergencies, they are seen as benign, and seizure frequency is low, with only 30% of patients showing overall seizure recurrence (Offringa et al., 1994). Nevertheless, FS with complex features (i.e., >1 seizure during the fever episode, and / or focal, and / or ≥ 10 minutes seizure duration) have been associated with poorer outcome, including lasting increased anxiety and depressive symptoms (Berg & Shinnar, 1996; Hesdorffer et al., 2011; Sheppard et al., in prep). Anxiety and depressive symptoms are amongst the most frequent seizure precipitants reported by people with epilepsy (Frucht, Quigg, Schwaner, & Fountain, 2000; Haut, Hall, Masur, & Lipton, 2007), consequently a relationship between anxiety or depressive symptoms and seizures, which would be mediated through physiological stress, has received some support (Joëls, 2009). Incidentally, common underlying mechanisms between seizures and stress have been suggested through familial clustering research (Hesdorffer, Caplan, & Berg, 2012). In that context, changes in basal stress hormone and stress reactivity axis found in people with epilepsy (Mazarati et al., 2009; Zobel et al., 2004) may be related to higher prevalence of psychiatric symptoms in this population (Mazarati et al., 2009; Tellez-Zenteno, Patten, Jetté, Williams, & Wiebe, 2007).

Clear evidences from animal studies suggest the seizure-stress relationship begins during early infancy, hence this relationship in early childhood has been suggested in humans as well (van Campen, Jansen, de Graan, Braun, & Joels, 2014). More precisely, early life stress in animals and humans induces alterations in stress hormones secretion, regulation of the stress reactivity axis, and neuroanatomical changes predisposing the brain to seizures (Koe, Salzberg, Morris, O'Brien, & Jones, 2014; Lupien, McEwen, Gunnar, & Heim, 2009; Salzberg et al., 2007). Complementarily, animal models show early life seizures are associated with changes in stress hormones levels (Baram & Schultz, 1991; Desgent et al., 2012; Lai, Yang, & Huang, 2008; Salzberg et al., 2007). Despite strong evidence in late childhood and adult human studies of a seizure-stress relationship (Allendorfer et al., 2014; van Campen et al., 2015), we do not know if early life seizures are associated with altered physiological reactivity to stress in human

infants and toddlers. Moreover, it is unknown whether this association is present following seizures of low severity and frequency such as FS.

We aimed to investigate stress reactivity, as measured through salivary cortisol to experimental stress, in children with past FS. Additionally, we assessed how FS characteristics relate to stress reactivity. We hypothesized that stress reactivity differs between children with past simple FS, complex FS, and healthy controls, and may vary depending on clinical characteristics (i.e. FS duration, age at first FS, time since the last FS). Alterations in physiological stress following early-life benign seizures would increase our understanding of the seizure-stress relationship, providing insights into the mechanisms underlying FS prognosis.

2. Material and methods

2.1 Participants

This case-control study compared children with past simple FS, complex FS, and healthy controls. Cases were otherwise healthy children who were admitted to the emergency department of a tertiary care, university affiliated pediatric Hospital (CHU Sainte-Justine), between 10 to 24 months of age, following a simple or complex FS episode meeting the American Academy of Pediatrics criteria (American Academy of Pediatrics, 2011) from August 2015 to May 2018. A number of control equivalent to the total number of children with FS evaluated was recruited through social media. Children with simple FS, complex FS, and controls had similar age, sex, and socio-economical status (SES) distribution when tested. Children born before 34 weeks of gestational age, with a history of health problems that could affect neurological development or suspicions of developmental delay were excluded.

The study was approved by the CHU Sainte-Justine Research Ethics Board. Legal guardians gave verbal consent when contacted and gave written informed consent when arriving at the laboratory. They were free to withdraw at any time in the study. Families were given a 30\$ compensation for their participation.

2.2 Descriptive measures

Sociodemographic characteristics and personal history were assessed using an in-house questionnaire. Cognitive skills were evaluated using the *Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition* (Bayley & Reuner, 2006), and adaptive behaviors were assessed using the *Adaptive Behavior Assessment System – Second Edition* (Harrison & Oakland, 2003)

completed by the parent. Finally, as FS may lead to parental stress, parents of the FS groups were asked to complete the 4-item short form of the *Perceived Stress Scale* (Cohen, Kamarck, & Mermelstein, 1983), measuring the degree to which they appraise their current situation as stressful. Developmental assessment and questionnaires were scored by a Doctoral student in Neuropsychology.

FS characteristics were extracted from medical records by a Doctoral student in Neuropsychology specialized in seizure disorders using a standardized report form. Dates, duration and type of each FS episode were noted. Results of neurological exams, if applicable, were also obtained. According to FS characteristics, children with FS were divided in two study groups: simple (isolated, < 10 minutes, and generalized) and complex FS. For descriptive purposes, complex FS were further classified as multiple (> 1 during the fever episode), focal, prolonged (FS duration \geq 10 minutes), and/or Febrile Status Epilepticus (FS duration \geq 30 minutes, or repeated FS \geq 30 minutes without regaining consciousness) (Berg & Shinnar, 1996).

2.3 Experimental stress and cortisol assessment

Acute stress was induced using reduced parental support and mild arm restraint during an electroencephalography (EEG) net placement, as this evaluation was required to meet other objectives of the study. Studies in school-aged children show exposure to medical procedures and novelty leads to increased stress reactivity, as assessed by significant increase in cortisol levels (Lupien et al., 2011). However, stressor paradigms in children aged 10-24 months, including EEG net placement and evaluation, have a low success rate (Gunnar, Talge, & Herrera, 2009). Reviews suggest supportiveness of adults could be buffering increased cortisol to stress (Gunnar et al., 2009). In that context, threats to parental support may help induce cortisol reactivity to stress in infants and toddlers. Thus, during installation, participants were seated on their parent's lap and, as children tried to pull on the EEG net, parents were asked to immobilize their children's arms and maintain restraint despite fussiness and distress. Saliva sampling for assessment of cortisol levels were taken to measure stress reactivity to the EEG procedure. The first saliva sample was taken before entering the exam room. The second and third saliva samples were collected approximately 20 and 45 minutes following the stressor, providing cortisol measures during acute stress reactivity (Gunnar & White, 2001).

Salivary samples were obtained using sterile synthetic swabs (SalivaBio Children's Swab; Salimetrics LLC, Carlsbad, CA). Cortisol concentration was determined with a high

sensitivity enzyme immune assay kit (Salimetrics State College, PA, catalog No. 1-3102). Samples with a reading exceeding the upper limit for detection or significant intra-assay coefficient of variation were rerun at a dilution. All samples for a participant were analysed in the same batch, and each batch consisted of males and females of all study groups. Comprehensive information regarding cortisol assessment is shown in Supplementary material 1.

Experimental stress was induced during a morning or early-afternoon appointment at CHU Sainte-Justine. Morning and afternoon testings were evenly balanced across groups to control for impact of the circadian rhythm. Parents were instructed to postpone the evaluation if participants were sick, teething, or had an unusual bad night of sleep. No solid food was given during the testing and the mouth was thoroughly rinsed prior to saliva samples if participants had liquid food or put an object (e.g. pacifier) in their mouth to avoid contamination.

2.4 Statistical analyses

Children with cortisol readings exceeding the upper limit after dilution, significant outlying (± 3 Z score) timing characteristics (i.e. time at first sample, total evaluation duration) or missing samples were excluded. Outlying cortisol values were replaced by plausible values (Z score = 3) (Ghosh & Vogt, 2012) to reduce possible bias. To obtain a single value representing stress reactivity, an area under the curve index with respect to increase (AUCi) (Pruessner, Kirschbaum, Meinlschmid, & Hellhammer, 2003) was calculated using cortisol levels for each sample and time between samples. The AUCi is commonly used to study stress reactivity through changes in cortisol levels. Positive AUCi suggests increased cortisol and higher absolute values suggest larger changes. Supplemental information on cortisol analysis is shown in Supplementary material 1.

To test our hypothesis, a two-way ANOVA with Bonferroni *post-hoc* tests were conducted to compare study groups (i.e. simple FS VS complex FS VS controls), sex, and the sex-group interaction on the AUCi. Sex was added to the analysis as animal testing on rodents show the seizure-stress relationship may depend on sex hormones (Desgent et al., 2012). To explore how clinical characteristics relate to stress reactivity, the relationships between AUCi and duration of the longest FS, age at first FS and the time since the last FS of all FS participants were examined using Pearson's bivariate correlations.

Analyses were carried out using IBM SPSS 25.0 (IBM, Armonk, NY). Normality was examined through visual inspection of histograms and quantile-quantile plots; logarithmic transformations were applied to non-normally distributed variables. Homogeneity of variance was assessed using Levene's Test. Analyses were performed on complete cases, statistical significance was defined as a two-sided alpha level ≤ 0.05 . One-way analyses of variance (ANOVA) and Chi-Square tests of independence were computed to examine differences in participants' characteristics and study protocol to ensure group comparability. Pearson's bivariate correlations were conducted between AUC_i and participants' characteristics to verify these variables would not confound our results. Assumptions necessary to conduct all analyses were verified and satisfied.

3. Results

3.1 Descriptive and control results

We identified 108 children with past FS, 54 families declined to participate, and seven children did not meet inclusion criteria, thus 47 children with FS were recruited and evaluated. The most common reason for refusal was lack of interest. Following exclusion ($n = 5$; 1 out-of-curve reading, 1 missing samples, 3 outlying timing), 42 children with FS were included in our analyses. Prior to analyses, they were classified into two study groups: those with past simple ($n = 24$; *Median* age = 19.07 months, *interquartile ratio*; *IQR* = 15.76 – 21.99) and complex FS ($n = 18$; *Median* age = 16.52 months, *IQR* = 13.43 – 20.75). They were compared to 42 healthy controls (*Median* age = 15.03 months, *IQR* = 10.93 – 25.80), leading to a total sample size of 84 children (*Median* age = 16.65 months, *IQR* = 12.21 – 21.26).

FS types and quantity are shown in Table 1. Children in the complex FS group had their first FS on average 2 months younger than the simple FS group. Overall median seizure duration was 2 minutes (*IQR* = 1 - 5), with a bias for shorter duration. Finally, time since the last FS episode and perceived parental stress was similar between FS groups ($p > 0.350$). Parental stress was low, indicating parents “almost-never” experienced feelings of distress in the last month.

Descriptive statistics and comparisons are shown in Table 2. No significant group differences were found regarding descriptive variables, suggesting group comparability. Furthermore, there were no significant differences in study protocol, indicating data collection was comparable across study groups. Cortisol levels varied from 0.0135 to 1.1731 $\mu\text{g/dl}$.

Comprehensive cortisol and evaluation results are shown in Supplementary material 1. Visual inspection of variability in cortisol trajectories (Figure 1a) shows stress was not successfully induced in all study participants, despite reduced parental supportiveness. More precisely, increased cortisol reactivity to stress, as defined by an untransformed $AUC_i > 0$ was successfully achieved in 49% of study participants. AUC_i was not associated with participants' characteristics ($p \geq 0.080$), thus these characteristics should not confound our main analysis.

Table 1. Clinical characteristics and group differences.

	Simple FS ($n = 24$)		Complex FS ($n = 18$)		<i>p</i>
	<i>n</i> ^a	<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>n</i> ^a	<i>M</i> (<i>SD</i>)	
Quantity of FS episodes					0.158
1	22		11		
2	1		2		
3	1		2		
4	0		1		
5	0		2		
Complex type					n.a.
Focal	n.a		4 ^b		
Multiple	n.a		7 ^b		
Prolonged	n.a		5 ^b		
FSE	n.a		5 ^b		
Age at first FS, months	24	15.98(4.18)	18	13.34(3.50)	0.036
Time between last FS and testing, months	24	2.23(1.65)	18	1.76(1.04)	0.350

Note. Descriptive statistics (Mean, *M*; standard-deviation, *SD*) for clinical features. Values in the table are prior transformation. Group differences were computed with one-way ANOVAs and Chi-square tests of independence, *p-values* are included in the table and embolden when significant. FS = Febrile seizures.

^a Missing values account for *n* inconsistency,

^b Total number adds over 18 because of overlap (one child had both focal and multiple seizures, one both focal and prolonged seizures and one both multiple and prolonged seizures).

Table 2. Descriptive statistics and group differences.

	Simple FS (<i>n</i> = 24)		Complex FS (<i>n</i> = 18)		Control (<i>n</i> = 42)		<i>p</i>
	<i>n</i> ^a	<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>n</i> ^a	<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>n</i> ^a	<i>M</i> (<i>SD</i>)	
Participants' characteristics							
Age at testing, months	24	18.80	18	16.75(4.25)	42	15.96(5.89)	0.103
Sex							0.543
Male	10		8		23		
Female	14		10		19		
Gestational age at birth							0.987
Term	17		14		34		
Late preterm	1		1		2		
Parental civil status							0.474
Together	19		15		31		
Separated	0		0		3		
Single parent	1		0		1		
Family income							0.311
<40 000\$CA per year	2		0		5		
≥40 000\$CA per year	15		14		28		
Maternal education, years	19	16.05(2.68)	15	16.67(2.41)	36	17.86(3.62)	0.116
Paternal education, years	18	15.44(3.58)	15	16.07(1.94)	34	16.79(3.86)	0.399
Cognitive skills, PR	24	57.21(20.43)	18	69.06(22.04)	42	62.12(23.88)	0.248
Adaptive behaviors, PR	17	43.65(23.75)	14	54.29(25.66)	32	47.91(28.68)	0.548
Perceived stress, sum	19	4.16(2.79)	13	4.00(2.80)	n.a.	n.a.	0.876 ^b
Study protocol							
Time at 1 st sample, hh:mm	24	10:46(1:34)	18	10:49(1:41)	42	10:45(1:49)	0.987
Testing duration, min	24	54.88(5.00)	18	52.17(4.93)	42	53.00(4.13)	0.133
Cortisol 1 st sample, µg/dl	24	0.15(0.13)	18	0.23(0.25)	42	0.19(0.18)	0.345
Cortisol 2 nd sample, µg/dl	24	0.19(0.13)	18	0.20(0.18)	42	0.17(0.11)	0.703
Cortisol 3 rd sample, µg/dl	24	0.19(0.12)	18	0.22(0.21)	42	0.16(0.15)	0.370

Note. Descriptive statistics (Mean, *M*; standard-deviation, *SD*) for participants' characteristics (excluding clinical features) and study protocol. Values in the table are following winsorization, prior to transformation. Group differences were computed with one-way ANOVAs and Chi-square tests of independence, *p-values* are included in the table. FS = Febrile seizures; PR = Percentile rank.

^a Missing values account for *n* inconsistency,

^b Controls were not included in this analysis.

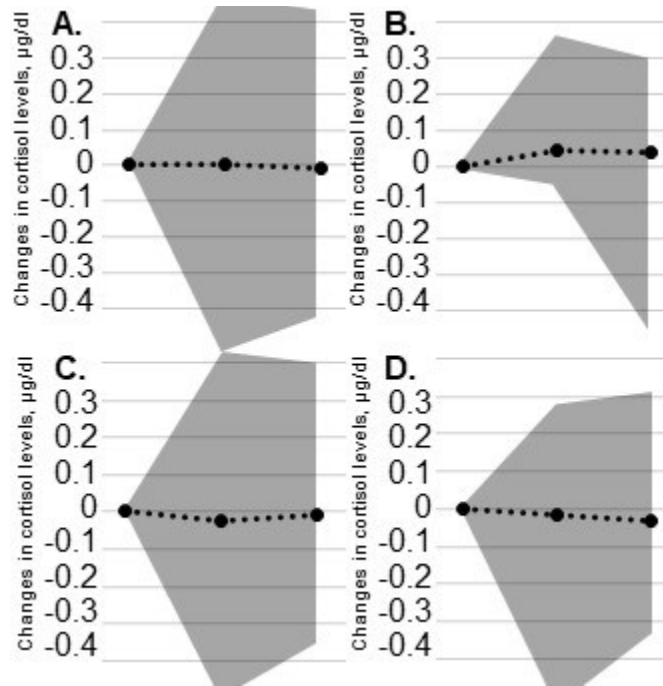


Figure 1. Changes in cortisol levels throughout the experiment.

Description. Dotted black line represents mean cortisol trajectory per group; shaded area represents overall variation in cortisol trajectory throughout the experiment. Models were baseline-adjusted and show changes in cortisol levels between measurement times ($X_1 = 0$; $X_2 = Sample_2 - Sample_1$; $X_3 = Sample_3 - Sample_1$). Models built using untransformed and winsorized cortisol values. A. All participants; B. Simple FS group; C. Complex FS group; D. Control group. Shows the Simple FS group has less variation in cortisol trajectory than the other study groups and overall study sample.

3.2 Stress reactivity and febrile seizures type and clinical characteristics

A two-way ANOVA revealed cortisol reactivity to stress was significantly different depending on study group, $F(1, 78) = 6.415, p = 0.003$ (Figure 2). The effect size for group differences was large ($\eta^2_p = 0.141$) (Cohen, 1988). Bonferroni *post-hoc* analyses revealed the simple FS group showed higher cortisol reactivity to stress ($M = 14.936, SD = 26.852$) compared to complex FS ($M = -4.663, SD = 18.649, p = 0.015, 95\% CI = 3.06$ to 36.49) and controls ($M = -3.948, SD = 18.907, p = 0.003, 95\% confidence interval; CI = 4.87$ to 32.35). There was no significant difference between participants with complex FS and controls ($p > 0.999$). Visual

inspection of participants' distribution (Figure 2) and variability in cortisol trajectory (Figure 1b, c, d) suggests children with past simple FS showed increased cortisol to stress more consistently than complex FS and controls, although the study design was comparable across study groups. Coherently, untransformed AUCi data shows increased cortisol reactivity to stress was achieved in 71% of the children with simple FS group, as opposed to 33% and 43% of the complex FS and healthy controls groups, respectively. Significant differences were not found for sex ($p = 0.581$) or the sex-group interaction ($p = 0.661$).

Finally, Pearson's bivariate correlations conducted on participants with past FS only ($n = 42$) suggest neither duration of the longest FS episode, age at first FS, nor time since the last FS were significantly associated with AUCi ($p \geq 0.150$).

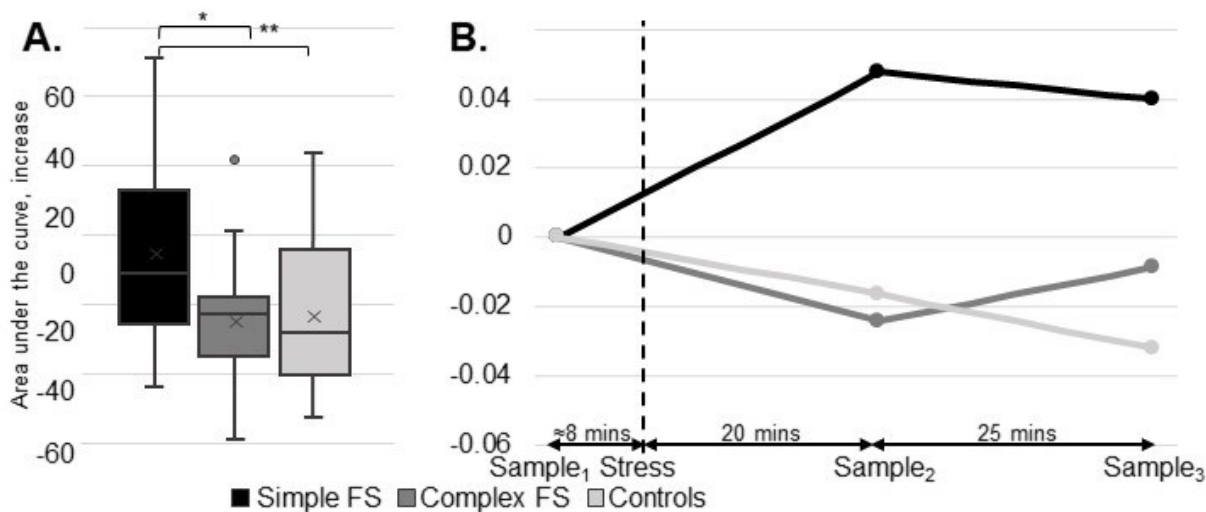


Figure 2. Differences in cortisol levels between study groups.

Description. A. Main difference between study groups in mean AUCi (“x”). Second quartile is represented by the boxes, whiskers indicate outside variability, and group outliers are plotted. * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$. B. Mean cortisol trajectory separated per study groups. Trajectories are baseline-adjusted and show changes in cortisol levels between measurement times ($X_1 = 0$; $X_2 = Sample_2 - Sample_1$; $X_3 = Sample_3 - Sample_1$). Model built using untransformed and winsorized cortisol values. Suggests only the simple FS group show increased cortisol reactivity to experimental stress.

4. Discussion

We found that children with a history of simple FS show changes in salivary cortisol to experimental stress that are significantly different from children with complex FS and controls. Meanwhile, no significant difference was found between children with complex FS and controls. While average AUC_i was positive for the simple FS group, it was negative for those with complex FS and controls. Furthermore, variability in cortisol trajectories shows participants in the simple FS group display increased cortisol to stress more consistently, while complex FS and control participants exhibited more diverse patterns of response in cortisol reactivity to experimental stress. Thus, our results indicate that only our simple FS group was, on average, stressed on average during our experiment, suggesting children with simple FS may have a lower threshold to stress than their peers. Importantly, this difference cannot be explained by group differences in developmental characteristics, parental stress or study protocol. Our results did not support sex as a contributive factor to the FS-stress model and did not show stress reactivity to be associated with parental stress, duration of the longest FS, age at first FS or time since the incident.

While previous studies have shown increased cortisol immediately following FS in young children (Dirik, Sen, Anal, & Cevik 1996; Zelnik, Kahana, Rafael, & Besner, 1991), which may reflect an acute post-ictal stress response, this is the first study supporting long-term alterations in physiological stress sensitivity in young children with common and harmless seizures. These results may help to improve our understanding of the relationship between early-life seizures and stress in humans. Specifically, animal studies show that seizures may lower the stress threshold and increase stress reactivity (Mazarati et al., 2009; Zobel et al., 2004). Our study cannot fully support this hypothesis in FS populations, as the threshold for stress reactivity in children with complex FS did not significantly differ from healthy controls'. However, it has been widely suggested through animal testing that early life stress can lead to reduced seizure threshold, increased seizure severity, and reduced therapeutic response to antiepileptic drugs (Desgent et al., 2012; Koe et al., 2014; Salzberg et al., 2007). Furthermore, while human studies of physiological stress in relation to seizures during early childhood are lacking, longitudinal human studies show perinatal maternal self-reported stress is linked to early life seizure severity and younger age at first simple FS (Gholipour et al., 2017; Thébault-Dagher et al., 2017). Thus, although our data does not support changes in stress sensitivity in all children affected by early

life seizures, they do suggest that enhanced stress sensitivity can be associated with seizure vulnerability in some children, notably those with simple FS.

Although various animal studies show stress may be associated with increased seizure severity (Ehlers & Killam, 1979; Frye & Bayon, 1999; Lai et al., 2006; Lee et al., 2015; Saboory, Ahmadzadeh, & Roshan-Milani, 2011; Schridde & van Luijtelaar, 2004), children in our study with arguably more severe seizures, as a group, did not show altered stress reactivity. These results are coherent with previous human studies suggesting stress may impact seizure genesis (Bosnjak, Vukovic-Bobic, & Mejaski-Bosnjak, 2002; Christensen, Li, Vestergaard, & Olsen, 2007; Moshe et al., 2008; Thébault-Dagher et al., 2017) and increase seizure occurrence (Frucht et al., 2000; Haut et al., 2007), but not necessarily seizure severity. Notably, one study showed children with a first seizure provoked by stressful events tended to have more controlled epilepsies than those with a first seizure unprovoked by stress, suggesting premorbid stress exposure may affect epileptogenesis rather than prognosis (Bosnjak et al., 2002). As children with complex FS in our study did not significantly differ from healthy controls, our study may further support altered early-life stress reactivity as being mostly associated with a low seizure threshold, and not enhanced seizure severity. Thus, seizure occurrence in children with complex FS as a group may signal abnormal network connectivity in the developing brain or premorbid brain insults (Dubé, Brewster, Richichi, Zha, & Baram, 2007; Hesdorffer et al., 2012), rather than reduced seizure threshold due to stress.

As a result, an important, novel aspect of our study is the disparity in stress sensitivity according to seizure type, suggesting that differences between simple and complex FS may go beyond clinical features. More precisely, we argue that the distinction between children with past simple and complex FS may include differences in environmental exposure, notably to stress, and genetic predisposition to stress sensitivity. Divergences in environmental and genetic origins between FS types have already received some support (Rich, Annegers, Hauser, & Anderson, 1987). Additionally, familial clustering of epilepsy and behavioral disorders in humans suggest a greater role of genetics and environmental influences in uncomplicated epilepsies, whereas more severe seizures would be influenced by pre-existing neurological insults (Hesdorffer et al., 2012). With regards to environmental factors, acute exposure to psychological stress in humans leads to changes in gene expression of polymorphisms (Brydon et al., 2005) associated with increased incidence of simple but not complex FS in humans (Kira

et al., 2005), and lower FS resistance in rodents (Dubé, Vezzani, Behrens, Bartfai, & Baram, 2005). Thus, we suggest that in the context of simple FS fever could be enhancing neuronal excitability in already hyperexcitable children. Whether hyperexcitability was actually present in these children, and was due to premorbid stress, genetic predisposition, or a combination of both is beyond the scope of this study and should be the subject of future research. Studies of children and teenagers with epilepsy have shown altered stress reactivity only in patients with stress sensitive epilepsy (van Campen et al., 2015), further supporting the seizure-stress relationship may depend on patients' stress sensitivity.

Descriptive analyses did not show group differences regarding cognition, nor could they support a relationship between cognition and stress reactivity. These results might be explained by the unspecific nature of instruments available to evaluate cognition during early childhood. Still, as stress may exacerbate seizures' consequences on cognition (Huang et al., 2002), future longitudinal studies are needed to show how enhanced stress reactivity may relate to prognosis following simple FS.

4.1 Study design and limitations

Our study was conducted on a total sample size sufficient to find a large effect size given our main hypothesis. Still, sample size for the complex FS group was small, and unequal sample size could lead to loss of statistical power. Furthermore, small sample size and large variance in cortisol data led to large confidence interval. Nevertheless, assumptions necessary to conduct our analyses were satisfied and our study design led to pertinent, statistically significant findings. Comparisons to healthy controls only could have biased interpretation of the results, as it is possible that increased stress sensitivity had been induced by minor illnesses or hospital visits. However, this seems unlikely as children were seen on average months following FS, and neither minor illnesses, nor repeated hospital visits for mild childhood illnesses are associated with long-term enhanced stress in children (Kolak, Frey, Brown, & Vernon-Feagans, 2013; Tiedeman, 1997). Furthermore, significant differences between simple and complex FS participants provided interesting results on stress sensitivity in children with simple FS, while controlling for these variables.

While FS may be associated with neurodevelopmental disorders such as autism, our exclusion criteria may limit the generalisability of our results to neurotypical children. High SES in our studied families and recruitment in a large metropolitan area may limit

generalisability as well. Personality and environmental factors may have led some families to decline to participate or fail to complete the questionnaires. These factors cannot be assessed, may have an impact on data interpretation and led to missing data in descriptive statistics, but not studied variables.

The use of salivary cortisol as our stress measure provides multiple advantages in early childhood studies as a non-invasive, easy to use method for assessing cortisol levels (Gunnar & White, 2001). The efficiency of stressor paradigms in early childhood has been a concern of developmental researchers (Gunnar et al., 2009; Jansen, Beijers, Riksen-Walraven, & de Weerth, 2010), yielding only a 20% success rate in children aged 10-24 months (Gunnar et al., 2009). As school-aged children show increased cortisol reactivity to medical procedures and novelty (Lupien et al., 2011), it has been suggested that adult supportiveness may act as a buffer to increased cortisol to experimental stress in infants and toddlers. Thus, precautions were systematically taken while evaluating all participants in order to increase chances of inducing a physiological stress reaction (i.e. arm restraint, reduced parental support). Still, increased cortisol reactivity to stress was not successfully induced in all participants of the current study. Hence, mild arm restraint and parental unresponsiveness might be insufficient to induce cortisol reactivity to experimental stress in developmental research. In addition, studies have shown that parents preventing their children to interact with novel stimulus leads to enhanced cortisol reactivity to novelty (Hutt, Buss, & Kiel, 2013). In that context, children of parents who agreed to participate in a research-EEG, which is a novel situation, might show greater stress regulation to novelty. Nevertheless, our study design led to significant results regarding stress in children with FS. More precisely, as controls and complex FS did not show a significant increase in mean cortisol levels following the stressor, increased cortisol reactivity to stress in children with past simple FS revealed increased sensitivity to experimental stress in this population. Moreover, developmental studies have previously suggested that increased cortisol reactivity to stress in single groups or individuals, while the overall study sample does not show such responses, may reveal individual characteristics, such as unsecure attachment or anxious predisposition, that could affect development (Nachmias, Gunnar, Mangelsdorf, Parritz, & Buss, 1996; Spinrad et al., 2009). Still, future studies aiming to investigate stress reactivity in children with FS should incorporate multiple stressor paradigms that may represent a threat to parental supportiveness,

as well as multiple measures of stress reactivity and stress regulation. For instance, autonomic nervous system responses may be less likely to be buffered by parental support behavior.

5. Conclusion

Stress is the most frequent seizure precipitant for people with epilepsy and is considered a burden for patients and their caretakers (Frucht et al., 2000). A growing body of literature suggests that the seizure-stress relationship starts in early infancy (van Campen et al., 2014). Our study supports the existence of neuroendocrine alterations in children with common, benign seizures, but shows the relationship between early-life seizures and stress may depend on seizure type. These results add to previous studies suggesting that the relationship between stress and seizures, in humans, acts mainly on seizure genesis not severity, and may depend on patients' stress sensitivity. While results from our study clarify this relationship, they raise questions about the link between stress and seizure severity in early childhood. Furthermore, although simple FS are considered benign, our study supports a reduced stress sensitivity threshold in this population. As animal studies suggest stress in the context of seizure disorders may have an impact on neurological and behavioral outcome (Calabrese et al., 1993; Huang et al., 2002; Kazl, Foote, Kim, & Koh, 2009), the relationship between stress and development in children with simple FS should be the subject of future studies. Thus, the next steps would involve studying early-life stress, seizures, and cognitive or neurological outcome longitudinally, preferably combining multiple measures of stress reactivity and regulation. Findings of such studies would result in further clarifying the relationship between early-life stress and seizure, potentially leading to non-invasive interventions targeting stress, which are still rare in seizure disorders.

References

- Allendorfer, J. B., Heyse, H., Mendoza, L., Nelson, E. B., Eliassen, J. C., Storrs, J. M., & Szaflarski, J. P. (2014). Physiologic and cortical response to acute psychosocial stress in left temporal lobe epilepsy—A pilot cross-sectional fMRI study. *Epilepsy & Behavior*, *36*, 115-123. doi:10.1016/j.yebeh.2014.05.003
- American Academy of Pediatrics. (2011). Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*, *127*(2), 389.
- 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.
- Bayley, N., & Reuner, G. (2006). *Bayley scales of infant and toddler development: Bayley-III* (Vol. 7): Harcourt Assessment, Psych. Corporation.
- Berg, A. T., & Shinnar, S. (1996). Complex febrile seizures. *Epilepsia*, *37*(2), 126-133.
- Bosnjak, J., Vukovic-Bobic, M., & Mejaski-Bosnjak, V. (2002). Effect of war on the occurrence of epileptic seizures in children. *Epilepsy & Behavior*, *3*(6), 502-509.
- Brydon, L., Edwards, S., Jia, H., Mohamed-Ali, V., Zachary, I., Martin, J. F., & Steptoe, A. (2005). Psychological stress activates interleukin-1 β gene expression in human mononuclear cells. *Brain, Behavior, and Immunity*, *19*(6), 540-546.
- 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.
- Christensen, J., Li, J., Vestergaard, M., & Olsen, J. (2007). Stress and epilepsy: a population-based cohort study of epilepsy in parents who lost a child. *Epilepsy & Behavior*, *11*(3), 324-328.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). New Jersey: Lawrence Erlbaum.
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 385-396.
- Desgent, S., Duss, S., Sanon, N. T., Lema, P., Lévesque, M., Hébert, D., . . . Carmant, L. (2012). Early-life stress is associated with gender-based vulnerability to epileptogenesis in rat pups. *PLoS One*, *7*(8), e42622.

- Dirik, E., Sen, A., Anal, Ö., & Cevik, N. (1996). Serum cortisol and prolactin levels in childhood paroxysmal disorders. *Pediatrics International*, *38*(2), 118-120.
- Dubé, C., Vezzani, A., Behrens, M., Bartfai, T., & Baram, T. Z. (2005). Interleukin-1 β contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Annals of Neurology*, *57*(1), 152-155.
- Dubé, C. M., Brewster, A. L., Richichi, C., Zha, Q., & Baram, T. Z. (2007). Fever, febrile seizures and epilepsy. *Trends in Neurosciences*, *30*(10), 490-496.
- 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.
- 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.
- Gholipoor, P., Saboory, E., Ghazavi, A., Kiyani, A., Roshan-Milani, S., Mohammadi, S., . . . Rasmi, Y. (2017). Prenatal stress potentiates febrile seizure and leads to long-lasting increase in cortisol blood levels in children under 2years old. *Epilepsy & Behavior*, *72*, 22-27. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.021>
- Ghosh, D., & Vogt, A. (2012). *Outliers: An evaluation of methodologies*. Paper presented at the Joint Statistical Meetings.
- Gunnar, M. R., Talge, N. M., & Herrera, A. (2009). Stressor paradigms in developmental studies: What does and does not work to produce mean increases in salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(7), 953-967.
- Gunnar, M. R., & White, B. P. (2001). Salivary cortisol measures in infant and child assessment. . In L. T. E. Singer & P. S. E. Zeskind (Eds.), *Biobehavioral Assessment of the Infant* (pp. 167-189). New York, NY, US.
- Harrison, P., & Oakland, T. (2003). Adaptive behavior assessment system (ABAS-II). *San Antonio, TX: The Psychological Corporation*.
- Haut, S. R., Hall, C. B., Masur, J., & Lipton, R. B. (2007). Seizure occurrence: Precipitants and prediction. *Neurology*, *69*(20), 1905-1910. doi:10.1212/01.wnl.0000278112.48285.84

- Hesdorffer, D., Benn, E., Bagiella, E., Nordli, D., Pellock, J., Hinton, V., & Shinnar, S. (2011). Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Annals of Neurology*, *70*(1), 93-100.
- Hesdorffer, D., Caplan, R., & Berg, A. (2012). Familial clustering of epilepsy and behavioral disorders: evidence for a shared genetic basis. *Epilepsia*, *53*(2), 301-307.
- Huang, L. T., Holmes, G. L., Lai, M. C., Hung, P. L., Wang, C. L., Wang, T. J., . . . Yang, S. N. (2002). Maternal deprivation stress exacerbates cognitive deficits in immature rats with recurrent seizures. *Epilepsia*, *43*(10), 1141-1148.
- Hutt, R. L., Buss, K. A., & Kiel, E. J. (2013). Caregiver protective behavior, toddler fear and sadness, and toddler cortisol reactivity in novel contexts. *Infancy*, *18*(5), 708-728.
- International League Against Epilepsy. (1993). Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, *34*(4), 592-596.
- Jansen, J., Beijers, R., Riksen-Walraven, M., & de Weerth, C. (2010). Cortisol reactivity in young infants. *Psychoneuroendocrinology*, *35*(3), 329-338.
- Joëls, M. (2009). Stress, the hippocampus, and epilepsy. *Epilepsia*, *50*(4), 586-597. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01902.x
- Kazl, C., Foote, L. T., Kim, M.-J., & Koh, S. (2009). Early-life experience alters response of developing brain to seizures. *Brain Research*, *1285*, 174-181.
- Kira, R., Torisu, H., Takemoto, M., Nomura, A., Sakai, Y., Sanefuji, M., . . . Hara, T. (2005). Genetic susceptibility to simple febrile seizures: interleukin-1 β promoter polymorphisms are associated with sporadic cases. *Neuroscience Letters*, *384*(3), 239-244.
- 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. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.01.009
- Kolak, A. M., Frey, T. J., Brown, C. A., & Vernon-Feagans, L. (2013). Minor illnesses, temperament, and toddler social functioning. *Early Education and Development*, *24*(8), 1232-1244.

- Lai, M.-C., Holmes, G. L., Lee, K.-H., Yang, S.-N., Wang, C.-A., Wu, C.-L., . . . Huang, L.-T. (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.
- Lee, I., Strawn, J. R., Dwivedi, A. K., Walters, M., Fleck, A., Schwieterman, D., . . . Privitera, M. (2015). Childhood trauma in patients with self-reported stress-precipitated seizures. *Epilepsy & Behavior*, *51*, 210-214. doi:10.1016/j.yebeh.2015.07.019
- 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.
- Lupien, S. J., Parent, S., Evans, A. C., Tremblay, R. E., Zelazo, P. D., Corbo, V., . . . Séguin, J. R. (2011). Larger amygdala but no change in hippocampal volume in 10-year-old children exposed to maternal depressive symptomatology since birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(34), 14324-14329.
- Mazarati, A., Shin, D., Kwon, Y. S., Bragin, A., Pineda, E., Tio, D., . . . Sankar, R. (2009). Elevated plasma corticosterone level and depressive behavior in experimental temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease*, *34*(3), 457-461.
- Moshe, S., Shilo, M., Chodick, G., Yagev, Y., Blatt, I., Korczyn, A. D., & Neufeld, M. Y. (2008). Occurrence of seizures in association with work-related stress in young male army recruits. *Epilepsia*, *49*(8), 1451-1456. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01591.x
- Nachmias, M., Gunnar, M., Mangelsdorf, S., Parritz, R. H., & Buss, K. (1996). Behavioral inhibition and stress reactivity: The moderating role of attachment security. *Child Development*, *67*(2), 508-522.
- Offringa, M., Bossuyt, P. M., Lubsen, J., Ellenberg, J. H., Nelson, K. B., Knudsen, F. U., . . . Derksen-Lubsen, G. (1994). Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *The Journal of Pediatrics*, *124*(4), 574-584.
- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., & Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone

- concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, 28(7), 916-931.
- Rich, S., Annegers, J., Hauser, W., & Anderson, V. (1987). Complex segregation analysis of febrile convulsions. *American Journal of Human Genetics*, 41(2), 249.
- 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:10.1016/j.ijdevneu.2011.09.001
- Salzberg, M., Kumar, G., Supit, L., Jones, N. C., Morris, M. J., Rees, S., & O'Brien, T. J. (2007). Early postnatal stress confers enduring vulnerability to limbic epileptogenesis. *Epilepsia*, 48(11), 2079-2085. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01246.x
- Schridde, U., & van Luijtelaar, 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.
- Sheppard, E., Thébault-Dagher, F., Knoth, I. S., Carmant, L., Gravel, J., & Lippé, S. (In prep). The impact of complex febrile seizures on cognitive development in school-age children.
- Spinrad, T. L., Eisenberg, N., Granger, D. A., Eggum, N. D., Sallquist, J., Haugen, R., . . . Hofer, C. (2009). Individual differences in preschoolers' salivary cortisol and alpha-amylase reactivity: Relations to temperament and maladjustment. *Hormones and Behavior*, 56(1), 133-139.
- Tellez-Zenteno, J. F., Patten, S. B., Jetté, N., Williams, J., & Wiebe, S. (2007). Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*, 48(12), 2336-2344.
- Thébault-Dagher, F., Herba, C. M., Séguin, J. R., Muckle, G., Lupien, S. J., Carmant, L., . . . Lippé, S. (2017). Age at first Febrile Seizure correlates with perinatal maternal emotional symptoms. *Epilepsy Research*, 135, 95 - 101.
- Tiedeman, M. E. (1997). Anxiety responses of parents during and after the hospitalization of their 5-to 11-year-old children. *Journal of Pediatric Nursing*, 12(2), 110-119.
- van Campen, J. S., Jansen, F. E., de Graan, P. N. E., Braun, K. P. J., & Joels, M. (2014). Early life stress in epilepsy: A seizure precipitant and risk factor for epileptogenesis. *Epilepsy & Behavior*, 38, 160-171. doi:10.1016/j.yebeh.2013.09.029

- van Campen, J. S., Jansen, F. E., Pet, M. A., Otte, W. M., Hillegers, M. H. J., Joels, M., & Braun, K. P. J. (2015). Relation between stress-precipitated seizures and the stress response in childhood epilepsy. *Brain*, *138*(8), 2234-2248. doi:10.1093/brain/awv157
- Zelnik, N., Kahana, L., Rafael, A., & Besner, I. (1991). Prolactin and cortisol levels in various paroxysmal disorders in childhood. *Pediatrics*, *88*(3), 486-489.
- Zobel, A., Wellmer, J., Schulze-Rauschenbach, S., Pfeiffer, U., Schnell, S., Elger, C., & Maier, W. (2004). Impairment of inhibitory control of the hypothalamic pituitary adrenocortical system in epilepsy. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *254*(5), 303-311.

SUPPLEMENTARY MATERIAL 1

Description: Detailed information regarding salivary cortisol assessment, control, analysis and results. Information in Supplementary Material 1 is complementary to the content of the manuscript, providing pertinent details for academics working with salivary cortisol and increasing results reproducibility.

Complementary information to section 2.3 Experimental stress and cortisol assessment

Synthetic saliva swabs designed for optimal volume collection in children and approved for cortisol analyses (SalivaBio Children's Swab; Salimetrics LLC, Carlsbad, CA) were placed on the floor of the participant's mouth on intervals of 15 to 30 seconds, for a total time of 60 up to 90 seconds. Following the evaluation, saliva samples were frozen at -80°C until cortisol concentration analyses. Samples were brought to room temperature to be centrifuged for 15 minutes at 3000rpm. Cortisol concentration was determined with a high sensitivity enzyme immune assay kit (Salimetrics State College, PA, catalog No. 1-3102), using horseradish peroxidase cortisol tracers. Minimal volume of assay detection was 1 ml, and all samples with enough volume were run in duplicates. The range of detection for the assay was 0.012 – 3.000 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Samples showing an out of curve reading (i.e. exceeding the lower or upper limit) were rerun at a 1:4 dilution. Samples with a significant intra-assay coefficient of variation ($\text{CV} > 15\%$) were also rerun, unless the difference between duplicates was below 0.03 $\mu\text{g}/\text{dl}$.

Complementary information to section 2.4 Statistical analyses

To obtain a single value representing stress reactivity, an area under the curve index with respect to increase (AUC_i) was calculated out of the three cortisol measurements. More precisely, in the context of our study protocol, two trapezoids were created, with cortisol levels ($\mu\text{g}/\text{dl}$) for two subsequent samples as their bases and the time between the two samples

(minutes) as their height. The area of the two trapezoids is calculated, and the area of a rectangle composed of the cortisol level for the first sample ($\mu\text{g}/\text{dl}$) by the overall duration of the testing (minutes) is subtracted to control for baseline cortisol levels, which may vary between participants and according to circadian rhythm. Thus, the formula used was $AUC_i = \left(\frac{(\text{sample}_1 + \text{sample}_2) \times T_1}{2} + \frac{(\text{sample}_2 + \text{sample}_3) \times T_2}{2} \right) - (\text{sample}_1 \times T_i)$, in which Sample_x = Cortisol levels in $\mu\text{g}/\text{dl}$ for the Xth sample following winsorization and logarithmic transformation; T_1 = Time between first and second sample; T_2 = Time between second and third sample; T_i = Total duration of the experiment.

For samples assessed in duplicates, the average cortisol concentration value was used in the analyses, while single cortisol concentration was used for samples with insufficient volume.

Complementary information to section 3.1 Descriptive results

Inter-assay CV for our analyses varied from 2.75 to 6.53%, while mean intra-CV was 5.04%. Only 8 samples (3%) had a CV over 15%. Single cortisol values were used in 9% of samples, when the duplicate's average was not available because of insufficient saliva volume. No samples in the current analyses were rerun at dilution, since samples that were rerun still showed out-of-curve readings and were thus excluded. Following participant exclusion, cortisol levels varied from 0.0135 to 1.1731 $\mu\text{g}/\text{dl}$ after winsorization, similarly to developmental studies using salivary cortisol.

Distribution of past EEG evaluations and study protocol deviations (i.e. food or medication intake) are shown in Table a. There were significantly more children in the complex FS group ($n = 5$) who had undergone a clinical EEG evaluation compared to other study groups, which was to be expected as neurological exams are not standard practice following simple FS. One child from the healthy control group had undergone an EEG evaluation in the past as part

of another study. Importantly, AUCi values for all participants with past EEG evaluations did not present as significant outliers in their group nor overall sample. Only four participants (two simple FS, one complex FS, one control) ate during the testing. Furthermore, five participants (one simple FS, one complex FS, one control) had taken medication (i.e., acetaminophen or antibiotics) the day of the testing. AUCi for participants who ate or took medication were also not significant outliers. These participants were thus included in our analyses.

Table a. Group distribution and differences for past EEG evaluations and study protocol deviations.

	Simple FS (<i>n</i> = 24)	Complex FS (<i>n</i> = 18)	Control (<i>n</i> = 42)	<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	
Past EEG				0.002
Yes	0	5	1	
No	24	13	41	
Solid food				0.542
Yes	2	1	1	
No	22	17	41	
Medication ^a				0.883
Yes	1	1	3	
No	23	17	39	

Notes. *p*-values for groups differences were computed using Chi-Square tests of independence.

^a Antibiotics and acetaminophen.

Chapitre VI : Interaction entre CF, stress et réponse électrophysiologique

Prolonged and unprolonged complex febrile seizures differently affect frontal theta brain activity (Article 5)

Thébaud-Dagher, F.^{1,2,3}, Deguire, F.^{1,2,3}, Knoth, I.S.³, Lafontaine, M.-P.^{1,2,3}, Barlaam F.³,
Côté, V.^{1,2,3}, Agbogba, K.^{3,4}, Lippé, S.^{1,2,3}

¹ Department of Psychology, Université de Montréal, ² Centre de recherche en neuropsychologie et cognition, Université de Montréal, ³ CHU Sainte-Justine Research Center, Université de Montréal, ⁴ École de technologie supérieure, Université du Québec

Publié dans *Epilepsy Research* (2020), 159, DOI : 10.1016/j.eplepsyres.2019.106217

Highlights

- We found abnormal brain activity to a habituation paradigm after complex FS
- Children with prolonged FS show brain hyperactivity to a habituation paradigm
- Children with multiple and focal FS show impaired neural habituation
- Opposite patterns depending on FS type suggests different underlying mechanisms
- Abnormal activity could impact FS characteristics, including cognitive prognosis

Abstract

Objective: Studies have identified persistent cognitive and functional deficits, which could be linked to each other, in children with complex febrile seizures (FS). Our aim was to investigate differences in brain activity in children with a history of complex FS, through a study paradigm associated with the development of learning capacities and using electroencephalographic (EEG) signal. To further increase our understanding of these differences, complex FS were studied separately depending on their type.

Method: EEG was recorded in 43 children with past FS. Brain activity associated with auditory learning was investigated using a habituation paradigm, in which repetition suppression (RS) is typically found following stimulus repetition. Auditory stimuli were repeated three times, and each presentation were analysed separately in the time-frequency (TF) domain. A mixed-analysis of variance was used to assess differences in spectral power between stimulus repetition and FS type (simple vs complex prolonged; CP vs complex unprolonged; CUP).

Results: Repetition effects were found in the 3-6 Hz during 150-600ms time window after stimulus onset at frontal sites ($F(2, 40)=5.645, p=0.007, \eta^2_p=0.220$). Moreover, an interaction effect between stimulus repetition and FS type ($F(4, 80)=2.607, p=0.042, \eta^2_p=0.115$) was found. Children with CP FS showed greater increase in spectral power in response to the first stimulus presentation, while children with CUP FS failed to show a RS pattern.

Significance: Our results show distinct abnormalities in brain activity to a habituation paradigm. We argue that these changes suggest children with CP FS may be hyperexcitable, while children with CUP FS show impaired habituation processes. Still, these differences may be associated with other clinical features linked to complex FS as well. Hence, the role of these differences in complex FS incidence and prognosis should be the subject of future studies.

Keywords: repetition suppression; habituation; neural attenuation; time-frequency; convulsion; epilepsy.

1. Introduction

Febrile Seizures (FS) are fever-induced seizures in young children without prior afebrile seizures, neurological insults or central nervous system infections (American Academy of Pediatrics, 2011). They are the most common pediatric seizures, affecting 2 to 5% of preschool-aged children (International League Against Epilepsy, 1993; Offringa et al., 1994). Simple FS are generally benign and associated with normal cognitive prognosis (Leaffer et al., 2013; Offringa et al., 1994; Patel et al., 2015; Verity et al., 1998; Verity et al., 1993). However, mild but lasting cognitive impairments and functional abnormalities are found in those with complex FS, which are FS episodes characterised as more than one seizure during the febrile illness, and/or focal features, and/or ≥ 10 minutes seizure duration (Berg and Shinnar, 1996). Specifically, learning, memory, and executive function deficits have been identified in school-aged children with prior history of complex FS (Hesdorffer et al., 2011; Martinos et al., 2012; Schiottz-Christensen and Bruhn, 1973; Visser et al., 2012). Furthermore, children with past complex FS show different brain activity to that of healthy controls, as measured through electroencephalography (EEG) (Kipp et al., 2010; Lippé et al., 2009). Interestingly, it has been suggested that these changes in brain activity could be associated with the observed cognitive deficits.

We aimed to further our understanding of differences in brain activity in children with complex FS, using a repetition suppression (RS) paradigm in EEG, which could be associated with future impaired learning capacities. RS refers to a decreased response to repeated stimulus presentation, as opposed to novel stimulus presentation (Nordt et al., 2016). It has been described as the neural correlate of habituation, or progressive loss of interest for familiar stimuli, which plays an important part in stimulus-specific learning and increased processing speed in early childhood (Dobbins et al., 2004; Grill-Spector et al., 2006; Turk-Browne et al., 2008). Hence, it is frequently used to study perceptual learning in developmental studies, as an automatic process without the need for overt behavioral responses (Gotts et al., 2012; Nordt et al., 2016). RS effects have been described in most brain areas and have been documented using multiple neuroimaging techniques, including EEG, across development (Kim, 2017; Nordt et

al., 2016). For instance, reduced amplitude of event-related potentials and reduced blood-oxygen-level dependant response to repeated auditory stimuli has been shown in young infants and neonates and described as correlates of perceptual learning (Dehaene-Lambertz and Dehaene, 1994; Dehaene-Lambertz et al., 2010; Dehaene-Lambertz and Pena, 2001). Additionally, we targeted RS responses specifically in slow EEG rhythms (i.e. theta and delta). In adults, theta oscillations are strongly linked to learning and memory (Buzsáki and Draguhn, 2004; Lega et al., 2012). In early childhood, slow frequencies maturation is associated with the development of both learning and executive functions (Orekhova et al., 1999; Stroganova and Orekhova, 2013; Stroganova et al., 1998; Summerfield et al., 2011). Importantly, while studies of cortical rhythms associated with possible cognitive deficits in human FS populations are lacking, rodent studies suggest theta alterations may be associated with spatial learning deficits specific to early-life seizures (Karnam et al., 2009). Studies of slow brain rhythms such as theta have been recommended to assess the link between FS and cognitive impairments (Roper, 2016).

Most studies of cognitive and functional differences in children with complex FS have focussed on complex prolonged (CP) FS, which have been historically classified as more severe (Hesdorffer et al., 2012). Still, studies show cognitive impairments in school-aged children with past complex FS of all types, compared to simple FS (Tsai et al., 2015). Furthermore, distinct hippocampal abnormalities have been found in children with complex unprolonged (CUP; focal and/or multiple) FS that may lead to future cognitive deficits (VanLandingham et al., 1998). Finally, as risk factors and prognosis for prolonged and complex UP FS differ (Berg and Shinnar, 1996; Sapir et al., 2000), patterns in brain activity notably associated with the development of learning processes could differ as well in children with all subtypes of complex FS. Hence, our goal was to investigate functional differences in brain activity associated with the development of auditory learning, through time-frequency (TF) analyses of RS patterns in slow EEG frequencies, according to FS type. We hypothesized that children with CP and CUP FS would show EEG spectral patterns in response to repeated auditory stimulation that is different from children with past simple FS, and from each other. Different abnormalities in the brain activity pattern underlying auditory learning following subtypes of complex FS would deepen our understanding of mechanisms involved.

2. Material and methods

2.1 Participants

We recruited a convenience sample of children between 10 and 24 months of age as they were admitted to the emergency department of a tertiary care, university affiliated pediatric Hospital (CHU Sainte-Justine) following a first FS episode according to the American Academy of Pediatrics definition (American Academy of Pediatrics, 2011). Recruitment was conducted from August 2015 to May 2018. Recruited children were otherwise healthy, exclusion criteria were gestational age at birth of less than 34 weeks, history of health-related problems that could affect cognitive and neurological development, abnormal neurological exam following FS diagnosis (e.g. epileptiform activity) or suspicions of developmental delay. Studies suggest non-acute hippocampal abnormalities, which have also been shown to affect learning abilities, can be observed as early as two weeks following complex FS (Grünewald et al., 2001). Hence, most visits were planned after that time-point. Visits were planned during the day and parents were asked to postpone a visit if their child were sick or had an unusually bad night of sleep, to ensure optimal collaboration during the EEG recording.

The date of every FS episodes and seizure duration, quantity and features were drawn from participants' medical files by a Doctoral student in Neuropsychology specialized in seizure disorders. If applicable, results from neurological exams were obtained. Children were classified as being either in the simple FS group (isolated, <10 minutes, and generalized), CP FS group, using the 10 minutes seizure duration cut-off for prolonged FS notably supported by Hesdorffer et al. (2011), or the CUP FS group, being children who either had multiple seizures during the febrile illness, focal features, or both (Berg and Shinnar, 1996). A diagnosis for focal FS was given based on partial seizure presentation. Children with more than one FS episode were put in one of the complex subgroups if at least one of the episodes had complex features. They were put specifically in the CP subgroup if at least one of the episodes was of prolonged duration. Groups of children with simple, CP and CUP FS had similar age, sex, and socio-economical (SES) distributions.

As there is a strong body of literature supporting unaltered functional, structural and cognitive development in children with simple FS (Baumann and Duffner, 2000; Shinnar and Glauser, 2002), the simple FS group served as a comparative “control” group, with similar life experience and genetic background as children with complex FS (Vestergaard and Christensen,

2009) to children with past complex FS. Still, preliminary analyses were conducted to confirm control-like EEG auditory learning responses in children with simple FS. A number of healthy control participants equivalent to the number of children with simple FS available for analyses was recruited through social medias. Children with simple FS and healthy controls were aged and sex matched and had similar SES and developmental quotient distribution when tested. Healthy controls were recruited based on the same exclusion criteria as children with FS, plus having no history of FS.

The study was approved by the CHU Sainte-Justine Research Ethics Board. Legal guardians gave verbal consent at the time of recruitment, as well as written, informed consent when arriving in the evaluation room. They were free to withdraw their participation at any time. Families were given a 30\$ compensation to cover travel costs.

2.2 Participants' developmental characteristics

Sociodemographic information and medical history were provided by the parents using an in-house questionnaire. To confirm normal development in participating children and to assess how developmental characteristics relates to brain activity, cognitive development was assessed during the laboratory visit using the *Bayley-Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (BSID)*; Bayley and Reuner, 2006). Furthermore, adaptive behaviors were assessed through the *Adaptive Behavior Assessment System – Second Edition (Ages 0-5)*; Harrison and Oakland, 2003) filled out by the participating parent.

2.3 Data acquisition

2.3.1 Apparatus

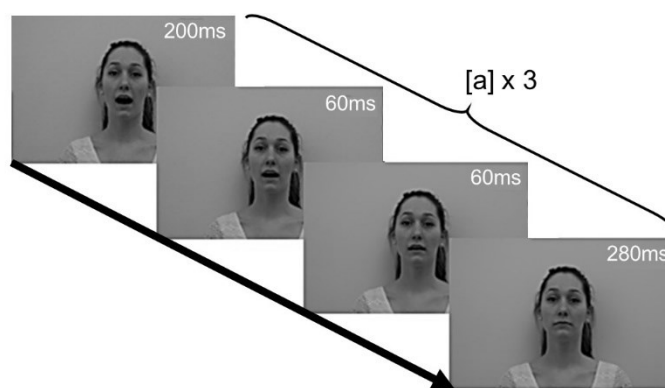
Evaluations took place in an electrically shielded, dark soundproof experimental chamber at the CHU Sainte-Justine. Stimuli were presented via E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools Inc. Pittsburgh, PA, USA) using a Dell Optiplex 790 PC. Sounds were presented through two speakers (BX5a, M-Audio; Cumberland, RI, USA) located laterally at approximately 30cm from the participant's ears. Visual stimuli were presented on a screen located at a viewing distance of approximately 60cm.

2.3.2 Stimuli and design

Analyses were conducted on repeated stimuli featured in a phonemic oddball task adapted from Basirat et al. (2014). The overall task was composed of audio-visual stimuli of a woman (pictured in Figure 1) or a man alternating in the articulation of the vowels [a] and [i]. While the

task evaluates auditory learning, visual features served to maximize attention. The onset of each auditory vowel coincided with a 200ms visual stimulus showing the person from the neck up with their mouth fully opened. Following the end of the vowel, two frames of 60ms each showing the person with their mouth gradually closing were presented, thus animating the pronunciation of the vowels. Then there was a 280ms frame showing the same person with their mouth closed, followed by the onset of the next vowel, for a total stimulus duration of 600ms.

Figure 1. Experimental design.



Description. Task composed of audio-visual stimuli of a woman (pictured) or a man articulating the vowels [a] (pictured) and [i] (not analysed). Audio stimuli lasted 200ms in synchrony with a picture of the person with their mouth fully open (first frame), then following the end of the sound were two frames of 60ms each showing the mouth gradually closing, and a 280ms frame showing the person with their mouth fully closed. Overall stimulus duration was 600ms. The audio-visual stimuli of the vowel [a] was repeated three times per trial.

The task had two phases; a learning phase composed of 16 “standard” trials respecting a specific [aaai] rule, and a test phase composed of 64 “standard” trials and 16 “deviant” trial following a [aaaa] rule. The order of “standard” and “deviant” trials was pseudo-randomized and fixed across participants, making sure no “deviant” trials would follow each other. The novel stimuli [i] enabled a rebound of signal to non-adapted levels, thus allowing investigation of neural adaptation on the repeated stimulus [a] across numerous trials (Nordt et al., 2016). To assess auditory RS, the first three [a] of each “standard” and “deviant” trial (referred to as a_1 , a_2 , and a_3), were analysed. All trials from the learning and test phase, apart from those directly

following a “deviant” trial, were included in the analyses. Hence, 80 trials were available for pre-processing.

2.3.3 Procedure

Children were seated on their parent’s lap throughout the experiment. High-density scalp EEG was recorded continuously using a 128-channel HydroCel Geodesic Sensory Net System (Electrical Geodesics System Inc., Eugene, OR, USA). Signal was acquired and processed by a G4 Macintosh computer using NetStation EEG Software, Version 4.5.4 (Electrical Geodesics System Inc., Eugene, OR, USA). Data was acquired at a 1000 Hz sampling rate. Impedances were maintained under 40 k Ω (Tucker, 1993), and the vertex was used as reference during recording.

2.4 Processing and analyses

2.4.1 EEG signal processing

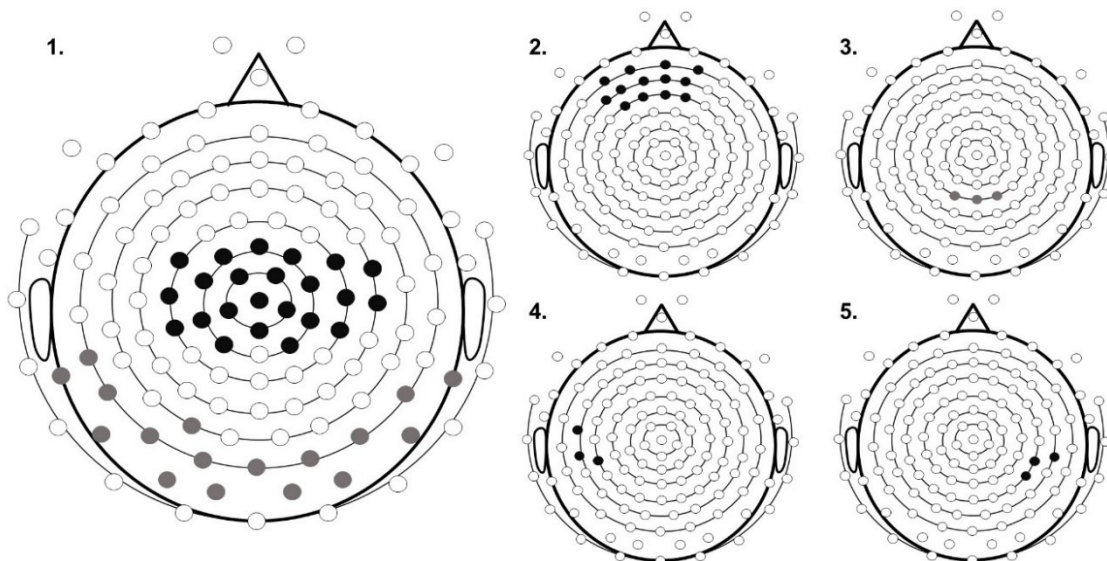
Off-line pre-processing was carried out using BrainVision Analyser software, version 2.0 (Brain Products, Munich, Germany). Data were digitally filtered with a lower bound of 0.5 Hz, a 60 Hz selective “notch” filter and a 100 Hz lowpass filter. Twenty-eight electrodes containing muscular artefacts, around the neck and face of the participants, were removed for all participants. Channels were visually inspected, and abnormally noisy or flat channels were removed and interpolated with topographically surrounding channels. Blink artefacts and saccadic eye movement were removed using a semi-automatic independent component analysis (ICA (Plank, 2013); details are shown in Appendix A). Data was then re-referenced to an average reference. EEG signal was segmented into 3500ms epochs (-1000 to 2500ms in relation to first stimulus onset), encompassing all stimulus repetitions per trial, thus providing us with an equal number of epochs per stimulus presentation. Algorithmic artefact marking of voltage exceeding $\pm 100 \mu\text{V}$ was followed by visual inspection of segmented data, in which epochs with significant artefacts were rejected manually. Participants contributing less than 30 epochs were excluded from analyses.

To allow for individual analyses of each stimulus repetition, epochs were further segmented into three 800ms epochs based on each stimulus presentation, with 200ms prior and 600ms following stimulus onset. More precisely, the epoch for a_1 was -200 – 600ms, the epoch for a_2 400 – 1200ms and the epoch for a_3 1000 – 1800ms, always in relation to first stimulus onset.

2.4.2 Spatial principal component analysis

A principal component analysis (PCA) was used to identify spatial regions of interest (ROIs) relevant for the task as performed by our sample (Rigoulot et al., 2008; Spencer et al., 1999, 2001). A spatial PCA was carried out using a Varimax Rotation on IBM SPSS, Version 25 (IBM, Armonk, NY, USA) with 99 channels as dependent variables, participants and stimulus presentation (3) as observations (Spencer et al., 2001). Specifics of the spatial PCA factor loadings are shown in Appendix A. The spatial PCA yielded 6 factors. The first factor explained over 74% of data variance and was thus the prime focus of our analyses. It showed two spatial clusters; a positive fronto-central cluster and a negative occipito-parietal cluster. To test our hypothesis on auditory learning in slow EEG frequencies, analyses were conducted on the fronto-central ROI only, which comprises 23 channels, notably including C3, Cz, and C4 (Figure 2, 1st graph). The fronto-central ROI was chosen as it is coherent with past developmental studies, showing that increased responses in fronto-central slow frequencies are associated with learning in early childhood (Orekhova et al., 1999; Stroganova et al., 1998; Summerfield et al., 2011).

Figure 2. Regions produced by the spatial PCA and chosen region of interest.



Description. Visual representation of factors (1 to 5) produced by the spatial principal component analysis (PCA). Positive clusters are shown in black, negative clusters are shown in grey. The chosen region of interest (ROI) as part of our analyses is the fronto-central positive cluster shown in factor 1.

2.4.3 Time-frequency analysis

Time-frequency (TF) analyses were used as they provide temporal information on the activity of specific frequency bands. Data were exported to MATLAB 6.1 (The MathWorks Inc., Natick, MA) using BrainVision solutions and analysed with the EEGLAB version 14.0.0 toolbox (Delorme and Makeig, 2004). To avoid overlap between segments, a padding technique was implemented, in which the first spectral power value of each segment was added for the 600ms period before and the last spectral power value for the 600ms period after the segment, thus increasing its length to 1800ms. For the channels of the chosen fronto-central ROI, epochs were analysed in the TF domain with complex Gaussian Morlet's wavelets (Tallon-Baudry and Bertrand, 1999) and then averaged across trials and channels. This convolution provided TF power maps for each stimulus repetition $M(t, f) = W \times S = \int_t W(t - a/b, f) S(t) dt$, where S is the EEG signal as a function of time, W is the complex Morlet's wavelet, and a and b are the translation and dilatation parameters. Lastly, $M(t, f)$ is a matrix of complex values given for time (t) and frequency (f). Each stimulus repetition was then represented by an Event Related Spectral Perturbation (ERSP) plot (Makeig, 1993), using the amplitude and phase given by Morlet's wavelet transformation as $P(t, f) = 10 \log_{10}(|M(t, f)|^2)$, where $|M(t, f)|^2$ is the squared absolute value for every complex vector of a TF map, the logarithmic transformation converts values in decibels and thus $P(t, f)$ denotes TF power in terms of decibels. ERSP plots show mean log deviations from baseline power, averaged across participants. Investigated frequencies started at 3 Hz. Baseline correction was achieved by computing the mean power of all three stimulus presentations (a_1 , a_2 , and a_3). This mean was subtracted from each time and frequency points of interest to show variations in EEG activity. ERSP plots were used to define a time-frequency window (TFW) in slow frequencies in which EEG activity showed greater variations.

2.4.4 Statistical analyses

To test our hypothesis, a mixed-design analysis of variance (ANOVA) was used to assess differences in spectral power in the TFW between 1) each stimulus repetition, 2) FS type, and 3) the interaction between stimulus repetition and FS type. All a posteriori analyses used to interpret and specify main effects and interaction effects were conducted only when the mixed-ANOVA showed effects to be either significant or large (Dahiru, 2008).

- 1) Main effect of stimulus repetition on spectral power was interpreted using differences in mean spectral power in the TFW between stimulus presentations (planned contrasts; a_1 vs a_2 , a_1 vs a_3);
- 2) Main effect of FS type on spectral power was specified using a multivariate ANOVA (MANOVA) assessing differences in mean spectral power for each stimulus presentation between FS type (simple vs CP vs CUP);
- 3) The interaction between stimulus repetition and FS type was first interpreted using a MANOVA assessing differences in spectral power changes ($a_1 - a_2$, $a_1 - a_3$) between study groups (3). These analyses were used to investigate which type of FS significantly differed from each other in terms of spectral power changes. Finally, univariate repeated measures ANOVAs were applied for each FS type separately to assess differences in spectral power in the TFW per stimulus presentation (planned contrast; a_1 vs a_2 , a_1 vs a_3), thus showing the specific pattern of responses in each group (Howell, 2009).

Prior to our main analyses, preliminary analyses were conducted to evaluate how the brain activity of children with simple FS relates to that of matched healthy controls. Steps 2) and 3) of the previously described statistical model were used, however only groups of children with simple FS and healthy controls were compared.

Finally, supplementary analyses were conducted to assess how clinical characteristics of FS relate to RS effects, using Pearson's bivariate correlations between spectral power differences ($a_1 - a_2$, $a_1 - a_3$), and both age at first FS and time since the last FS episode to verify how these variables may interact with our hypothesis.

Statistical analyses were carried out using IBM SPSS for Windows, Version 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Whole sample and group normality were assessed using the Shapiro-Wilk test. No outliers, as defined by $|Z \text{ score}| \geq 3$, were found per study groups nor in the overall sample. Homogeneity of variance was assessed using the FMax test. Sphericity was assessed using Mauchly's test. Analyses were performed on complete cases, statistical significance was defined as a two-sided alpha level of ≤ 0.05 , and Bonferroni corrections for multiple testing, adjusted for intercorrelation (Sankoh et al., 1997), were applied on alpha levels when needed. One-way ANOVA and Chi-Square tests of independence were carried out to examine

differences in participants' characteristics, such as sex, age at testing, cognitive development, adaptive behaviors, between study groups to ensure comparability. Pearson's bivariate correlations and Student's T-Test were conducted to verify if participants' sex and age at testing did not significantly influence spectral power or differences in spectral power between stimulus repetition used in the planned contrasts, thus possibly confounding our results. Lastly, Pearson's bivariate correlations were also conducted to verify how spectral power and differences in spectral power between stimulus relates to cognitive development. Assumptions necessary to conduct all analyses were verified and satisfied.

3. Results

3.1 Descriptive statistics

Of the 108 children identified for recruitment, seven did not meet the inclusion criteria after verification (e.g. epilepsy, cancer diagnosis, inconclusive FS diagnosis). Fifty-four families declined to participate, mostly for lack of interest and/or residing far from CHU Sainte-Justine. Hence, 47 children were recruited for participation. Following exclusion of participants contributing less than 30 epochs per stimulus presentation ($n = 4$), data from 43 children was analysed in this study (*Median age* = 17.10 months, *Interquartile Ratio; IQR* = 14.50 – 21.73). On average, each child contributed 63/80 (*Standard Deviation; SD* = 13) epochs to the analyses. Children were then classified into three study groups: those with simple FS ($n = 23$, *Median age* = 19.10 months, *IQR* = 15.73 – 22.00), those with CP FS ($n = 9$, *Median age* = 14.13, *IQR* = 11.44 – 21.37), and those with CUP FS ($n = 11$, *Median age* = 16.57 months, *IQR* = 14.77 – 21.40). Participants' characteristics per group and group differences are shown in Table 1. Importantly, there were no significant group differences on age, sex and SES distribution or developmental characteristics, thus supporting comparability between study groups.

FS clinical characteristics per study group are featured in Table 1 as well. No significant group differences on age at first FS or time since the last FS and EEG recording were found ($p > 0.1$). Mean age at first FS for the whole sample was 14.89 months ($SD = 4.03$). Most evaluations were planned at least 2 weeks after the FS event and average time between the last FS episode and the testing was 2.02 months ($SD = 1.42$). Finally, children in the CP FS group showed higher FS recurrence than those with simple and CUP FS ($p < 0.01$).

Table 1. Descriptive statistics and group differences.

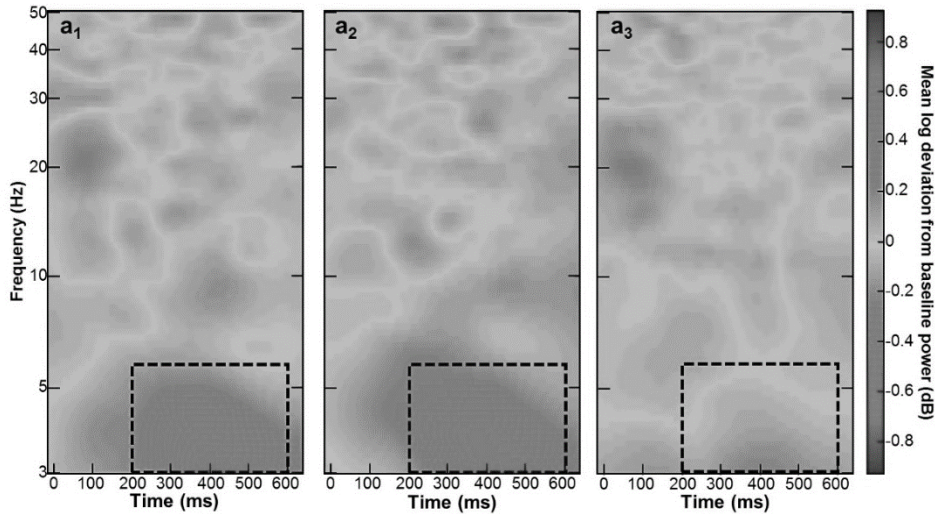
	Simple (<i>n</i> = 23)		CP (<i>n</i> = 9)		CUP (<i>n</i> = 11)		<i>p</i>
	<i>n</i> ^a	<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>n</i> ^a	<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>n</i> ^a	<i>M</i> (<i>SD</i>)	
Participants' characteristics							
Age at testing, months	23	18.80(4.19)	9	16.00(4.68)	11	17.54(3.90)	0.24
Sex							0.70
Female	14		4		6		
Male	9		5		5		
Gestational age at birth							0.75
Term	16		6		10		
Late preterm	1		0		1		
Parental civil status							0.62
Together	17		6		1		
Single-parent	1		0		0		
Family income							0.37
<40 000\$CA per year	2		0		0		
≥40 000\$CA per year	14		5		10		
Maternal education, years	17	16.00(2.83)	6	16.17(3.06)	11	17.55(3.11)	0.39
Paternal education, years	16	15.94(3.45)	6	15.83(2.48)	11	16.91(3.08)	0.70
Cognitive skills, PR	23	55.35(21.42)	9	70.33(24.68)	11	66.61(24.68)	0.18
Adaptive behaviors, PR	16	45.19(23.63)	5	50.00(24.01)	11	50.82(28.04)	0.83
Clinical characteristics							
Quantity of FS episodes							0.01
1	22		5		8		
2	1		1		1		
3	0		0		2		
4	0		1		0		
5	0		2		0		
FS type ^b							n.a.
Simple	23		0		0		
Focal	0		1		4		
Multiple	0		1		8		
Prolonged (FSE)	0 (0)		9 (5)		0 (0)		
Seizure duration, minutes	22	2.24(1.58)	9	22.56(12.60)	11	2.32(1.76)	n.a.
Age at first FS, months	23	15.99(4.03)	9	12.84(3.91)	11	14.25(3.64)	0.11
Time since last FS, months	23	2.28(1.68)	9	1.42(0.90)	11	1.98(1.06)	0.31

Description. Descriptive statistics (Mean, *M*; standard-deviation, *SD*) for participants' characteristics and clinical features. Group differences were computed with one-way ANOVAs and Chi-square tests of independence, alpha levels are represented as *p-values* and embolden when significant. CP = complex prolonged, CUP = complex unprolonged; PR = percentile rank; FS = febrile seizures; FSE = febrile status epilepticus. ^aMissing values account for *n* inconsistency, ^bTotal number adds over 43 because of overlap (one child had both focal and multiple seizures, one both focal and prolonged seizures and one both multiple and prolonged seizures).

3.2 Time-frequency maps

ERSP plots from the selected fronto-central ROI for the whole FS sample are shown in Figure 3. They show mean log deviations from baseline mean power for each stimulus presentation, from 3 to 50 Hz. Based on Figure 3, a TFW in slow frequencies was chosen for analysis. These frequency bands showed the most prominent changes in brain activity compared to baseline on stimulus presentation for both a_1 and a_2 , approximately 150ms post-stimulus presentation until the onset of the next stimulus. Meanwhile, overall activity at a_3 was in the neutral range. Hence, the TFW used in our analyses covered the 150 to 600ms post-stimulus time-period and frequencies from 3 to 6 Hz. It is shown in Figure 3 in the dotted rectangle. When considering the whole sample, the chosen TFW shows an increase in spectral power compared to baseline levels following a_1 , and a decrease in spectral power compared to baseline levels following a_2 . Finally, the TFW following a_3 suggest a less steep decrease, with spectral power values being close to baseline levels.

Figure 3. Time-frequency maps.



Description. Event Related Spectral Perturbation (ERSP) plot per stimulus presentation (a_1 , a_2 , a_3) for the whole study sample. Mean log deviations from baseline mean power (i.e. average on all trials and stimulus presentation) are presented as a heat map. The selected time-frequency window (TFW) is shown in the dotted rectangle.

Analyses conducted on spectral power and differences ($a_1 - a_2$, $a_1 - a_3$) in spectral power in the selected TFW show no significant differences or relationship with participants' characteristics such as sex or age at testing ($p \geq 0.146$), thus these variables should not confound our results. Finally, similar analyses revealed small (Cohen, 1988) and non-significant relationship between spectral power and cognitive development, as assessed using the *BSID* ($|r| \leq 0.200$, $p \geq 0.199$). Concerning differences in spectral power, small (Cohen, 1988) positive and, once again, non-significant relationship between cognitive development and the difference between a_1 and a_2 ($r = 0.162$, $p = 0.301$), and a_1 and a_3 ($r = 0.174$, $p = 0.263$) were uncovered.

3.3 Preliminary analyses : control-like brain activity in children with simple FS

As part of preliminary analyses, the 23 children from the simple FS group were compared to 23 healthy controls (*Median* age = 18.73 months, *IQR* = 14.93 – 23.47). Participants characteristics for the healthy controls group, compared to that of the simple FS group, is shown in Appendix A (Table A.2). Importantly, no significant group differences in age, sex, SES distribution and developmental characteristics were found between children with simple FS and healthy controls ($p \geq 0.11$), thus ensuring comparability between groups.

There was a non-significant moderate effect (Cohen, 1988) of study groups on spectral power throughout the experiment ($p = 0.052$, $\eta^2_p = 0.083$), suggesting spectral power averaged across stimulus repetition for both groups may slightly differ. Hence, differences in spectral power on each stimulus repetition between study groups were specified through a MANOVA, for which significance was corrected at $p \leq 0.033$. Mean spectral power per study groups is shown in Appendix A (Figure A.2). No significant differences in spectral power between study groups were found on first ($p = 0.962$, $\eta^2_p < 0.001$, *Difference* = 0.008, *95% Confidence Interval*; $CI = -0.335 - 0.352$), second ($p = 0.311$, $\eta^2_p = 0.023$, *Difference* = 0.209, *95%CI* = $-0.202 - 0.620$), or third stimulus presentation ($p = 0.524$, $\eta^2_p = 0.009$, *Difference* = 0.133, *95%CI* = $-0.285 - 0.552$). Importantly, all alpha-levels for between group differences were large and all effect sizes were small, while raw differences observed between study groups for the overall experiment (0.028) and on each stimulus presentation are notably small considering the type of data observed. Hence, despite low alpha-levels for the main effect of study groups on spectral power, these results do not support differences between groups neither throughout the whole experiment, nor per stimulus repetition. Lastly, no significant interaction was found between

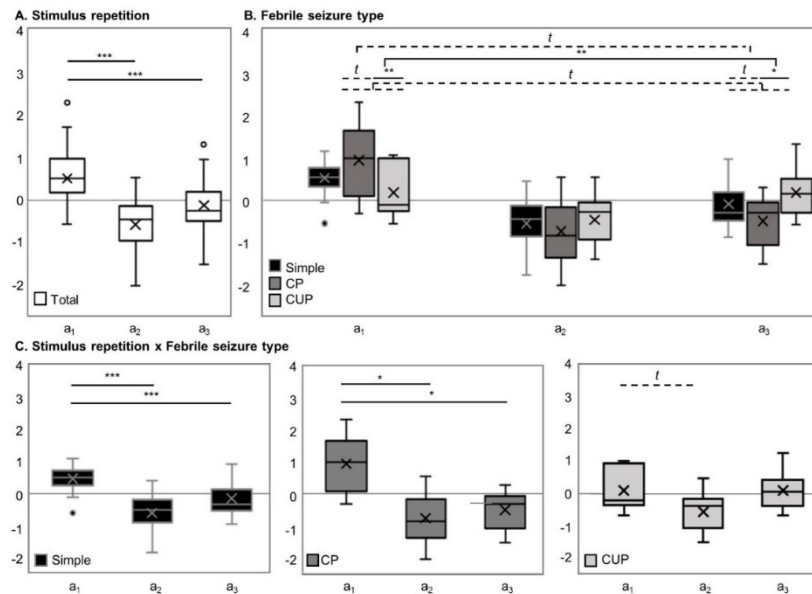
stimulus repetition and study groups ($p = 0.594$, $\eta^2_p = 0.012$). Importantly, the effect size for this analysis is considerably small as well (Cohen, 1988).

Overall, these results do not support differences in the pattern of brain activity between children with simple FS and healthy controls. Notably, the raw group differences found were considerably small, as well as being non-significant. These preliminary analyses reinforce the use of children with simple FS as a “control” group with typical development, yet similar life history and probable common genetic background as children with complex FS.

3.4 Main analyses: differences in activity depending on stimulus repetition and FS type

All statistics from the mixed-ANOVA model and its planned comparisons are reported in Table 2 and in-text. When alpha-levels were significant and / or when the effect size for the difference was large ($\eta^2_p \geq 0.140$), subsequent MANOVAs, univariate ANOVAs and multiple comparisons were conducted and are reported.

Figure 4. Stimulus repetition, febrile seizure type and interaction on spectral power.



Description. Average spectral power per stimulus presentation for the whole sample (A) and per febrile seizure (FS) type (compared in B, separated in C). Mean values are shown as “x” and median values are represented by the midline of the boxes. Second quartile is represented by the boxes, whiskers indicate outside variability, and data with values over 1.5 standard deviation (SD) are plotted. CP = complex prolonged; CUP = complex unprolonged. $t = 0.05 < p \leq 0.09$, $* = p \leq 0.05$; $** = p \leq 0.01$, $*** = p \leq 0.001$.

Table 2. Effect of stimulus repetition and FS type on spectral power.

	df_m, df_r	F	p^a	η^2_p	Difference(95%CI)
Stimulus repetition, main effect	2, 80	22.837	<0.001	0.363	
a ₁ vs a ₂	1, 40	40.010	<0.001	0.500	1.130(0.769–1.490)
a ₁ vs a ₃	1, 40	17.827	<0.001	0.308	0.683(0.356–1.010)
FS type, main effect	2, 40	5.645	0.007	0.220	
a ₁ differences	2, 40	4.389	0.019	0.180	
Simple vs CP			0.070 ^b		-0.421(-0.878–0.036)
Simple vs CUP			0.110		0.345(-.081–0.771)
CP vs CUP			0.005		0.766(0.243–1.288)
a ₂ differences	2, 40	0.458	0.636	0.022	
a ₃ differences	2, 40	3.608	0.036 ^c	0.153	
Simple vs CP			0.079 ^b		0.392(-0.047–0.831)
Simple vs CUP			0.184		-0.274(-0.683–0.135)
CP vs CUP			0.011		-0.666-1.167–0.164)
Stimulus repetition x FS type, interaction effect	4, 80	2.607	0.042	0.115	
a ₁ vs a ₂	2, 40	2.276	0.116	0.102	
a ₁ vs a ₃	2, 40	5.294	0.009	0.209	
Simple vs CP			0.041 ^b		0.813(0.035–1.591)
Simple vs CUP			0.093 ^b		-0.619(-1.344–0.107)
CP vs CUP			0.002		-1.432(-2.321–0.542)
Simple, repeated measures	2, 44	16.185	<0.001	0.424	
a ₁ vs a ₂	1, 22	39.447	<0.001	0.642	1.070(0.717-1.423)
a ₁ vs a ₃	1, 22	14.587	0.001	0.399	0.618(0.282-0.954)
CP, repeated measures	2, 16	8.380	0.003	0.512	
a ₁ vs a ₂	1, 8	9.507	0.015	0.543	1.677(0.423-2.931)
a ₁ vs a ₃	1, 8	9.901	0.014	0.553	1.431(0.382-2.480)
CUP, repeated measures	2, 20	3.206	0.062 ^c	0.243	
a ₁ vs a ₂	1, 10	4.202	0.068 ^b	0.296	0.642(-0.056-1.339)
a ₁ vs a ₃	1, 10	<0.001	0.998	<0.001	-0.001(-0.679-0.678)

Description. Results of the mixed-ANOVA model and subsequent univariate ANOVAs and multiple comparisons assessing and describing the main effect of stimulus repetition and study groups, as well as their interaction on spectral power. df_m = degrees of freedom for the effect of the model; df_r = degrees of freedom of the residuals; CI = confidence interval; a₁ = first stimulus presentation; a₂ = second stimulus presentation; a₃ = third stimulus presentation; FS = febrile seizures; CP = complex prolonged; CUP = unprolonged. ^a Bonferroni corrections with adjustment for intercorrelation were applied to correct significance for univariate ANOVAs and multiple comparisons, as described in-text. Alpha levels that are statistically significant after correction are embolden in the table, ^b Contrasts are described in text because of low alpha levels and/or large effect size, despite not reaching significance after correction, ^c Multiple comparisons and planned contrasts were executed and are described because of low alpha levels and large effect size, despite the main analysis not reaching significance after correction.

3.3.1 Effects of stimulus repetition on spectral power

Mean spectral power per stimulus repetition for the whole study sample is shown in Figure 4A. The mixed-ANOVA revealed a significant effect of stimulus repetition on spectral power ($p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.363$). Planned contrasts showed an increase in spectral power following a_1 ($M\ estimates = 0.534$, $SD\ estimates = 0.095$), that significantly differed from decreased spectral power compared to baseline levels following a_2 ($M\ estimates = -0.595$, $SD\ estimates = 0.106$), and a_3 ($M\ estimates = -0.149$, $SD\ estimates = 0.091$). Effect sizes for the main effect and planned contrasts were large (Cohen, 1988).

3.3.2 Effect of febrile seizure type on spectral power

Between group comparisons per stimulus repetition are shown in Figure 4B. There was a significant large effect (Cohen, 1988) of FS type on spectral power throughout the experiment ($p = 0.007$, $\eta^2_p = 0.220$). To specify which FS type differed on which stimulus presentation, differences were assessed through a MANOVA for which significance was corrected to $p \leq 0.033$ for the univariate ANOVAs and $p \leq 0.027$ for multiple comparisons. Analyses revealed differences between study groups on first stimulus presentation ($p < 0.019$, $\eta^2_p = 0.180$). Multiple comparisons showed that children with CP FS showed a greater increase in spectral power in response to a_1 ($M\ estimates = 0.930$, $SD\ estimates = 0.192$) than those with CUP FS ($M\ estimates = 0.164$, $SD\ estimates = 0.173$). Low-alpha levels, which did not reach statistical significance ($p = 0.070$), showed greater increase in children with CP FS compared to those with simple FS ($M\ estimates = 0.509$, $SD\ estimates = 0.120$). Similarly, while children with simple FS showed a greater increase in response a_1 than those with CUP FS, this difference was not found to be significant.

There were no significant differences for a_2 ($p = 0.636$, $\eta^2_p = 0.022$), nor a_3 following correction for multiple comparisons ($p = 0.036$, $\eta^2_p = 0.153$). Owing to the near significant alpha and large effect size (Cohen, 1988) for differences in response to a_3 , multiple comparisons a_3 were described as well. They suggested children with CP FS showed decreased spectral power in response to a_3 ($M\ estimates = -0.501$, $SD\ estimates = 0.184$), while those with CUP FS showed an increase ($M\ estimates = 0.164$, $SD\ estimates = 0.166$). Children with simple FS had a less steep decrease in spectral power in response to a_3 ($M\ estimates = -0.109$, $SD\ estimates = 0.115$) compared to CP FS, still, they did not differ significantly from neither complex FS groups.

3.3.3 Interaction effect of stimulus repetition and febrile seizure type on spectral power

There was a significant interaction between seizure duration and stimulus repetition ($p = 0.042$), meaning the pattern of spectral power in response to stimulus repetition differed between study groups. The effect size for the interaction ($\eta^2_p = 0.115$) was moderate (Cohen, 1988). Specifically, the change from first to third stimulus presentation (a_1 vs a_3) was significantly different between FS type ($p = 0.009$, $\eta^2_p = 0.209$), while the change from first to second stimulus presentation (a_1 vs a_2) was not ($p = 0.116$, $\eta^2_p = 0.102$).

For an in-depth interpretation of the interaction, differences in spectral power between a_1 vs a_3 according to FS type were investigated through an ANOVA, for which significance was corrected to $p \leq 0.017$ for multiple comparisons. Changes from first to third stimulus presentation (a_1 vs a_3) were significantly greater in children with CP FS (M estimates = -1.431, SD estimates = 0.326) compared to those with CUP FS (M estimates = 0.001, SD estimates = 0.295). Children with simple FS showed a difference (M estimates = -0.618, SD estimates = 0.204) that was less steep than children with CP FS and greater than children with CUP FS, although neither differences were found significant after correction for multiple comparisons. These group differences are shown in Figure 4B.

Finally, univariate repeated measures ANOVA were applied separately for each study group, using planned contrasts (a_1 vs a_2 , a_1 vs a_3) to investigate specific patterns of responses per FS type (Howell, 2009). Significance was corrected at $p \leq 0.033$ for each ANOVA. Separate patterns per FS groups are shown in Figure 4C. Analyses on children with simple FS ($p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.424$) and on those with CP FS ($p = 0.003$, $\eta^2_p = 0.512$) show a significant effect of stimulus repetition with a large effect size (Cohen, 1988). Although a large effect size was found for the CUP FS group as well, it was not significant ($p = 0.062$, $\eta^2_p = 0.243$). More precisely, both children with simple FS and CP FS showed an increase in power to a_1 , followed by a significant decrease at a_2 ($p \leq 0.15$) and a_3 ($p \leq 0.14$). Meanwhile, children with CUP FS show an increase at a_1 followed by a near significant decrease on a_2 ($p = 0.068$, $\eta^2_p = 0.296$), however they barely show differences in spectral power between a_1 and a_3 ($p = 0.998$, $\eta^2_p < 0.001$).

3.4 Supplementary analyses

Pearson's bivariate correlations revealed neither age at first FS ($p \geq 0.229$), nor the time between the last FS episode and EEG recording ($p \geq 0.285$) were significantly associated with spectral power differences included in the planned contrast ($a_1 - a_2$, $a_1 - a_3$).

4. Discussion

This study aimed at investigating functional abnormalities using EEG in children with history of complex FS, knowing that these abnormalities could be associated with the development of auditory learning capacities. Functional abnormalities were assessed using TF analyses of a stimulus repetition paradigm, focussing on fronto-central responses in slow frequencies. Our analyses on the overall sample showed a RS pattern, as suggested by brain responses in early-childhood in slow frequencies (3-6 Hz) that decreased in response to repeated stimuli. Although no significant differences after correction for multiple comparisons were found between children with simple FS and both complex FS groups, low alpha levels and large effect sizes suggest these results are still relevant (Dahiru, 2008). Using children with simple FS as a comparative sample with an overall control-like brain activity pattern, as confirmed through preliminary analyses, our analyses showed brain activity patterns in children with complex FS differs from normal patterns. Importantly, our results uncovered opposite brain activity patterns to a habituation task in children with CP and CUP FS. Precisely, children with CP FS showed a RS pattern marked by enhanced activity at first stimulus presentation, while children with CUP FS did not show a significant RS effect.

Descriptive and preliminary statistics suggest group differences in spectral power cannot be explained by developmental characteristics. Finally, our results did not support age at first FS and time between FS and testing to be associated with changes in spectral power throughout the experiment. These results echo past studies showing no changes in cognitive deficits through time in the first year following CP FS (Martinis et al., 2013). Interestingly, authors suggested that lack of relationship between the time since the FS and cognitive prognosis may signal premorbid abnormalities.

4.1 Overall FS sample shows the expected RS pattern

Both the selected ROI (Orekhova et al., 1999; Stroganova et al., 1998; Summerfield et al., 2011) and TFW (Orekhova et al., 1999; Stroganova and Orekhova, 2013; Stroganova et al., 1998; Summerfield et al., 2011) were coherent with the literature. On average, the whole sample showed increased spectral power in response to the first stimulus presentation compared to baseline levels, followed by a steep decrease in spectral power in response to the second, and less steep decrease at third stimulus presentation. This pattern is in accordance with the traditional description of the RS pattern (Dehaene-Lambertz and Dehaene, 1994; Nordt et al.,

2016). Thus, our experimental task was successful at inducing a RS response in the overall sample. Children with simple FS, which served as a comparison group to those with complex FS, showed a clear RS pattern. Importantly, preliminary analyses show that both mean spectral power at each measurement time, as well as the overall RS pattern in children with simple FS reflects that of healthy, matched controls. RS has been supported as being the neural correlate of habituation, which is a form of implicit learning in early-childhood (Turk-Browne et al., 2008).

4.2 Distinct and opposite changes in brain activity in children with complex FS

An important and novel aspect of our study is that, while assessing changes in RS patterns following complex FS, we uncovered opposite patterns in children with CP and CUP FS. Prolonged FS and febrile Status Epilepticus have been the prime focus of studies assessing cognition and functional deficits following FS (Hesdorffer et al., 2011; Martinos et al., 2012; Nordli et al., 2012), yet, recent studies support children with all types of complex FS show cognitive impairment, as well as mild neurological abnormalities (Tsai et al., 2015; VanLandingham et al., 1998). Importantly, while clinical assessment may identify common premorbid characteristics and post-seizure consequences in all school-aged children with past complex FS, opposite brain activity patterns suggest both populations may present with different functional or structural abnormalities according to their FS type. Hence, these opposite patterns could be of significance to understand factors leading to complex FS and their prognosis, depending on complex FS type. Notably, considering the nature of the task used, we suggest that these opposite brain activity patterns could act as different underlying mechanisms associated with the cognitive impairments past studies have identified in children with different types of complex FS.

First, although children with CP FS show unaltered RS patterns, a much greater increase in spectral power in response to the first stimulus presentation was found compared to other study groups. Such increase may be indicative of brain hyperexcitability. Coherently, rodent models show that prolonged FS are associated with a permanent increase in hippocampal excitability (Chen et al., 2001; Chen et al., 1999; Dubé et al., 2000). Studies suggest the mechanisms underlying brain hyperexcitability lead to seizure vulnerability, as well as cognitive impairments (Brooks-Kayal, 2011; Holmes, 2015; Uhlhaas and Singer, 2006). For instance, high-order cognitive processes (Riedel et al., 2003) and increased vulnerability to seizures

(Cornejo et al., 2007; Sanchez et al., 2001; Sogawa et al., 2001; Zhang et al., 2004) are involved with excitatory neurotransmission. Moreover, increased activity specifically in slow frequency bands has been described in people with epilepsy (Coutin-Churchman et al., 2003), as well as in people with executive deficits (Snyder and Hall, 2006). Therefore, brain hyperexcitability could be a common defect, contributing to both seizure susceptibility and, potentially, future cognitive impairments in this study group. Coherently, this group had higher seizure recurrence than children with simple and CUP FS. Studies suggest neurological and cognitive abnormalities uncovered after the first CP FS episode could be pre-existing and subsequently exacerbated by seizures (Martinos et al., 2013; Scott et al., 2006). Hence, brain hyperexcitability may be premorbid to the first CP FS episode, predisposing children to recurrent and prolonged seizures. Still, whether brain hyperexcitability was premorbid or the cause of CP FS is beyond the scope of this study and should be the subject of future research.

On the other hand, children with CUP FS were characterized by an impaired RS pattern. They showed persistent activation in response to familiar stimuli, suggesting that they continued to treat them as novel. RS has consistently been described as a neural correlate of learning through habituation, through sharpening stimulus representation in the brain (Turk-Browne et al., 2008; Wiggs and Martin, 1998). In that context, reduced signal could represent a more robust response carried out by fewer neurons, as opposed to a diffuse response in broad neural populations (Ranganath and Rainer, 2003). Interestingly, impaired neural habituation using other paradigms has been identified in adults with epilepsy and was suggested to be the cause of seizures (Rogozea et al., 1995). Still, although impaired RS should not lead to seizure vulnerability, future studies could investigate whether these alterations were premorbid. Meanwhile, alterations specific to theta oscillations may impact learning and memory mechanisms (Buzsáki and Draguhn, 2004). Hence, impaired RS and abnormal theta activity in children with CUP FS could indicate immature learning development in this population, echoing limited learning capacities shown in school-aged children with complex FS. Still, this hypothesis has yet to be empirically confirmed.

Whether the differences in brain activity we uncovered lead to future measurable cognitive deficits in children with complex FS cannot be confirmed through this study. Our own descriptive analyses did not support group differences regarding cognitive development. These results are coherent with studies showing no deficits on the cognitive scale of the *BSID*

following neither FS nor febrile Status Epilepticus (Ellenberg and Nelson, 1978; Hesdorffer et al., 2011). More importantly, we did not show relationships between differences in brain activity and cognitive development, supporting that learning capacities evaluated by the RS paradigm cannot be behaviorally measured using the *BSID*. The *BSID* is a broad measure of cognitive development that has poor predictive power on high-order cognitive functions (Anderson and Burnett, 2017). Yet, validated tools available to evaluate high-order cognitive functions in our age-range, that would corroborate our hypothesis of a link between differences in brain activity and cognitive prognosis, are lacking (Anderson and Reidy, 2012). Thus, although the changes in brain activity we reported have previously been associated to cognitive development and prognosis (Riedel et al., 2003; Turk-Browne et al., 2008), this hypothesis cannot be confirmed through our study.

Finally, factors other than FS type, that were not evaluated, may have influenced RS patterns. Notably, although we evaluated RS as an automatic response, overt attention may modulate the response pattern (Eger et al., 2004; Yi and Chun, 2005). Interestingly, attentional deficits have been identified in school-aged children with complex FS (Nilsson et al., 2019) and could have affected the RS pattern.

4.3 Study design and limits

This study was conducted on a total sample size large enough to find moderate effect sizes given our main hypothesis. However, unequal sample size lead to possible loss of statistical power. Furthermore, small sample size for complex FS groups and large variance in spectral power led to large confidence intervals. Hence, hypothesis and contrasts were, as much as possible, specified through past literature and confirmed through preliminary analyses to maximize statistical power. Assumptions necessary to conduct our analyses were satisfied, leading to interesting statistically significant and sound results. Lastly, although corrective measures and conservative alpha estimates were applied to limit false positives, such measures may have increased our chances of false negatives (Perneger, 1998). Thus, in accordance with statistical recommendations, data interpretation was not only based on statistical significance, but also on effect size (Dahiru, 2008), leading to results relevant to our hypothesis. Still, future studies with larger sample size are needed to investigate the impact of complex FS on other ROI or frequency bands.

A strength of our study was the use of children with simple FS as a comparison group. Studies show children with simple FS show unaltered neurological and cognitive development (Baumann and Duffner, 2000; Hesdorffer et al., 2011; Martinos et al., 2012; Schiottz-Christensen and Bruhn, 1973; Shinnar and Glauser, 2002; Visser et al., 2012). Children with simple FS provide a better normative sample to children with complex FS than healthy controls do. First, they may have similar genetic background, which includes increased risks of neurodevelopmental disorders (Vestergaard and Christensen, 2009). Moreover, they have similar history of minor illnesses and hospital visits which is not guaranteed using a healthy control group. Still, using preliminary analyses, we confirmed that children in our simple FS group showed mean spectral power per stimulus presentation and an overall RS pattern that was comparable to sex and age matched controls, thus supporting changes in brain activity should not be associated with a history of simple FS. Moreover, these preliminary analyses support the differences in pattern found in children with complex FS as abnormal. Nevertheless, as corrected analyses fail to identify differences between children with simple FS and complex subtypes, a greater and equal sample size could confirm this hypothesis.

Another asset from our study design was the investigation of changes activity in children with CP and CUP separately. As children with CP FS have been the prime focus of past studies on FS prognosis (Hesdorffer et al., 2011), our results on children with CUP FS provided valuable insights on a pattern of brain activity typically associated with auditory learning processes. However, due to small sample size and overlapping complex features, we were unable to study children with focal and multiple FS separately. Hence, future studies are needed to investigate distinct changes in brain activity in children with all subtypes of complex FS. Moreover, studies of neurological development following FS suggest stable, non-acute alterations in the months following the episode, which can however worsen as years pass (Farrow et al., 2006). Hence, since our evaluations were conducted relatively shortly after the episode, future studies should investigate if these functional alterations evolve with time, and how they may relate to worsened cognitive abilities.

Finally, some factors may limit the generalisability of our results. More precisely, although FS may be associated with increased neurodevelopmental disorders incidence, our exclusion criteria may limit the generalisability of our results to children that are either neurotypical or with milder deficits. Furthermore, high average SES in our studied families and

recruitment conducted in a large metropolitan area may impose further limits. Lastly, both environmental and personality factors could have led families to decline to participate or fully complete all questionnaires. These factors cannot be assessed, still they could have an impact on interpretation of the results.

5. Conclusion

There has been consistent evidence of mild cognitive deficits in high-order functions in school-aged children with complex FS. Functional differences in the brain activity of children with complex FS has been described as well, and researchers have suggested a link between these functional differences and the cognitive prognosis of complex FS. Our study supports the existence of differences in brain activity in children with complex FS. Importantly, our study shows distinct patterns depending on whether complex FS were prolonged or not, suggesting different structural and functional abnormalities depending on complex FS type. Although we suggest that these differences in brain activity could act as distinct underlying mechanisms associated with seizure vulnerability and cognitive prognosis in these populations, they could be linked to other clinical features of complex FS as well. Hence, the next steps would involve clarifying the link between the functional abnormalities we identified and their clinical impact on children with complex FS. Importantly, as our study shows functional differences are already present in the months after the first FS episode, a greater understanding of their role in complex FS characteristics and prognosis could lead to early clinical care. Notably, electrophysiological differences could be used as a predictive biomarker for complex FS prognosis.

References

- American Academy of Pediatrics, 2011. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 127, 389.
- Anderson, P.J., Burnett, A., 2017. Assessing developmental delay in early childhood—concerns with the Bayley-III scales. *The Clinical Neuropsychologist* 31, 371-381.
- Anderson, P.J., Reidy, N., 2012. Assessing executive function in preschoolers. *Neuropsychology Review* 22, 345-360.
- Basirat, A., Dehaene, S., Dehaene-Lambertz, G., 2014. A hierarchy of cortical responses to sequence violations in three-month-old infants. *Cognition* 132, 137-150.
- Baumann, R.J., Duffner, P.K., 2000. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. *Pediatric neurology* 23, 11-17.
- Bayley, N., Reuner, G., 2006. Bayley scales of infant and toddler development: Bayley-III. Harcourt Assessment, Psych. Corporation.
- Berg, A.T., Shinnar, S., 1996. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 37, 126-133.
- Brooks-Kayal, A., 2011. Molecular mechanisms of cognitive and behavioral comorbidities of epilepsy in children. *Epilepsia* 52, 13-20.
- Buzsáki, G., Draguhn, A., 2004. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304, 1926-1929.
- Chen, K., Aradi, I., Thon, N., Eghbal-Ahmadi, M., Baram, T.Z., Soltesz, I., 2001. Persistently modified h-channels after complex febrile seizures convert the seizure-induced enhancement of inhibition to hyperexcitability. *Nature medicine* 7, 331.
- Chen, K., Baram, T.Z., Soltesz, I., 1999. Febrile seizures in the developing brain result in persistent modification of neuronal excitability in limbic circuits. *Nature Medicine* 5, 888-894.
- Cohen, J., 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd ed. Lawrence Erlbaum, New Jersey.
- Cornejo, B.J., Mesches, M.H., Coultrap, S., Browning, M.D., Benke, T.A., 2007. A single episode of neonatal seizures permanently alters glutamatergic synapses. *Annals of Neurology* 61, 411-426.

- Coutin-Churchman, P., Anez, Y., Uzcategui, M., Alvarez, L., Vergara, F., Mendez, L., Fleitas, R., 2003. Quantitative spectral analysis of EEG in psychiatry revisited: drawing signs out of numbers in a clinical setting. *Clinical Neurophysiology* 114, 2294-2306.
- Dahiru, T., 2008. P-value, a true test of statistical significance? A cautionary note. *Annals of Idaban posgraduate medicine* 6, 21-26.
- Dehaene-Lambertz, G., Dehaene, S., 1994. Speed and cerebral correlates of syllable discrimination in infants. *Nature* 370, 292.
- Dehaene-Lambertz, G., Montavont, A., Jobert, A., Alliol, L., Dubois, J., Hertz-Pannier, L., Dehaene, S., 2010. Language or music, mother or Mozart? Structural and environmental influences on infants' language networks. *Brain and Language* 114, 53-65.
- Dehaene-Lambertz, G., Pena, M., 2001. Electrophysiological evidence for automatic phonetic processing in neonates. *Neuroreport* 12, 3155-3158.
- Delorme, A., Makeig, S., 2004. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of neuroscience methods* 134, 9-21.
- Dobbins, I.G., Schnyer, D.M., Verfaellie, M., Schacter, D.L., 2004. Cortical activity reductions during repetition priming can result from rapid response learning. *Nature* 428, 316.
- Dubé, C., Chen, K., Eghbal-Ahmadi, M., Brunson, K., Soltesz, I., Baram, T.Z., 2000. Prolonged febrile seizures in the immature rat model enhance hippocampal excitability long term. *Annals of Neurology* 47, 336.
- Eger, E., Henson, R., Driver, J., Dolan, R.J., 2004. BOLD repetition decreases in object-responsive ventral visual areas depend on spatial attention. *Journal of Neurophysiology* 92, 1241-1247.
- Ellenberg, J.H., Nelson, K.B., 1978. Febrile seizures and later intellectual performance. *Archives of neurology* 35, 17-21.
- Farrow, T.F., Dickson, J.M., Grunewald, R.A., 2006. A six-year follow-up MRI study of complicated early childhood convulsion. *Pediatric neurology* 35, 257-260.
- Gotts, S.J., Chow, C.C., Martin, A., 2012. Repetition priming and repetition suppression: A case for enhanced efficiency through neural synchronization. *Cognitive Neuroscience* 3, 227-237.

- Grill-Spector, K., Henson, R., Martin, A., 2006. Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects. *Trends in Cognitive Sciences* 10, 14-23.
- Grünewald, R.A., Farrow, T., Vaughan, P., Rittey, C.D., Mundy, J., 2001. A magnetic resonance study of complicated early childhood convulsion. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 71, 638-642.
- Harrison, P., Oakland, T., 2003. Adaptive behavior assessment system (ABAS-II). San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Hesdorffer, D., Benn, E., Bagiella, E., Nordli, D., Pellock, J., Hinton, V., Shinnar, S., 2011. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Annals of Neurology* 70, 93-100.
- Hesdorffer, D., Caplan, R., Berg, A., 2012. Familial clustering of epilepsy and behavioral disorders: evidence for a shared genetic basis. *Epilepsia* 53, 301-307.
- Holmes, G.L., 2015. Cognitive impairment in epilepsy: the role of network abnormalities. *Epileptic Disorders* 17, 101-116.
- Howell, D.C., 2009. *Statistical methods for psychology*. Cengage Learning.
- International League Against Epilepsy, 1993. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 34.
- Karnam, H.B., Zhou, J.-L., Huang, L.-T., Zhao, Q., Shatskikh, T., Holmes, G.L., 2009. Early life seizures cause long-standing impairment of the hippocampal map. *Experimental neurology* 217, 378-387.
- Kim, H., 2017. Brain regions that show repetition suppression and enhancement: A meta-analysis of 137 neuroimaging experiments. *Human brain mapping* 38, 1894-1913.
- Kipp, K.H., Mecklinger, A., Becker, M., Reith, W., Gortner, L., 2010. Infant febrile seizures: Changes in declarative memory as revealed by event-related potentials. *Clinical Neurophysiology* 121, 2007-2016.
- Leaffer, E.B., Hinton, V.J., Hesdorffer, D.C., 2013. Longitudinal assessment of skill development in children with first febrile seizure. *Epilepsy & Behavior* 28, 83-87.
- Lega, B.C., Jacobs, J., Kahana, M., 2012. Human hippocampal theta oscillations and the formation of episodic memories. *Hippocampus* 22, 748-761.

- 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, 10-19.
- Makeig, S., 1993. Auditory event-related dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 86, 283-293.
- Martinos, M.M., Yoong, M., Patil, S., Chin, R.F., Neville, B.G., Scott, R.C., de Haan, M., 2012. Recognition memory is impaired in children after prolonged febrile seizures. *Brain : a journal of neurology* 135, 3153-3164.
- Martinos, M.M., Yoong, M., Patil, S., Chong, W.K., Mardari, R., Chin, R.F., Neville, B.G., de Haan, M., Scott, R.C., 2013. Early developmental outcomes in children following convulsive status epilepticus: a longitudinal study. *Epilepsia* 54, 1012-1019.
- Nilsson, G., Westerlund, J., Fernell, E., Billstedt, E., Miniscalco, C., Arvidsson, T., Olsson, I., Gillberg, C., 2019. Neurodevelopmental problems should be considered in children with febrile seizures. *Acta Paediatrica*.
- Nordli, D.R., Jr., Moshe, S.L., Shinnar, S., Hesdorffer, D.C., Sogawa, Y., Pellock, J.M., Lewis, D.V., Frank, L.M., Shinnar, R.C., Sun, S., 2012. Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus: Results of the FEBSTAT study. *Neurology* 79, 2180-2186.
- Nordt, M., Hoehl, S., Weigelt, S., 2016. The use of repetition suppression paradigms in developmental cognitive neuroscience. *Cortex* 80, 61-75.
- Offringa, M., Bossuyt, P.M., Lubsen, J., Ellenberg, J.H., Nelson, K.B., Knudsen, F.U., Annegers, J.F., El-Radhi, A.S.M., Habbema, J.D.F., Derksen-Lubsen, G., 1994. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *The Journal of pediatrics* 124, 574-584.
- Orekhova, E.V., Stroganova, T.A., Posikera, I.N., 1999. Theta synchronization during sustained anticipatory attention in infants over the second half of the first year of life. *International Journal of Psychophysiology* 32, 151-172.
- Patel, N., Ram, D., Swiderska, N., Mewasingh, L.D., Newton, R.W., Offringa, M., 2015. Febrile seizures. *The British Medical Journal* 351, h4240.
- Perneger, T.V., 1998. What's wrong with Bonferroni adjustments. *British medical journal* 316, 1236-1238.

- Plank, M., 2013. Downloads & support ocular correction ICA. *Brain : a journal of neurology* 49, 1-4.
- Ranganath, C., Rainer, G., 2003. Cognitive neuroscience: Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nature Reviews Neuroscience* 4, 193.
- Riedel, G., Platt, B., Micheau, J., 2003. Glutamate receptor function in learning and memory. *Behavioral Brain Research* 140, 1-47.
- Rigoulot, S., Delplanque, S., Desprez, P., Defoort-Dhellemmes, S., Honoré, J., Sequeira, H., 2008. Peripherally presented emotional scenes: a spatiotemporal analysis of early ERP responses. *Brain Topography* 20, 216.
- Rogozea, R., Florea-Ciociou, V., Hategan, D., 1995. Habituation of orienting reaction in therapy-resistant partial epilepsy. *Revue Roumaine de Neurologie et Psychiatrie* 33, 7-27.
- Roper, S.N., 2016. Early Life Seizures and Learning Impairment: Neither the Time nor the Place. *EBioMedicine* 7, 19-20.
- Sanchez, R.M., Koh, S., Rio, C., Wang, C., Lamperti, E.D., Sharma, D., Corfas, G., Jensen, F.E., 2001. Decreased glutamate receptor 2 expression and enhanced epileptogenesis in immature rat hippocampus after perinatal hypoxia-induced seizures. *Journal of Neuroscience* 21, 8154-8163.
- Sankoh, A.J., Huque, M.F., Dubey, S.D., 1997. Some comments on frequently used multiple endpoint adjustment methods in clinical trials. *Statistics in Medicine* 16, 2529-2542.
- Sapir, D., Leitner, Y., Harel, S., Kramer, U., 2000. Unprovoked seizures after complex febrile convulsions. *Brain and Development* 22, 484-486.
- Schiottz-Christensen, E., Bruhn, P., 1973. Intelligence, behaviour and scholastic achievement subsequent to febrile convulsions: an analysis of discordant twin-pairs. *Developmental Medicine & Child Neurology* 15, 565-575.
- Scott, R.C., King, M.D., Gadian, D.G., Neville, B.G., Connelly, A., 2006. Prolonged Febrile Seizures are Associated with Hippocampal Vasogenic Edema and Developmental Changes. *Epilepsia* 47, 1493-1498.
- Shinnar, S., Glauser, T.A., 2002. Febrile seizures. *Journal of Child Neurology* 17, S44-S52.
- Snyder, S.M., Hall, J.R., 2006. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of clinical neurophysiology* 23, 441-456.

- Sogawa, Y., Monokoshi, M., Silveira, D.C., Cha, B.H., Cilio, M.R., McCabe, B.K., Liu, X., Hu, Y., Holmes, G.L., 2001. Timing of cognitive deficits following neonatal seizures: relationship to histological changes in the hippocampus. *Developmental brain research* 131, 73-83.
- Spencer, K.M., Dien, J., Donchin, E., 1999. A componential analysis of the ERP elicited by novel events using a dense electrode array. *Psychophysiology* 36, 409-414.
- Spencer, K.M., Dien, J., Donchin, E., 2001. Spatiotemporal analysis of the late ERP responses to deviant stimuli. *Psychophysiology* 38, 343-358.
- Stroganova, T., Orekhova, E., 2013. EEG and infant states, in: de Hann, M. (Ed.), *Infant EEG and event-related potentials*. Psychology Press, New York, NY, pp. 251-287.
- Stroganova, T.A., Orekhova, E.V., Posikera, I.N., 1998. Externally and internally controlled attention in infants: an EEG study. *International Journal of Psychophysiology* 30, 339-351.
- Summerfield, C., Wyart, V., Mareike Johnen, V., De Gardelle, V., 2011. Human scalp electroencephalography reveals that repetition suppression varies with expectation. *Frontiers in Human Neuroscience* 5, 67.
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., 1999. Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends in cognitive sciences* 3, 151-162.
- Tsai, M.-L., Hung, K.-L., Tsan, Y.-Y., Tung, W.T.-H., 2015. Long-term neurocognitive outcome and auditory event-related potentials after complex febrile seizures in children. *Epilepsy & Behavior* 47, 55-60.
- Tucker, D.M., 1993. Spatial sampling of head electrical fields: the geodesic sensor net. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 87, 154-163.
- Turk-Browne, N.B., Scholl, B.J., Chun, M.M., 2008. Babies and brains: habituation in infant cognition and functional neuroimaging. *Frontiers in Human Neuroscience* 2, 16.
- Uhlhaas, P.J., Singer, W., 2006. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron* 52, 155-168.
- VanLandingham, K.E., Heinz, E.R., Cavazos, J.E., Lewis, D.V., 1998. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Annals of Neurology* 43, 413-426.

- Verity, C.M., Greenwood, R., Golding, J., 1998. Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *New England Journal of Medicine* 338, 1723-1728.
- 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, 225-228.
- Vestergaard, M., Christensen, J., 2009. Register-based studies on febrile seizures in Denmark. *Brain & Development* 31, 372-377.
- Visser, A.M., Jaddoe, V.W., Ghassabian, A., Schenk, J.J., Verhulst, F.C., Hofman, A., Tiemeier, H., Moll, H.A., Arts, W.F.M., 2012. Febrile seizures and behavioural and cognitive outcomes in preschool children: the Generation R study. *Developmental Medicine & Child Neurology* 54, 1006-1011.
- Wiggs, C.L., Martin, A., 1998. Properties and mechanisms of perceptual priming. *Current Opinion in Neurology* 8, 227-233.
- Yi, D.-J., Chun, M.M., 2005. Attentional modulation of learning-related repetition attenuation effects in human parahippocampal cortex. *Journal of Neuroscience* 25, 3593-3600.
- Zhang, G., Raol, Y.S.H., Hsu, F.C., Brooks-Kayal, A.R., 2004. Long-term alterations in glutamate receptor and transporter expression following early-life seizures are associated with increased seizure susceptibility. *Journal of Neurochemistry* 88, 91-101.

APPENDIX A

COMPLEMENTARY INFORMATION TO “2. MATERIALS AND METHODS”

ICA

Eye movement detection was performed using the Value Trigger algorithm to optimize detection of prototypical blink and saccadic eye movement patterns. Infomax Extended Biased technique was used for the ICA decomposition (Plank, 2013). The total number of ICA steps was 512. Channels 8 and 25 were used as reference to identify ICA components related to vertical and horizontal eye movements. The correlative score (sum of squares) between the component activation and the activity of the selected channels was used to identify eye movement artefact components. Selected channels were visually inspected by a Doctoral Student in Clinical Neuropsychology with proper training in research-EEG analyses, and channels showing prototypical blink and saccadic eye movements patterns were rejected.

PCA

Each spatial factor represents a specific spatial configuration of brain activity. Factor loading in the PCA corresponds to the spatial factor's contribution to the voltage recorded at each channel. Spatial configurations are defined by considering channels with the highest loading factors. More precisely, a group of electrodes was identified as a ROI when the loadings of these electrodes were superior to $|0.7|$, which correspond to more than 50% of the data variance being explained (Rigoulot et al., 2008; Spencer et al., 1999, 2001). The spatial PCA yielded 6 factors explaining more than 1% of data variance, as shown in Table A.1 and Figure A.1.

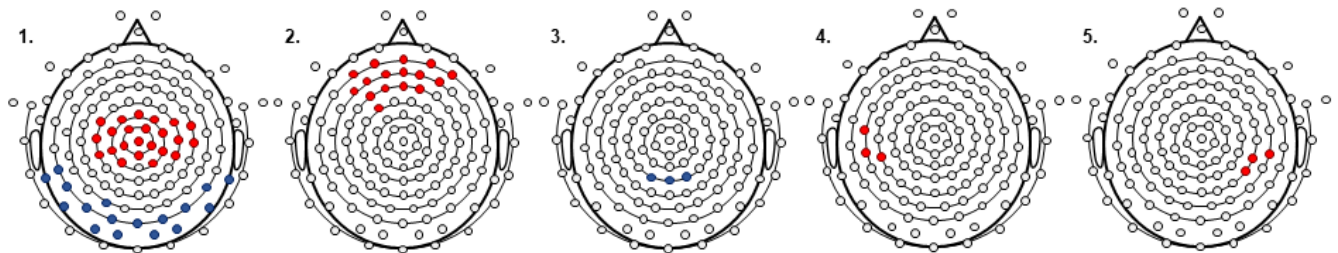
The first factor explained $>74\%$ of data variance, while every other factor explained $<9\%$. Thus, only the first factor was considered for analyses. This factor showed two electrode clusters; a cluster of electrodes with loadings ≥ 0.7 at fronto-central sites, and a cluster of electrodes with loadings ≤ -0.7 at occipito-parietal sites. Analyses were conducted on the fronto-central ROI only, considering our hypothesis involving slow frequencies, for which increased responses in frontal sites have been associated with high-order cognitive functions (i.e. learning, executive function) maturation in early childhood (Orekhova et al., 1999; Stroganova et al., 1998; Summerfield et al., 2011).

Table A.1. Results of the spatial principal component analysis.

Factor	% variance	# of channels	Site
1	74.02	23 (incl. C3, Cz, & C4) 17 (incl. LM, P7, O1, Oz, O2, P8, & RM)	Fronto-central Occipito-parietal
2	8.01	16 (incl. Fp1, Fz, Fp2)	Frontal
3	4.17	3	Left parietal
4	3.33	3 (incl. Pz)	Parieto-central
5	1.96	3	Right parietal
6	1.35	0	

Description. For each factor yielded by the spatial PCA with the % of variance explained, quantity of channels involved (including the name of 10-20 international system channels included in the factor), and the site of the factor. Incl = Including.

Figure A.1. Visual representation of factors produced by the spatial PCA.



Description. Visual representation of factors produced by the spatial principal component analysis (PCA). Positive clusters are shown in red, negative clusters are shown in blue. The 6th factor is not shown as no channels were superior to the $|0.7|$ cut-off.

COMPLEMENTARY INFORMATION TO “3. RESULTS”

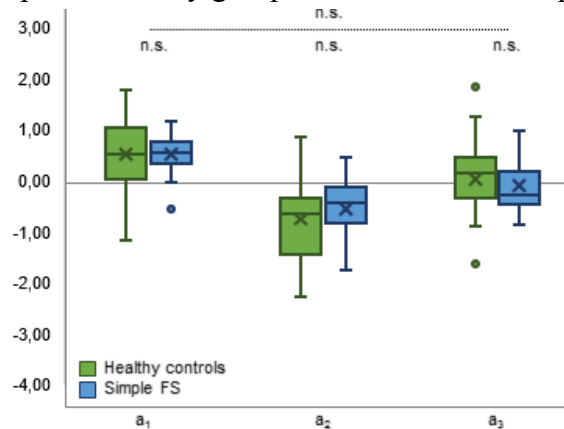
Participants characteristics per group and group differences for the preliminary analyses conducted on the simple FS and healthy controls group only are shown in Table A.2. No significant group differences in age, sex, SES distribution and developmental characteristics were found, thus ensuring comparability between children with simple FS and healthy controls.

Table A.2. Descriptive statistics and group differences.

	Healthy controls (<i>n</i> = 23)		Simple FS (<i>n</i> = 23)		<i>p</i>
	<i>n</i> ^a	<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>n</i> ^a	<i>M</i> (<i>SD</i>)	
Age at testing, months	23	18.86(4.91)	23	18.80(4.19)	0.97
Sex					0.55
Female	12		14		
Male	11		9		
Gestational age at birth					0.94
Term	18		16		
Late preterm	1		1		
Parental civil status					0.62
Together	17		17		
Separated	1		0		
Single-parent	1		1		
Family income					0.37
<40 000\$CA per year	4		2		
≥40 000\$CA per year	12		14		
Maternal education, years	19	17.61(3.10)	17	16.00(2.83)	0.11
Paternal education, years	19	16.45(3.25)	16	15.94(3.45)	0.66
Cognitive skills, PR	23	63.91(27.55)	23	55.35(21.42)	0.25
Adaptive behaviors, PR	19	53.53(30.71)	16	45.19(23.63)	0.38

Description. Descriptive statistics (Mean, *M*; standard-deviation, *SD*) for participants' characteristics. Group differences computed with T-Tests and Chi-square tests of independence, alpha levels represented as *p-values*. PR = percentile rank; FS = febrile seizures. ^aMissing values account for *n* inconsistency.

Figure A.2. Stimulus repetition, study groups and interaction on spectral power.



Description. Average spectral power per stimulus presentation per study groups. Mean values are shown as “x” and median values are represented by the midline of the boxes. Second quartile is represented by the boxes, whiskers indicate outside variability, and data with values over 1.5 standard deviation (*SD*) are plotted.

COMPLEMENTARY INFORMATION TO “4. DISCUSSION”

Children with FS show prominent activity in ROI and frequencies coherent with developmental studies

Results from a spatial PCA revealed the fronto-central site as main contributor of neural activity in response to our stimulation. Coherently, previous studies have linked auditory processing to theta activity in the frontal midline (Bruneau et al., 1993). Considering our hypothesis on slow frequencies during a learning task and taking into context the age-range of our population, fronto-central ROI are of prime interest. Developmental studies show increased theta responses at fronto-central sites in early-childhood have been associated with the development of high-order cognitive functions such as learning, memory and executive functions (Orekhova et al., 1999; Stroganova et al., 1998; Summerfield et al., 2011). Additionally, fronto-central activity has been associated with exposure to spoken vowels in infants (Zhang et al., 2011) and bimodal sensory stimulation (Başar, 2012). Hence, the ROI determined through spatial PCA was coherent with the literature. Moreover, the spatial PCA revealed an occipito-temporal site as another main contributor in the same factor as the fronto-central ROI (Appendix A). Although we used an auditory learning task, spatial and temporal coincidence of auditory and visual stimuli can lead to unintentional processing in the irrelevant modality (Driver and Spence, 2000), explaining an occipito-temporal cluster. In adults, slow frequencies at occipito-temporal sites have mainly been associated with visual perception (Moreau et al., 2018) and lexical semantic association (Bastiaansen et al., 2008). Still, as our hypothesis focussed on learning processes in early-childhood, a fronto-central ROI was a preferable candidate in our study,

Slow frequency bands are among the first to develop (Whitford et al., 2007) and early-childhood brain signal is characterized by predominance of slow activity (Lippé et al., 2009). Furthermore, early-childhood slow frequencies maturation has been widely associated with the development of complex cognitive functions (Saby and Marshall, 2012). Hence, our focus was on auditory learning in the slow EEG frequencies. Coherently, ERSP plots showed that frequencies ranging from 3 to 6 Hz displayed significant changes in brain activity to stimulus presentation, compared to baseline levels. Importantly, these changes were more prominent than those seen in faster frequency bands. Previous studies have shown that frequencies ranging from

3 to 6 Hz in early childhood may be the developmental equivalent of adult theta, as they have been associated with similar processes (Aftanas et al., 2001; Futagi et al., 1998; Saby and Marshall, 2012). Studies support theta rhythms may be more predominant and relevant to learning, memory and executive functions in young children (Orekhova et al., 1999; Stroganova and Orekhova, 2013; Stroganova et al., 1998; Summerfield et al., 2011), while this role shifts to faster frequencies in adults (Miller, 2007). Interestingly, human studies suggest fronto-central theta rhythms may be the dominant rhythms produced by the hippocampus (Başar, 2012), which is greatly involved in learning and memory (Eichenbaum, 2000). Relevantly to our study, rodent research shows theta alterations following early-life seizures may lead to seizure-specific learning deficits, hence studies of theta rhythms have been recommended to assess the link between childhood seizures and learning deficits (Karnam et al., 2009; Roper, 2016).

References for Appendix A

- Aftanas, L., Varlamov, A., Pavlov, S., Makhnev, V., Reva, N., 2001. Event-related synchronization and desynchronization during affective processing: emergence of valence-related time-dependent hemispheric asymmetries in theta and upper alpha band. *International Journal of Neuroscience* 110, 197-219.
- Başar, E., 2012. *Brain Function and Oscillations: Volume II: Integrative Brain Function. Neurophysiology and Cognitive Processes.* Springer Science & Business Media.
- Bastiaansen, M.C., Oostenveld, R., Jensen, O., Hagoort, P., 2008. I see what you mean: theta power increases are involved in the retrieval of lexical semantic information. *Brain Language* 106, 15-28.
- Bruneau, N., Roux, S., Guérin, P., Garreau, B., Lelord, G., 1993. Auditory stimulus intensity responses and frontal midline theta rhythm. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 86, 213-216.
- Driver, J., Spence, C., 2000. Multisensory perception: beyond modularity and convergence. *Current biology* 10, R731-R735.
- Eichenbaum, H., 2000. A cortical–hippocampal system for declarative memory. *Nature Reviews Neuroscience* 1, 41.

- Futagi, Y., Ishihara, T., Tsuda, K., Suzuki, Y., Goto, M., 1998. Theta rhythms associated with sucking, crying, gazing and handling in infants. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 106, 392-399.
- Karnam, H.B., Zhou, J.-L., Huang, L.-T., Zhao, Q., Shatskikh, T., Holmes, G.L., 2009. Early life seizures cause long-standing impairment of the hippocampal map. *Experimental neurology* 217, 378-387.
- Lippé, S., Martinez-Montes, E., Arcand, C., Lassonde, M., 2009. Electrophysiological study of auditory development. *Neuroscience* 164, 1108-1118.
- Miller, R., 2007. Theory of the normal waking EEG: from single neurones to waveforms in the alpha, beta and gamma frequency ranges. *International Journal of Psychophysiology* 64, 18-23.
- Moreau, Q., Pavone, E.F., Aglioti, S.M., Candidi, M., 2018. Theta synchronization over occipito-temporal cortices during visual perception of body parts. *European Journal of Neuroscience* 48, 2826-2835.
- Orekhova, E.V., Stroganova, T.A., Posikera, I.N., 1999. Theta synchronization during sustained anticipatory attention in infants over the second half of the first year of life. *International Journal of Psychophysiology* 32, 151-172.
- Plank, M., 2013. Downloads & support ocular correction ICA. *Brain : a journal of neurology* 49, 1-4.
- Rigoulot, S., Delplanque, S., Desprez, P., Defoort-Dhellemmes, S., Honoré, J., Sequeira, H., 2008. Peripherally presented emotional scenes: a spatiotemporal analysis of early ERP responses. *Brain Topography* 20, 216.
- Roper, S.N., 2016. Early Life Seizures and Learning Impairment: Neither the Time nor the Place. *EBioMedicine* 7, 19-20.
- Saby, J.N., Marshall, P.J., 2012. The utility of EEG band power analysis in the study of infancy and early childhood. *Developmental Neurophysiology* 37, 253-273.
- Spencer, K.M., Dien, J., Donchin, E., 1999. A componential analysis of the ERP elicited by novel events using a dense electrode array. *Psychophysiology* 36, 409-414.
- Spencer, K.M., Dien, J., Donchin, E., 2001. Spatiotemporal analysis of the late ERP responses to deviant stimuli. *Psychophysiology* 38, 343-358.

- Stroganova, T., Orekhova, E., 2013. EEG and infant states, in: de Hann, M. (Ed.), *Infant EEG and event-related potentials*. Psychology Press, New York, NY, pp. 251-287.
- Stroganova, T.A., Orekhova, E.V., Posikera, I.N., 1998. Externally and internally controlled attention in infants: an EEG study. *International Journal of Psychophysiology* 30, 339-351.
- Summerfield, C., Wyart, V., Mareike Johnen, V., De Gardelle, V., 2011. Human scalp electroencephalography reveals that repetition suppression varies with expectation. *Frontiers in Human Neuroscience* 5, 67.
- Whitford, T.J., Rennie, C.J., Grieve, S.M., Clark, C.R., Gordon, E., Williams, L.M., 2007. Brain maturation in adolescence: concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. *Human brain mapping* 28, 228-237.
- Zhang, Y., Koerner, T., Miller, S., Grice-Patil, Z., Svec, A., Akbari, D., Tusler, L., Carney, E., 2011. Neural coding of formant-exaggerated speech in the infant brain. *Developmental science* 14, 566-581.

Anomalies fonctionnelles à la suite des convulsions fébriles complexes, indépendamment de la réactivité au stress (Addenda à l'article 5)

Avant-propos

Des analyses ont été effectuées afin d'étudier le **cinquième objectif secondaire** de thèse établi à priori. Plus précisément, nous avons évalué la relation entre la réactivité au stress, mesuré par le cortisol salivaire, sur le profil électrophysiologique des CF, mesuré grâce aux schémas d'activité en EEG. Les analyses spécifiques au pronostic cognitif des CF ont mené à des résultats pertinents présentés dans le **cinquième article**. Cependant, l'inclusion de la réactivité au stress n'a pas dévoilé de résultats significatifs.

En raison des limites inhérentes à la publication scientifique révisée par les pairs, ainsi que pour optimiser la qualité et la simplicité du **cinquième article**, les aspects associés au stress y ont été exclus. Toutefois, dans un souci de transparence, ils ont néanmoins été communiqués à l'occasion de symposium lors de congrès scientifique afin que ces informations soient diffusées et accessibles. Par ailleurs, nous avons détaillé ces analyses dans l'**addenda** ci-dessous. D'abord, un contexte théorique spécifique au lien entre le stress, les convulsions et la cognition est décrit. Sont présentés par la suite les aspects méthodologiques et les analyses spécifiques à cet objectif. S'en suit une discussion des résultats découlant des nouvelles analyses. Afin d'éviter la redondance, les informations apparaissant dans les **articles 4** ou **5** ne sont pas répétées.

1. Contexte théorique

Le **cinquième article** décrit la pertinence d'étudier l'impact des CF sur le développement des capacités cognitives à travers l'étude des schémas électrophysiologiques et l'importance d'étudier les divers sous-types de CF complexes séparément. Cet article évalue les particularités en EEG à la suite des CF complexes prolongées (CP) et complexes non prolongés (CNP), toutefois les facteurs pouvant être associés à ces atypies, tel le stress, ne sont pas étudiés.

Le stress est un facteur souvent associé aux convulsions (Sawyer et Escayg, 2010), qui pourrait être associé à leur pronostic. D'abord, l'exposition au stress en soit, ce dès la période

prénatale, est lié au développement des capacités cognitives et induire des altérations neuroanatomiques (Lupien et Lepage, 2001 ; Lupien, McEwen, Gunnar et Heim, 2009 ; Sandi, 2013). Ainsi, nous supposons que le stress pourrait influencer et/ou exacerber les atypies cognitives ou neurologiques observées aux suites des CF. De plus, il a été proposé que les particularités cognitives et neurologiques associées à long terme aux CF complexes soient en fait prémorbides (Martinot et al., 2013). En ce sens, il est possible que l'exposition précoce au stress induise des atypies prémorbides, lesquelles seraient ensuite observées chez les enfants avec CF. Par ailleurs, la fréquence et la sévérité des convulsions semblent être associées à des particularités développementales dans diverses sphères (Elger, Helmstaedter, & Kurthen, 2004). Or, le stress peut exacerber la fréquence et la sévérité des convulsions (Haut, Hall, Masur, & Lipton, 2007). D'ailleurs, le stress pré et postnatal sont associés à un plus jeune âge lors de la première CF, qui est indirectement lié à leur sévérité, et une plus forte incidence de CF complexes (Gholipour et al., 2017 ; Thébault-Dagher et al., 2017). Nous supposons donc que le stress pourrait être associé au pronostic des CF par le biais d'une exacerbation des diverses caractéristiques cliniques néfastes.

Ainsi, le stress pourrait être un facteur influençant le pronostic subséquent aux convulsions, incluant les CF. D'ailleurs, le vécu d'événements stressants chez les rongeurs exacerbe les conséquences cognitives et neuroanatomiques des convulsions (Desgent et al., 2012 ; Huang et al., 2002 ; Lai et al., 2006 ; Lai, Yang, & Huang, 2008). Or, bien qu'il s'agisse d'une hypothèse tout à fait plausible chez l'animal, les études permettant d'appuyer une influence du stress sur le pronostic des convulsions, de même que la nature des mécanismes sous-jacents cette relation.

Notre objectif est d'étudier les différences associées à la réactivité au stress, évaluée par la hausse de cortisol salivaire en réponse à un paradigme de stress expérimental, sur le profil électrophysiologique des CF complexes. La pertinence du devis expérimental utilisé pour évaluer le profil électrophysiologique est décrite dans le **cinquième article** et demeure justifiée. En effet, des études démontrent des changements sur le plan de l'activité cérébrale associée aux variations normales de réactivité au stress lors de paradigmes de suppression neuronale (SN), caractérisés par une hyperexcitabilité corticale (Deguire et al., 2019 ; Sladky et al., 2012). Par ailleurs, se concentrer sur les basses fréquences reste pertinent dans l'étude du stress. En effet, les basses fréquences en EEG sont associées à l'activité hippocampique (Başar, 2012), une

région corticale impliquée dans la réaction biologique de stress et dans les CF (Joëls, 2009). L'exposition précoce au stress est d'ailleurs associée à une hausse globale de l'activité en θ chez les enfants (Marshall, Fox, & Group, 2004).

Nous avons formulé les hypothèses que la réactivité au stress est associée à des différences de schéma de réponses à des stimuli auditifs répétés dans l'ensemble de nos participants avec CF, possiblement caractérisé par une hyperexcitabilité en réponse à la première présentation du stimulus. Nous supposons aussi que les changements sur le plan du schéma de réponses à des stimuli répétés en fonction du type de CF diffère selon si les enfants sont réactifs au stress expérimental, ou pas. Les résultats issus de cet addenda ont le potentiel d'approfondir notre connaissance des facteurs pouvant influencer le pronostic cognitif et neurologique des enfants avec CF. De plus, ces résultats contribueraient à notre connaissance de l'interaction entre le stress et les convulsions sur le pronostic chez les humains, qui a peu été étudiée.

2. Méthodologie

2.1 Participants

Les critères d'inclusion et d'exclusion, le recrutement, l'acquisition du consentement et le processus d'approbation éthique sont ceux décrits dans les **articles 4 et 5**. La classification des types de CF et la distribution par groupe est décrite dans le **cinquième article**.

2.2 Caractéristiques des participants

L'acquisition des données sociodémographiques, du quotient développemental (Bayley & Reuner, 2006) et du niveau de comportements adaptatifs de l'enfant (Achenbach, 1983) à des fins descriptives apparaît dans les **articles 4 et 5**. Comme il a été décrit dans l'**article 4**, les parents ont aussi complété la version courte à quatre items de l'*Échelle de mesure du stress perçu* (Cohen, Kamarck, & Mermelstein, 1983), puisque les CF peuvent induire du stress chez les parents (Shinnar et al., 2017).

2.3 Tâche, acquisition et analyse des données électrophysiologiques

La tâche, l'acquisition et l'analyse des données électrophysiologiques sont exactement les mêmes que dans le **cinquième article**. Notons que, malgré quelques changements sur le plan du nombre de participants inclus dans les analyses finales, le nombre moyen de segments (« *epochs* ») disponibles par participants après le prétraitement est le même que dans le

quatrième article, soit 63/80 ($ÉT = 13$). De plus, le changement sur le plan des participants inclus n'a pas influencé le résultat de l'analyse en composantes principales spatiales. Ainsi, la région d'intérêt (ROI) fronto-centrale utilisée dans le **cinquième article** est maintenue. Celle-ci s'avère pertinente puisque les rythmes de l'hippocampe sont observés en thêta fronto-central en EEG (Başar, 2012).

2.4 Paradigme de stress et analyse du cortisol salivaire

Le paradigme de stress et l'analyse du cortisol sont décrits dans le **quatrième article**.

2.5 Traitement statistique

Les participants ont été exclus des analyses finales lorsqu'ils présentaient des taux de cortisol supérieurs ou inférieurs, après dilution, aux limites de détection ($0,012 - 3.000 \mu\text{g/dl}$), des mesures temporelles (c.-à-d. heure au début de l'évaluation, durée totale de l'évaluation) extrêmes ($|\text{Score } Z| \geq 3$), des échantillons de salives manquants (c.-à-d. quantité insuffisante ou échantillon contaminé), ou lorsqu'ils contribuaient à un nombre insuffisant de segments (< 30).

Une aire sous la courbe en respectant la ligne de base (AUC_i) (Pruessner, Kirschbaum, Meinlschmid, & Hellhammer, 2003) a été calculée afin d'évaluer la réactivité au stress. Les détails de la formule utilisée apparaissent dans l'annexe du **quatrième article**. Un AUC_i positif indique une augmentation des taux de cortisol durant l'expérience. Ainsi, sur la base de l' AUC_i brut (i.e. valeur de cortisol non transformée), les participants ont été assignés un code indiquant qu'ils ont eu une réaction de stress durant l'expérience ($AUC_i > 0$), ou pas ($AUC_i \leq 0$).

Les analyses et résultats spécifiques à l'effet de la répétition de stimuli, le type de CF et leur interaction sont décrits dans le **cinquième article** et ne seront répétés ici. Pour tester les hypothèses de l'addenda, spécifiques au stress, une analyse de variance (ANOVA) à devis mixte a été utilisée afin d'évaluer la différence d'activité cérébrale selon 1) la réactivité au stress, 2) l'interaction entre la répétition de stimuli et la réactivité au stress, et 3) l'interaction entre la répétition de stimuli, la réactivité au stress et le type de CF.

- 1) L'effet principal de la réactivité au stress a été interprété en utilisant une analyse de variance multivariée (MANOVA) évaluant la différence d'activité cérébrale par répétition du stimulus (a_1, a_2, a_3) selon la réactivité au stress (réactif vs non réactifs) ;
- 2) L'interaction entre la répétition de stimuli et la réactivité au stress a été interprétée par le biais d'ANOVA à mesures répétées séparées pour les deux groupes (réactifs

et non réactifs), afin de vérifier le schéma de réponse aux stimuli répétés (a_1 vs a_2 , a_1 vs a_3) selon le niveau de réactivité au stress ;

- 3) L'interaction entre la répétition de stimuli, la réactivité au stress et le type de CF a été interprétée grâce à un graphique démontrant la trajectoire d'activité cérébrale par type de CF (simple vs CP vs CNP) pour les deux niveaux de réactivité au stress (réactif vs non réactif).

Les analyses à postériori utilisées pour interpréter les effets principaux et les interactions ont été conduites même lorsque les résultats des analyses principales n'étaient pas significatifs, afin de pouvoir décrire l'ensemble des résultats obtenus.

Pour tester la première hypothèse, les relations entre la réactivité au stress et la différence entre a_1 vs a_2 et a_1 vs a_3 ont aussi été testées par le biais d'une régression multiple. L'AUCi a été mise en première étape et l'AUCi au carré en deuxième étape afin de tester la relation linéaire et quadratique, puisque la relation entre la réactivité aiguë au stress et la cognition aurait la forme d'un U-inversé (Lupien et al., 2005). Une transformation logarithmique a été appliquée à chaque échantillon de cortisol salivaire avant de calculer l'AUCi pour ces analyses afin de satisfaire le postulat de normalité. Par ailleurs, pour tester l'hypothèse spécifique d'hyperexcitabilité, nous avons évalué la relation entre la réactivité au stress et l'activité cérébrale en réponse à la première présentation du stimulus, grâce à une corrélation de Pearson.

Le traitement statistique a été effectué sur IBM SPSS 25.0 (IBM, Armonk, NY). La normalité pour l'échantillon au complet et par groupe a été évaluée grâce au test de Shapiro-Wilk. Aucun score extrême dans l'échantillon au complet ou par groupe ($|\text{Score } Z| \geq 3$) n'a été détecté pour les variables étudiées. L'homogénéité de la variance a été évaluée par le biais du test FMax et la sphéricité a été évaluée grâce au test de Mauchly. Les analyses ont été exécutées sur les cas complets et la signification a été définie selon un alpha bilatéral ≤ 0.05 . Des corrections de Bonferroni, avec rajustement pour l'intercolinéarité (Sankoh, Huque, & Dubey, 1997), ont été utilisées pour ajuster l'alpha lors de comparaison multiple. À des fins descriptives, les différences entre les groupes (simples vs CP vs CNP ; réactif vs non réactif) sur le plan des caractéristiques personnelles, cliniques, du protocole d'évaluation (p. ex. heure au début de l'évaluation, durée totale de l'évaluation) et de la réactivité au stress ont été évaluées par le biais

d'ANOVA et de tests du Khi-carré. Les postulats nécessaires pour exécuter l'ensemble des analyses statistiques ont été vérifiés et satisfaits.

3. Résultats

3.1 Statistiques descriptives

Cent-huit enfants avec antécédents de CF ont été référés par l'urgence du CHU Sainte-Justine pour la présente étude. Cinquante-quatre familles ont refusé de participer à l'étude (p. ex. manque d'intérêt, habite en région éloignée) et sept enfants ne répondaient pas aux critères d'inclusion et d'exclusion après vérification (p. ex. diagnostic d'épilepsie ou de cancer). Ainsi, 47 enfants ont été recrutés et évalués. Après exclusion ($n = 7$; 4 pour un nombre insuffisant de segments, 1 pour données aberrantes de cortisol, 1 pour échantillon de cortisol manquant et 1 pour données temporelles extrêmes), 40 enfants ont été retenus et analysés (âge *Médian* = 16,98 mois, *intervalle interquartile* ; *IQR* = 14.57 – 21.65). Ces enfants ont été séparés en trois groupes d'études ; ceux avec des CF simples ($n = 22$, âge *Médian* = 19.07, *IQR* = 15.73 – 21.97), CP ($n = 9$, âge *Médian* = 14.13, *IQR* = 11.50 – 20.53) et CNP ($n = 9$, âge *Médian* = 16.57, *IQR* = 14.97 – 17.57). Les caractéristiques des participants par groupe, ainsi que les différences de groupes se trouvent dans le Tableau 1. Aucune différence significative sur le plan de l'âge, du sexe, du SES et du développement n'ont été identifiés ($p \geq 0.22$), suggérant que les groupes sont comparables. Les caractéristiques cliniques des CF par groupes se trouvent aussi dans le Tableau 1. Aucune différence significative n'a été révélée sur le plan de l'âge à la première CF ni du délai entre la dernière CF et l'évaluation ($p \geq 0.13$). Cependant, les enfants du groupe avec CF CP ont présenté davantage d'épisodes de CF que ceux avec CF simples ou CNP ($p = 0.013$).

Les statistiques descriptives et différences de groupe au sujet du protocole de l'étude et du stress sont présentées dans le Tableau 1. Aucune différence n'a été identifiée sur le plan du protocole de l'étude ($p \geq 0.31$), suggérant que l'acquisition des données était comparable entre les groupes. Le stress parental était similaire entre les groupes d'études et de réactivité au stress ($p \geq 0.36$). Qui plus est, le stress parental perçu était en moyenne bas, indiquant que les parents n'ont « presque jamais » ressenti des symptômes de stress durant le dernier mois.

Tableau 1. Statistiques descriptives et différences entre les groupes.

	Simple (<i>n</i> = 22)		CP (<i>n</i> = 9)		CNP (<i>n</i> = 9)		<i>p</i>
	<i>n</i> ^a	<i>M</i> (<i>ET</i>)	<i>n</i> ^a	<i>M</i> (<i>ET</i>)	<i>n</i> ^a	<i>M</i> (<i>ET</i>)	
Âge à l'évaluation, mois	22	18,62(4,20)	9	16,00(4,68)	9	17,51(3,88)	0,30
Sexe féminin	13		4		6		0,62
Naissance							0,68
Terme	16		6		8		
Légèrement prématuré	1		0		1		
État civil parents							0,65
Ensemble	17		6		9		
Monoparental	1		0		0		
Revenu familial							0,39
<40 000\$CA par année	2		0		0		
≥40 000\$CA par année	14		5		9		
Éducation mère, années	17	16,00(2,83)	6	16,17(3,06)	9	17,00(2,00)	0,66
Éducation père, années	16	15,94(3,45)	6	15,83(2,48)	9	16,22(1,64)	0,96
Cognition, RC	22	57,45(19,33)	9	70,33(24,68)	9	67,78(20,50)	0,22
Adaptation, RC	16	45,19(23,63)	5	50,00(24,01)	9	56,67(27,64)	0,55
Quantité d'épisodes de CF							0,01
1	21		5		6		
2	1		1		1		
3	0		0		2		
4	0		1		0		
5	0		2		0		
Type de CF ^b							n.a.
Simple	22		0		0		
Focal	0		1		3		
Multiple	0		1		7		
Prolongé	0		9		0		
Âge à la première CF, mois	22	15,72(3,91)	9	12,84(3,91)	9	13,85(3,20)	0,13
Temps depuis CF, mois	22	2,34(1,69)	9	1,42(0,90)	9	2,11(1,11)	0,28
Début évaluation, hh : mm	22	10:43(1:38)	9	10:41(1:49)	9	10:59(1:39)	0,91
Durée d'évaluation, mins	22	54,63(5,09)	9	51,89(6,03)	9	52,44(3,88)	0,31
Réactif au stress	16		4		2		0,03
Stress parental, score	17	4,18(2,88)	5	4,60(3,13)	8	3,63(2,72)	0,83

Description. Statistiques descriptives (Moyenne, *M*; écart-type, *ET*) par groupes pour les caractéristiques des participants et le protocole d'évaluation. Les différences ont été évaluées par ANOVAs et tests du Khi-carré, les niveaux d'alpha significatifs sont en gras. CP = complexe prolongée ; CNP = complexe non prolongé, RC = rang centile, CF = convulsions fébriles.

^a L'incohérence des *n* est expliquée par des données manquantes,

^b Le *n* total dépasse 40 en raison de comorbidité des types de CF.

Dans l'ensemble des participants ayant eu des CF, nous avons identifié 22 enfants ayant présenté une hausse de cortisol en réponse au stress, et 18 enfants « non réactifs ». Une différence significative sur le plan de la distribution de réactivité au stress a été trouvée ($p = 0.03$), suggérant que les enfants du groupe de CF simples ont plus fréquemment démontré une hausse de cortisol en réponse au stress expérimental que les enfants des autres groupes. Une description détaillée des résultats en lien avec la réactivité au stress chez les enfants avec CF simples se trouve dans le **quatrième article**. Par ailleurs, aucune différence sur le plan de l'âge, du sexe, de SES, du développement et du protocole n'a été identifiée entre les enfants réactifs et non réactifs ($p \geq 0.12$), suggérant que les deux groupes sont comparables et que les différences sur le plan de la réactivité au stress ne sont pas attribuables à des différences d'évaluation.

Finalement, les statistiques préliminaires décrites dans les **articles 4 et 5** suggèrent que ni les caractéristiques personnelles ou relevant du protocole de l'étude n'ont influencé les taux de cortisol et l'activité cérébrale. Ainsi, ces facteurs ne devraient pas confondre nos résultats.

3.2 Cartes de temps fréquences

Les cartes de temps-fréquence (TF) produites par le biais des analyses avec les participants inclus dans l'addenda mènent à la même fenêtre de TF (TFW) en basses fréquences utilisée dans le cadre des analyses du **cinquième article**. Une description détaillée des analyses utilisées pour déterminer cette fenêtre et de la fenêtre choisie y apparaît.

3.3 Réactivité au stress, type de convulsions fébriles et activité cérébrale

Les résultats obtenus par le biais de l'ANOVA à devis mixte apparaissent au tableau 2 et dans le texte. Les tailles d'effets sont interprétées selon les normes établies par Cohen (1988). Notons que l'échantillon étudié démontre, en moyenne, un schéma de SN caractérisé par des différences significatives d'activité cérébrale d'un temps de mesure à l'autre. Ces différences, ainsi que les distinctions entre les groupes, sont détaillées dans le **cinquième article**.

Tableau 2. Effet de la réactivité au stress.

	dl_m, dl_r	F	p^a	η^2_p	Différence(95%IC)
Stress, effet principal	1, 34	1,287	0,265	0,036	
a ₁	1, 38	2,322	0,136	0,058	-0,298(-0,693-0,098)
a ₂	1, 38	<0,001	0,997	0,000	<0,001(-0,423-0,424)
a ₃	1, 38	3,183	0,082	0,077	0,330(-0,044-0,705)
Répétition x stress, interaction	2, 68	1,660	0,198	0,047	
a ₁ vs a ₂	1, 34	0,859	0,361	0,025	0,299(-0,433-1 031)
a ₁ vs a ₃	1, 34	3,922	0,056	0,103	0,628(-0,053-1 309)
Réactif, mesures répétées	2, 42	15,380	<0,001	0,423	
a ₁ vs a ₂	1, 21	26,548	<0,001	0,558	1 216(0,725-1,707)
a ₁ vs a ₃	1, 21	17,457	<0,001	0,454	0,925(0,465-1,385)
Non-réactif, mesures répétées	2, 34	6,972	0,003	0,291	
a ₁ vs a ₂	1, 17	10,976	0,004	0,392	0,917(0,333-1,501)
a ₁ vs a ₃	1, 17	1,387	0,255	0,075	0,297(-0,235-0,829)
Répétition x stress x CF, interaction	8, 68	1,311	0,253	0,134	
a ₁ vs a ₂	4, 34	1,287	0,294	0,132	
a ₁ vs a ₃	4, 34	2,760	0,043	0,245	

Description. Résultats de l'ANOVA à devis mixte et des comparaisons subséquentes. dl_m = degrés de liberté de l'effet du modèle ; dl_r = degrés de liberté des résiduels ; IC = intervalle de confiance ; a₁ = 1^{er} stimulus ; a₂ = 2^e stimulus ; a₃ = 3^e stimulus ; CF = convulsions fébriles,

^a Des corrections de Bonferroni avec rajustement pour l'intercorrélation ont été appliquées en cas de besoin. Les niveaux d'alpha qui sont significatifs après correction sont en gras.

3.3.1 Étude de l'effet de la réactivité au stress sur l'activité cérébrale

L'activité cérébrale moyenne par temps de mesure selon le groupe de réactivité au stress est montrée dans la Figure 1. Dans le contexte de notre étude, l'ANOVA n'a révélé aucun effet du stress sur l'activité cérébrale de façon générale ($p = 0.265$, $\eta^2_p = 0.036$). Nous avons néanmoins exploré les différences de l'activité cérébrale par temps de mesure entre les groupes réactifs et non réactifs par le biais d'une MANOVA. Les résultats principaux de la MANOVA ne dévoilent aucune différence significative sur le plan de l'activité cérébrale entre les enfants réactifs et non réactifs ($p = 0.082$). Néanmoins, lorsqu'on étudie chaque temps de mesure séparément, des différences non significatives, mais avec une taille d'effet moyenne, sont trouvées en réponse à a₁ et a₃. En réponse à a₁, les enfants réactifs au stress montrent une plus forte hausse d'activité par rapport à la ligne de base comparée aux enfants non réactifs. Ils montrent une baisse d'activité par rapport à la ligne de base en réponse à a₃, alors que les enfants

non réactifs ont une réponse plutôt neutre. Il n'existe aucune différence entre les deux groupes en réponse à a_2 , les moyennes étant presque égales.

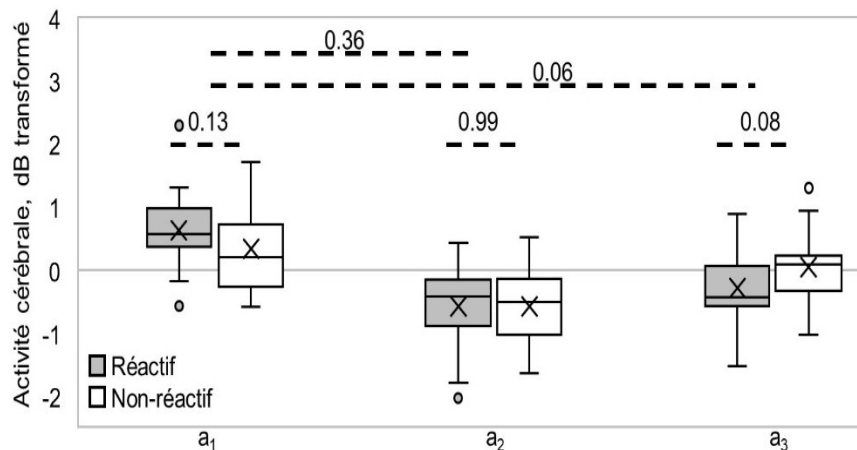


Figure 1. Activité cérébrale moyenne (« X ») et variabilité par répétition de stimulus selon les groupes de réactivité au stress (réactif vs non réactif).

Description. La valeur moyenne est indiquée par « X » et la valeur médiane par la ligne horizontale dans chaque boîte. Le deuxième quartile est représenté par les boîtes, l'erreur standard par les moustaches et données marginales de groupes par les cercles. Les lignes pointillées indiquent des différences non significatives, le niveau d'alpha est inscrit dans le graphique. $a_1 = 1^{\text{er}}$ stimulus ; $a_2 = 2^{\text{e}}$ stimulus ; $a_3 = 3^{\text{e}}$ stimulus.

La corrélation de Pearson révèle une relation positive faible et non significative entre la réactivité au stress et l'activité cérébrale lors de la première présentation du stimulus ($r = 0.086$, $p = 0.600$). Cette relation est illustrée dans la Figure 2.

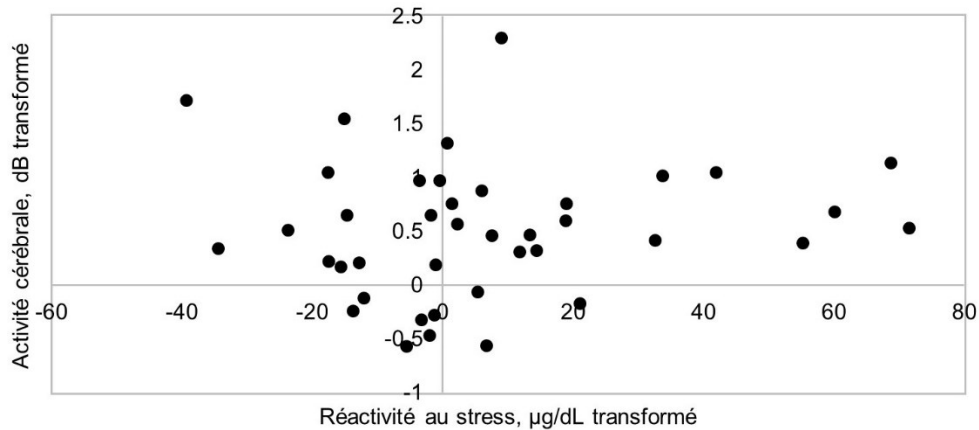


Figure 2. Illustration de la relation entre la réactivité au stress et l'activité cérébrale lors de la première répétition de stimulus par le biais d'un nuage de point.

3.3.2 Étude de l'interaction entre la répétition de stimuli et la réactivité au stress

L'interaction entre la répétition des stimuli et la réactivité au stress n'était pas significative ($p = 0.198$, $\eta^2_p = 0.047$). Il est intéressant de noter qu'alors qu'aucun effet de la réactivité au stress n'est observé sur la différence entre a_1 et a_2 ($p = 0.361$, $\eta^2_p = 0.025$), les contrastes planifiés dévoilent un effet moyen et non significatif, mais à l'alpha néanmoins bas, de la réactivité au stress sur la différence entre a_1 et a_3 ($p = 0.056$, $\eta^2_p = 0.103$). Dans ce contexte, les enfants réactifs démontrent une plus grande différence entre a_1 et a_3 comparé aux enfants non réactifs. Toutefois, nos analyses ne révèlent pas que le schéma d'activité cérébrale diffère significativement lorsque les participants ont ou n'ont pas une hausse de cortisol salivaire en réponse au paradigme de stress expérimental.

Le schéma de réponses à la répétition de stimuli selon le groupe de réactivité est illustré dans la Figure 3. Ces analyses par groupe suggèrent un schéma de SN chez les deux groupes, pour ce qui est de la différence entre a_1 et a_2 . Cependant, le groupe d'enfants non réactifs au stress ne démontre pas de différences entre a_1 et a_3 , suggérant un retour à la ligne de base qui n'est pas observé chez les enfants réactifs au stress. Ces ANOVAS à mesure répétée séparées par groupes sont à considérer avec précaution, l'analyse principale étant non-significative.

La régression multiple révèle des relations linéaire ($\Delta r^2 = 0.005$, $p = 0,663$) et quadratique ($\Delta r^2 = 0.054$, $p = 0,117$) faibles et non significatives entre la réactivité au stress et la différence entre a_1 et a_2 dans l'ensemble de l'échantillon. De plus, des relations linéaire ($\Delta r^2 = 0.006$, $p = 0,627$) et quadratique ($\Delta r^2 = 0.025$, $p = 0,410$) faibles et non significatives entre la

réactivité au stress et la différence entre a_1 et a_3 sont aussi révélées. Il est à noter que, dans les deux cas, la relation quadratique semble mieux convenir à la relation, étant néanmoins non-significative. Ces relations sont illustrées dans la Figure 4.

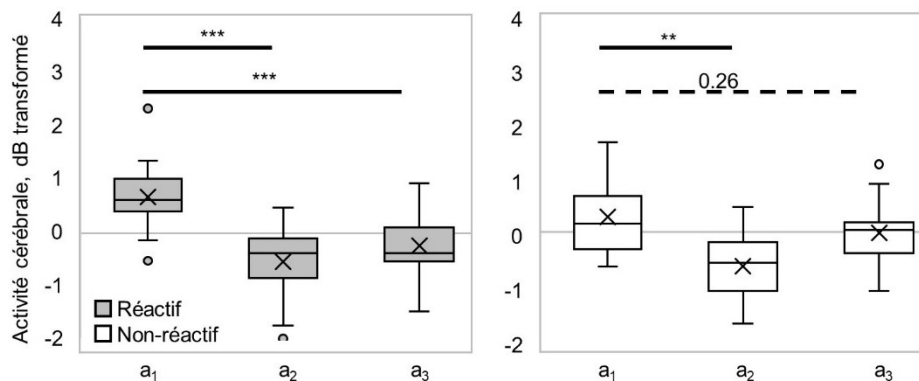


Figure 3. Activité cérébrale moyenne (« X ») et variabilité par répétition de stimulus selon les groupes de réactivité au stress (réactif vs non réactif).

Description. La valeur moyenne est indiquée par « X » et la valeur médiane par la ligne horizontale dans chaque boîte. Le deuxième quartile est représenté par les boîtes, l'erreur standard par les moustaches et données marginales de groupes par les cercles. Les lignes indiquent les effets de répétition significatifs (pleines) ou non significatifs (pointillés). Le niveau d'alpha est inscrit lorsque non significatif et représenté par des astérisques, lorsque significatif. $** = p < 0.01$; $*** = p < 0.001$; $a_1 = 1^{\text{er}}$ stimulus ; $a_2 = 2^{\text{e}}$ stimulus ; $a_3 = 3^{\text{e}}$ stimulus.

3.3.3 Étude de l'interaction entre la répétition, la réactivité au stress et le type de CF

Les analyses ne révèlent pas d'interaction significative entre la répétition de stimuli, la réactivité au stress et le type de CF, la taille d'effet étant toutefois moyenne ($p = 0.253$, $\eta^2_p = 0.134$). Similairement, pour chacun des contrastes planifiés, la taille d'effet est moyenne ($\eta^2_p \geq 0.132$). De plus, alors que la différence entre a_1 et a_2 n'est pas du tout significative ($p = 0.294$), celle entre a_1 et a_3 l'est ($p = 0.043$). Néanmoins, nos analyses ne démontrent pas que la réactivité au stress, telle que définie par une hausse de cortisol salivaire durant un paradigme de stress, n'est associée à des différences de schéma d'activité cérébrale selon le type de CF.

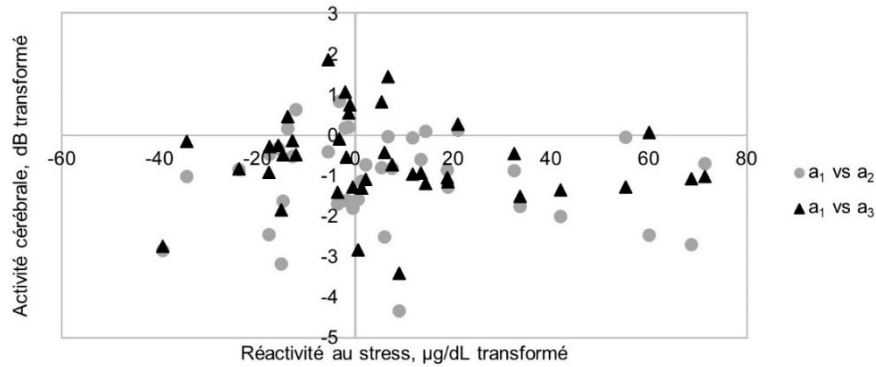


Figure 4. Illustration de la relation entre la réactivité au stress et la différence d'activité cérébrale entre a1 et a2 (cercles) et a1 et a3 (triangles), par le biais d'un nuage de point.

L'activité cérébrale moyenne par temps de mesure selon le groupe de réactivité au stress et le type de CF est illustrée dans la Figure 5. Sur cette figure, on observe que la différence entre a1 et a3 est légèrement plus grande pour tous les enfants réactifs, par rapport aux enfants non réactifs. Cette distinction apparaît particulièrement importante pour les enfants réactifs avec antécédents de CF CP, qui montrent une très forte hausse de l'activité en réponse à a1, combinée à une forte baisse de l'activité à a3 par rapport à la ligne de base. Par ailleurs, les enfants non réactifs avec antécédents de CF CNP semblent avoir un schéma de réponse plus plat que celui des enfants réactifs. Finalement, les enfants avec CF simples réactifs et non réactifs, les enfants avec CF CP non réactifs et les enfants avec CF CNP réactifs montrent un schéma d'activité généralement similaire. Ces observations sont à considérer avec précaution, l'analyse principale étant non significative.

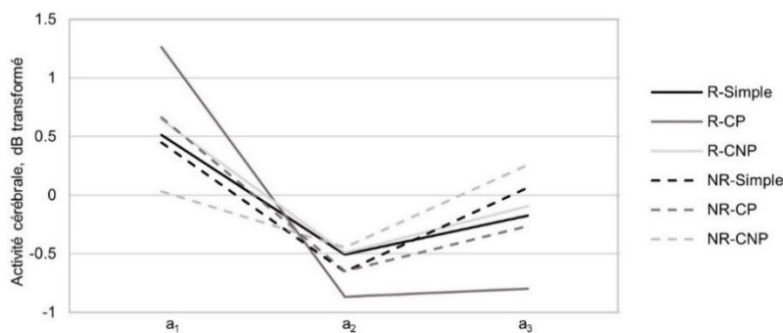


Figure 5. Trajectoire d'activité cérébrale par présentation du stimulus selon le groupe de CF (simple vs CP vs CNP) et de réactivité au stress (réactif vs non réactif).

Description. R = réactif ; CP = complexe prolongée ; CNP = complexe non-prolongées ; NR = non réactif ; a1 = 1^{er} stimulus ; a2 = 2^e stimulus ; a3 = 3^e stimulus.

4. Discussion

L'objectif était d'étudier les différences associées à la réaction biologique de stress dans le pronostic des CF, tel qu'évalué par l'analyse des schémas en EEG. Des différences sur le plan de ces schémas entre les divers types de CF ont été observées et décrites dans le **cinquième article**, suggérant la présence de particularités sur le plan de l'activité électrophysiologique, différentes entre les types de CF complexes, qui pourraient être associées aux lacunes cognitives observées à long terme chez cette population. Ces analyses ne nous permettaient toutefois pas de statuer si les atypies étaient prémorbides, ou conséquentes des CF complexes. En ce qui concerne l'objectif actuel, les analyses conduites dans cet addenda n'ont pas été en mesure d'identifier une interaction entre le stress et ces schémas en général, et n'ont pas révélé une relation entre le stress et les différences de schémas selon les types de CF.

4.1 Aucune interaction entre le stress et les schémas électrophysiologiques

D'abord, la réactivité biologique au stress dans le contexte de notre étude n'était ni associée à des changements sur le plan de l'activité cérébrale en générale ou des schémas de réponses à la répétition de stimuli. Pourtant, des études montrent une relation entre la réactivité au stress et le schéma d'activité cérébrale lors de tâches de SN, caractérisée par une hyperexcitabilité en réponse au premier stimulus (Deguire et al., 2019 ; Sladky et al., 2012). De plus, il est largement démontré, tant par des études animales que chez les humains, que le stress influence la cognition, notamment les capacités d'apprentissage qui sont sous-tendues par la tâche effectuée en EEG (Lupien & Lepage, 2001). Dans ce contexte, la majorité des études suggèrent que la relation entre l'activité de l'axe de réactivité au stress et la performance sur le plan cognitif prend la forme d'un U-inversé, où les capacités cognitives sont optimisées par des niveaux de stress qui ne sont ni trop hauts, ni trop bas (Diamond, Bennett, Fleshner, & Rose, 1992 ; Lupien et al., 2001 ; Lupien et al., 2005).

Bien que nos analyses n'aient pas démontré de relation entre le stress et l'activité cérébrale en générale ni le schéma d'activité cérébrale, elles suggèrent de façon non significative que les enfants plus réactifs au stress ont une plus forte hausse de l'activité par rapport à la ligne de base en réponse à la première présentation du stimulus. De plus, la relation entre la réactivité au stress et l'activité lors du premier échantillon était positive, suggérant qu'une plus forte réactivité est associée à une plus forte hyperexcitabilité, cette relation étant toutefois non-

significative. Finalement, une relation quadratique semble mieux expliquer l'association entre la réactivité au stress et les différences d'activité entre les présentations de stimulus que des relations linéaires, suggérant une relation entre le stress aigu sur les capacités d'apprentissages telles qu'évaluées par le biais de suppression neuronale. Ces associations sont, encore une fois, non significatives. Ainsi, même si les différents résultats obtenus sont cohérents avec ce qui serait attendu selon de précédentes études, nous ne sommes actuellement pas en mesure de les confirmer. Dans ce contexte, augmenter la taille d'échantillon serait une façon de vérifier ces hypothèses. Selon les analyses effectuées et les tailles d'effets obtenues, la taille d'échantillon devrait être augmentée à plus de 200 pour confirmer la différence de groupe lors de la première répétition de stimulus, à 64 pour tester l'interaction entre la répétition de stimulus et la réactivité au stress sur l'activité cérébrale, à plus de 300 pour tester les relations quadratiques et à plus de 900 pour tester les relations linéaires (Faul, Erdfelder, Lang et Buchner, 2007).

4.2 Aucune interaction entre le stress, le schéma EEG et le type de CF

Par-dessus tout, les analyses conduites n'ont pas identifié d'interaction entre la réactivité au stress et les types de CF sur le schéma d'activité cérébrale en réponse à la répétition de stimuli. Le **cinquième article** décrit comment les différences de schéma d'activité cérébrale pourraient être indicatrices, à long terme, de particularités sur le plan neurologique et cognitif. Nous argumentons qu'alors que les enfants avec CF simples présentent le schéma attendu, les enfants avec CF CP présenteraient une hyperexcitabilité, comme démontré par une plus forte hausse d'activité en réponse au premier stimulus. Ce schéma semble être exacerbé chez les enfants réactifs au stress, toutefois nos analyses non significatives nous empêchent de confirmer cette hypothèse. Celle-ci demeure cohérente avec des études qui démontrent une hyperexcitabilité corticale chez les rongeurs à la suite de CF CP (Chen et al., 2001 ; Ehlers et al., 1983), et chez les humains qui présentent une plus forte réactivité au stress (Deguire et al., 2019 ; Sladky et al., 2012). Dans ce contexte, l'hyperexcitabilité peut être symbole d'une hausse de la vigilance et de la réactivité à l'environnement (Boyce et Ellis, 2005 ; Hancock & Warm, 2003). Ainsi, une plus forte réactivité au stress pourrait être associée à une hausse du traitement immédiat, aux dépens du traitement de haut niveau et à long terme des stimuli (Shackman, Maxwell, McMenemy, Greischar et Davidson, 2011). Cohéremment, l'hyperexcitabilité a été

décrite comme un corrélat des lacunes cognitives chez les personnes avec des syndromes convulsifs (Holmes, 2015).

En ce qui concerne les enfants avec CF CNP, il est presque impossible d'interpréter les résultats obtenus, considérant l'échantillon d'enfants réactifs ($n = 2$) qui est très petit et inférieur à celui d'enfants non réactifs ($n = 7$). Augmenter la taille d'échantillon de la façon précédemment décrite nous permettrait de confirmer l'existence de schémas différents de réponses à la répétition d'un même stimulus chez les enfants avec CF CNP réactifs ou non.

Ainsi, il est possible qu'une plus forte réactivité au stress vienne de pair avec une plus forte hyperexcitabilité des enfants avec CF CP. Le lien entre la réactivité au stress et le schéma EEG des enfants avec CF CNP est, quant à elle, difficile à interpréter. Dans tous les cas, il est impossible de confirmer un effet indépendant du stress par le biais de nos analyses. Une taille d'échantillon de 64 avec minimum 10 enfants par groupes (réactivité x type de CF) serait nécessaire pour confirmer l'interaction entre la réactivité au stress et le type de CF sur le schéma de réponse, selon nos analyses utilisées et la taille d'effet observée (Faul, Erdfelder, Lang et Buchner, 2007).

4.3 Retour sur les mécanismes proposés

Bien que plusieurs études animales suggèrent que le stress soit associé à une exacerbation des conséquences liées aux convulsions (Chang et al., 2012 ; Huang et al., 2002 ; Lai et al., 2006), les mécanismes exacts sous-jacents à cette relation sont méconnus. Nous avons suggéré, dans le contexte des CF, que le stress puisse être associé à un moins bon pronostic d'abord par le biais de conséquences distinctes sur la cognition, puis en exacerbant la sévérité et la fréquence des CF. Ces explications n'ont pu être démontrées dans notre étude.

D'abord, nos analyses n'ont pas démontré que le stress soit associé à des changements sur le plan de l'activité cérébrale en générale ni sur le schéma d'activité en réponse à la répétition de stimuli. Ainsi, nous n'avons pu démontrer de relation entre le stress et le profil électrophysiologique. Notons que le paradigme de stress expérimental utilisé dans cette étude était très léger (Gunnar, Talge, & Herrera, 2009), n'induisant une réaction de stress que chez environ la moitié de notre échantillon. De plus, le spectre de réactivité au stress couvert par les 22 enfants réactifs était de faible étendue. Il est donc possible que la nature bénigne de notre

paradigme de stress ait entravé la possibilité de trouver des différences et des relations significatives en lien avec la réactivité au stress et l'activité cérébrale. Dans ce contexte, l'utilisation d'un autre paradigme de stress ou de mesures de la réactivité au stress différentes pourrait mener à des résultats pertinents à notre étude.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence dans le **quatrième article** des différences sur le plan de la réactivité au stress, où les enfants avec CF simples démontrent une plus forte sensibilité au stress que ceux avec CF complexes. Or, les CF complexes sont plus sévères et récurrentes que les CF simples et, de fait, sont associées à davantage de particularités à long terme, tant sur le plan cognitif que neuroanatomique. Ainsi, même si de nombreuses études animales suggèrent que le stress pourrait augmenter la sévérité des syndromes convulsifs (Haut, Hall, Masur et Lipton, 2007), la sensibilité et la réactivité au stress chez les enfants avec CF ne semblent pas être associées à la complexité des convulsions. Dans le contexte de notre protocole expérimental, nous n'avons donc pas pu démontrer que le stress est associé au pronostic des CF par le biais d'un effet sur leur sévérité. L'utilisation d'un paradigme plus stressant, tel que précédemment suggéré, pourrait permettre l'acquisition de résultats pertinents et significatifs. Par ailleurs, l'utilisation d'autres mesures du stress, notamment de mesures du stress chronique qui est aussi associé à un impact sur la cognition et les convulsions (Dubé et al., 2015 ; MacKenzie et Maguire, 2015 ; Song, Che, Min-Wei, Murakami et Matsumoto, 2006), pourrait aussi offrir des réponses à notre objectif.

Malgré l'absence de résultats significatifs dans notre devis, des études animales suggèrent néanmoins un lien entre le stress et le pronostic cognitif et neurologique dans le contexte des syndromes convulsifs. Des modèles chez les rongeurs démontrent que le stress en bas âge exacerbe l'impact négatif des convulsions sur l'apprentissage et la mémoire visuospatiales (Huang et al., 2002 ; Lai et al., 2006). De plus, l'exposition au stress pré ou postnatal chez les rongeurs augmente les altérations hippocampiques observées à la suite de convulsions (Desgent et al., 2012 ; Qulu, Daniels, & Mabandla, 2015 ; van Campen et al., 2018 ; Whitlock, Heynen, Shuler et Bear, 2006). Finalement, chez l'humain, une étude suggère qu'une hausse de l'activité basale de cortisol est associée à plus d'activité épileptique interictale en EEG, qui est un marqueur de la sévérité des syndromes convulsifs et fréquemment lié à la présence de faiblesses cognitives (van Campen et al., 2016). Ainsi, malgré l'absence de résultats

significatifs, ce domaine reste pertinent à étudier chez l'humain afin de voir comment les modèles animaux pourraient s'appliquer.

4.4 Forces et limites de l'étude

Notre devis expérimental présentait certains avantages qui sont détaillés dans les **articles 4 et 5**. Néanmoins, cette étude présente aussi certaines limites nous empêchant d'évaluer avec certitude le lien entre la réactivité au stress et le pronostic des CF. D'abord, notre étude est limitée par la petite taille d'échantillon, notamment en ce qui a trait aux enfants non réactifs au stress dans le groupe de CF CNP. La taille d'échantillon réduite et inégale a certainement augmenté les risques de faux négatifs dans le cadre de notre étude, limitant notre puissance statistique. Dans ce contexte, des résultats d'analyses de pouvoir afin de déterminer les tailles d'échantillons nécessaires pour confirmer les résultats trouvés ont été présentés au fur et à mesure de la discussion. Par ailleurs, comme précédemment discuté, le paradigme de stress expérimental utilisé n'a induit une réaction de stress que très faible, et que chez certains enfants. Ainsi, le paradigme de stress utilisé a pu limiter notre capacité à évaluer le rôle que pourrait avoir le stress dans le pronostic cognitif des CF. Finalement, d'autres limites sur le plan de la généralisabilité de nos résultats et de l'interprétation des données en EEG sont décrites dans les **articles 4 et 5**. De futures études sont tout de même nécessaires afin de documenter le lien entre le stress et le pronostic des convulsions, incluant les CF, chez l'humain. Dans ce contexte, des études présentant un paradigme de stress plus sévère, diverses mesures de la réactivité au stress et un plus grand échantillon seraient à privilégier.

5. Conclusion

Des études chez les rongeurs démontrent que le stress est associé à une exacerbation des particularités cognitives et neurologiques observées aux suites des convulsions. Dans ce contexte, notre objectif était d'étudier les différences associées au stress, plus précisément de la réactivité au stress, sur le patron électrophysiologique d'enfants avec antécédents de CF complexes. Nous n'avons pas été en mesure de mettre en relation, de façon significative, le stress et l'activité en EEG dans le contexte de divers types de CF. Ainsi, de futures études devraient évaluer cette relation par le biais d'autres protocoles, ou grâce à un plus large

échantillon. Considérant l'étroite relation entre les syndromes convulsifs et les syndromes psychiatriques associés à des anomalies sur le plan des axes de stress, telles l'anxiété ou la dépression, ces études demeurent d'autant plus pertinentes afin de suggérer des interventions, notamment sur le plan cognitif, en ciblant les symptômes anxiodépressifs.

Bibliographie

- Achenbach, T. M. (1983). *Manual for the child behavior checklist and revised child behavior profile*. Department of Psychiatry of the University of Vermont.
- Başar, E. (2012). *Brain Function and Oscillations: Volume II: Integrative Brain Function. Neurophysiology and Cognitive Processes*. Springer Science & Business Media.
- Bayley, N., & Reuner, G. (2006). *Bayley scales of infant and toddler development: Bayley-III*. Harcourt Assessment, Psych. Corporation.
- Boyce, W. T. et Ellis, B. J. (2005). Biological sensitivity to context: I. An evolutionary-developmental theory of the origins and functions of stress reactivity. *Development and psychopathology*, 17(2), 271-301.
- Chang, C.-C., Lui, C.-C., Lee, C.-C., Chen, S.-D., Chang, W.-N., Lu, C.-H., . . . Chuang, Y.-C. (2012). Clinical significance of serological biomarkers and neuropsychological performances in patients with temporal lobe epilepsy. *BMC neurology*, 12(1), 15.
- Chen, K., Aradi, I., Thon, N., Eghbal-Ahmadi, M., Baram, T. Z. et Soltesz, I. (2001). Persistently modified h-channels after complex febrile seizures convert the seizure-induced enhancement of inhibition to hyperexcitability. *Nature medicine*, 7(3), 331.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. (2nd^e éd.). New Jersey: Lawrence Erlbaum.
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *J. Health Soc. Behav.*, 385-396.
- Deguire, F., Thébault-Dagher, F., Barlaam, F., Knoth, I. S., Lafontaine, M.-P., Lupien, S., & Lippé, S. (2019). The relationship between acute stress and EEG repetition suppression in infants. *Psychoneuroendocrinology*, 104, 203-209.
- Desgent, S., Duss, S., Sanon, N. T., Lema, P., Lévesque, M., Hébert, D., . . . Carmant, L. (2012). Early-life stress is associated with gender-based vulnerability to epileptogenesis in rat pups. *PloS one*, 7(8), e42622.
- Diamond, D. M., Bennett, M. C., Fleshner, M., & Rose, G. M. (1992). Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus*, 2(4), 421-430. doi: 10.1002/hipo.450020409

- Dubé, C., Molet, J., Singh-Taylor, A., Ivy, A., Maras, P. M. et Baram, T. Z. (2015). Hyperexcitability and epilepsy generated by chronic early-life stress. *Neurobiology of Stress*, 2, 10-19.
- 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), 332-336.
- Elger, C. E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol*, 3(11), 663-672.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G. et Buchner, A. (2007). G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175-191.
- Gholipour, P., Saboory, E., Ghazavi, A., Kiyani, A., Roshan-Milani, S., Mohammadi, S., . . . Rasmi, Y. (2017). Prenatal stress potentiates febrile seizure and leads to long-lasting increase in cortisol blood levels in children under 2years old. *Epilepsy & Behavior*, 72, 22-27. doi: [10.1016/j.yebeh.2017.04.021](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.021)
- Gunnar, M. R., Talge, N. M., & Herrera, A. (2009). Stressor paradigms in developmental studies: What does and does not work to produce mean increases in salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 34(7), 953-967.
- Hancock, P. A., & Warm, J. S. (2003). A dynamic model of stress and sustained attention. *Human Performance in Extreme Environments*, 7(1), 15-28.
- Haut, S. R., Hall, C. B., Masur, J., & Lipton, R. B. (2007). Seizure occurrence: Precipitants and prediction. *Neurology*, 69(20), 1905-1910. doi: 10.1212/01.wnl.0000278112.48285.84
- Holmes, G. L. (2015). Cognitive impairment in epilepsy: the role of network abnormalities. *Epileptic Disorders*, 17(2), 101-116.
- Huang, L. T., Holmes, G. L., Lai, M. C., Hung, P. L., Wang, C. L., Wang, T. J., . . . Yang, S. N. (2002). Maternal deprivation stress exacerbates cognitive deficits in immature rats with recurrent seizures. *Epilepsia*, 43(10), 1141-1148.
- Jacinto, L., Reis, J., Dias, N., Cerqueira, J. J., Correia, J. H., & Sousa, N. (2013). Stress affects theta activity in limbic networks and impairs novelty-induced exploration and familiarization. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 127.

- Joëls, M. (2009). Stress, the hippocampus, and epilepsy. *Epilepsia*, *50*(4), 586-597. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01902.x
- Lai, M.-C., Holmes, G. L., Lee, K.-H., Yang, S.-N., Wang, C.-A., Wu, C.-L., . . . Huang, L.-T. (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.
- Lupien, S. J., Fiocco, A., Wan, N., Maheu, F., Lord, C., Schramek, T., & Tu, M. T. (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.
- MacKenzie, G. et Maguire, J. (2015). Chronic stress shifts the GABA reversal potential in the hippocampus and increases seizure susceptibility. *Epilepsy Research*, *109*, 13-27.
- Marshall, P. J., Fox, N. A., & Group, B. C. (2004). A comparison of the electroencephalogram between institutionalized and community children in Romania. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16*(8), 1327-1338.
- Martinos, M. M., Yoong, M., Patil, S., Chong, W. K., Mardari, R., Chin, R. F., . . . Scott, R. C. (2013). Early developmental outcomes in children following convulsive status epilepticus: a longitudinal study. *Epilepsia*, *54*(6), 1012-1019.
- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., & Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, *28*(7), 916-931.
- Qulu, L., Daniels, W. M. U., & Mabandla, M. V. (2015). Exposure to prenatal stress has deleterious effects on hippocampal function in a febrile seizure rat model. *Brain Research*, *1624*, 506-514. doi: 10.1016/j.brainres.2015.07.040

- Sandi, C. (2013). Stress and cognition. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 4(3), 245-261.
- Sankoh, A. J., Huque, M. F., & Dubey, S. D. (1997). Some comments on frequently used multiple endpoint adjustment methods in clinical trials. *Statistics in Medicine*, 16(22), 2529-2542.
- Sawyer, N. T., & Escayg, A. (2010). Stress and epilepsy: multiple models, multiple outcomes. *Journal of clinical neurophysiology*, 27(6), 445-452.
- Shackman, A. J., Maxwell, J. S., McMenamin, B. W., Greischar, L. L. et Davidson, R. J. (2011). Stress potentiates early and attenuates late stages of visual processing. *Journal of Neuroscience*, 31(3), 1156-1161.
- Sheppard, E. (2019). *The impact of early life seizures on cognitive development*. (University of Montreal, Montréal).
- Shinnar, R. C., Shinnar, S., Hesdorffer, D. C., O'Hara, K., Conklin, T., Cornett, K. M., . . . Sun, S. (2017). Parental stress, pediatric quality of life, and behavior at baseline and one-year follow-up: Results from the FEBSTAT study. *Epilepsy & Behavior*, 69, 95-99. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.01.024
- Sladky, R., Hoflich, A., Atanelov, J., Kraus, C., Baldinger, P., Moser, E., . . . Windischberger, C. (2012). Increased neural habituation in the amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder revealed by fMRI. *PLoS One*, 7(11), e50050. doi : 10.1371/journal.pone.0050050
- Song, L., Che, W., Min-Wei, W., Murakami, Y. et 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.
- Thébault-Dagher, F., Herba, C. M., Séguin, J. R., Muckle, G., Lupien, S. J., Carmant, L., . . . Lippé, S. (2017). Age at first Febrile Seizure correlates with perinatal maternal emotional symptoms. *Epilepsy Research*, 135, 95 - 101.
- van Campen, J. S., Hessel, E. V. S., Bohmbach, K., Rizzi, G., Lucassen, P. J., Lakshmi Turimella, S., . . . Joels, M. (2018). Stress and Corticosteroids Aggravate Morphological Changes in the Dentate Gyrus after Early-Life Experimental Febrile Seizures in Mice. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 3. doi: 10.3389/fendo.2018.00003

- van Campen, J. S., Hompe, E. L., Jansen, F. E., Velis, D. N., Otte, W. M., van de Berg, F., . . . Joels, M. (2016). Cortisol fluctuations relate to interictal epileptiform discharges in stress sensitive epilepsy. *Brain*, aww071.
- van Campen, J. S., Jansen, F. E., Steinbusch, L. C., Joëls, M., & Braun, K. P. J. (2012). Stress sensitivity of childhood epilepsy is related to experienced negative life events. *Epilepsia*, 53(9), 1554-1562. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03566.x
- Whitlock, J. R., Heynen, A. J., Shuler, M. G. et Bear, M. F. (2006). Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science*, 313(5790), 1093-1097.

Chapitre VII : Discussion

1. Résumé et retour aux principaux résultats

La présente thèse avait pour objectif d'évaluer le lien entre le stress en début de vie, dès la conception, et les convulsions chez l'humain par l'entremise de l'étude des CF. En premier lieu, nous avons fait le point sur la littérature expliquant l'interaction entre le stress, les convulsions et le développement des capacités cognitives (**article 1**). Nous avons ensuite démontré que l'exposition au stress en début de vie chez l'humain est associée à des caractéristiques des CF, que ce soit grâce à des mesures psychologiques (**article 2**) ou via l'étude de biomarqueurs (**article 3**). Par ailleurs, nous avons mis en évidence des différences sur le plan de la réactivité au stress chez les enfants avec antécédents de CF (**article 4**). Finalement, bien que nous ayons pu montrer des différences sur le plan du profil électrophysiologique d'enfants avec CF, ce qui pourrait suggérer des changements sur le plan du développement cognitif (**article 5**), nous n'avons pas été en mesure de montrer et décrire des différences associées au stress dans les habiletés développementales (**article 4**) ou le profil électrophysiologique (**addenda**).

Alors que l'introduction et le **premier article** ont répondu au premier sous-objectif de thèse, cette discussion nous permettra de revenir sur les résultats issus de l'étude des autres objectifs secondaires. Les considérations théoriques et contributions originales seront ensuite discutées. Puis, les considérations méthodologiques et cliniques, incluant les forces et limites de la thèse, ainsi que les directions futures seront abordées. Finalement, une conclusion générale sera énoncée.

1.1 Les symptômes émotionnels maternels auto-rapportés pré et postnataux sont liés aux CF (article 2)

Rappelons que le deuxième objectif secondaire était d'examiner la relation entre les symptômes maternels auto-rapportés associés aux systèmes de stress durant la grossesse et la période postpartum et les CF. Cet objectif a été étudié grâce à l'étude de cohorte 3D (Découvrir, Développer, Devenir; Fraser et al., 2016). En raison de son devis longitudinal commençant dès le premier trimestre de la grossesse jusqu'à un âge où l'incidence des CF est à son maximum,

cette cohorte nous a permis d'explorer la programmation précoce des CF en période pré et postnatale.

En préparation du **deuxième article**, nous avons évalué la relation entre les symptômes maternels auto-rapportés d'anxiété, de stress et de dépression durant et après la grossesse, et l'âge lors de la première CF chez l'enfant. L'âge lors de la première CF a été évalué, considérant qu'un jeune âge lors du premier épisode est un facteur de risque aux futures CF et afébriles (Pavlidou et al., 2008; Trinkka et al., 2002), puisqu'il pourrait indiquer une potentielle diminution du seuil convulsif. Nos analyses suggèrent qu'une plus forte présence de symptômes auto-rapportés par la mère prédirait un plus jeune âge lors de la première CF. Cette hypothèse a été confirmée par rapport aux symptômes d'anxiété spécifiques à la grossesse durant le deuxième trimestre et de dépression à 3 mois postpartum. Nous avons effectué des analyses supplémentaires afin de vérifier si le stress prénatal et postnatal est aussi associé à l'incidence des CF chez la progéniture. Conformément aux quelques études ayant été faites à ce sujet, nous n'avons pas obtenu de résultats significatifs à cet égard (Gholipoor et al., 2017; Li et al., 2009). Ainsi, à travers ce **deuxième article**, le second objectif de thèse a été étudié avec succès.

1.2 Les marqueurs biologiques de stress prénatal sont liés aux CF (article 3)

Le troisième objectif secondaire de cette thèse était d'évaluer le lien entre les marqueurs biologiques placentaires associés à l'exposition prénatale au stress et les CF. Cet objectif a été étudié par le biais de divers systèmes placentaires liés au stress prénatal. En premier lieu, nous avons examiné la relation entre l'expression de gènes de trois systèmes placentaires (c.-à-d. système de glucocorticoïdes, sérotoninergique et de croissance fœtale) et l'incidence des CF. En second lieu, nous avons évalué la relation entre ces gènes et l'âge lors de la première CF, et si cette relation peut éclipser l'effet prédictif des symptômes maternels prénataux trouvé lors de l'écriture de l'**article 2**. Nous avons observé des différences sur le plan d'un gène placentaire codant un récepteur de la sérotonine (*HTR2B*) entre les enfants qui ont eu des CF et un groupe contrôle, suggérant qu'un changement dans l'expression de ce gène soit associé à une hausse de l'incidence des CF. De plus, une hausse de l'expression d'un gène codant le transporteur de sérotonine (*SLC6A4*) prédit un plus jeune âge lors de la première CF, appuyant l'hypothèse que des atypies dans l'expression de ce gène placentaire soient associées à des changements sur le plan du seuil convulsif. Dans ce contexte, même si l'expression de *SLC6A4* n'a qu'un effet

modéré sur l'âge lors de la première CF, ne pouvant expliquer à part entière sa variabilité, l'anxiété maternelle auto-rapportée durant le deuxième trimestre de grossesse perd alors son apport prédictif significatif au modèle. Or, une taille d'effet tout aussi modéré y est associée, et cette variable n'est que faiblement liée à *SLC6A4*, ce qui pourrait supposer qu'il s'agit ici d'une limite inhérente à notre faible taille d'échantillon.

En somme, il est intéressant de constater que les marqueurs biologiques de stress prénatal qui étaient significativement associés aux CF sont des marqueurs du système sérotoninergique. Accessoirement, d'autres marqueurs placentaires dont ceux appartenant au système de glucocorticoïdes sont significativement liés à l'âge lors de la première CF lorsque l'on examine la matrice d'intercorrélation, toutefois, ceux-ci n'émergent pas comme étant des prédicteurs dans le modèle de régression. Par ailleurs, les marqueurs associés à l'incidence et au seuil convulsif ne sont pas les mêmes, suggérant l'existence de plus d'un mécanisme distinct sous-jacent à la prédisposition et à la vulnérabilité aux CF, impliquant de multiples atypies sur le plan de l'expression des gènes placentaires. En résumé, le **troisième article** exploite adéquatement le troisième objectif secondaire de cette thèse.

1.3 La réponse biologique de stress est différente après une CF simple (article 4)

Le quatrième objectif secondaire de thèse, soit d'étudier la réponse biologique de stress chez des enfants avec antécédents de CF, comparée à celle d'enfants sans antécédents convulsifs, a été exploré avec succès lors de la préparation du **quatrième article**. Cet objectif a été étudié en évaluant le cortisol salivaire en réaction à un paradigme expérimental de stress, chez des enfants avec antécédents de CF. Nos résultats suggèrent qu'il existe des différences sur le plan de l'axe de réactivité HPS chez les enfants avec des CF, comparé à celle d'enfants contrôles appariés. Curieusement, alors que de précédentes études associent généralement le stress à une hausse de la sévérité des CF (Haut et al., 2007), ce sont les enfants avec antécédents de CF simples qui présentent des changements sur le plan de la réactivité au stress dans notre étude. Ces changements sont caractérisés par ce que l'on suppose être une plus forte sensibilité au stress, telle que suggérée par une plus grande incidence de réaction de stress dans ce groupe. Les enfants du groupe de CF complexes, des convulsions plus sévères et récurrentes, ne se distinguent alors pas des enfants du groupe contrôle. Cet article a aussi examiné la relation entre la réactivité au stress et diverses caractéristiques des CF, telle que la durée du plus long épisode

convulsif, l'âge lors de la première CF et le délai entre le dernier épisode de CF et l'évaluation expérimentale. Toutefois, aucune relation significative n'a été identifiée.

Rappelons que l'étude ayant menée à cet article visait aussi à vérifier si la réponse biologique de stress est associée au profil développemental des enfants avec CF. Cette relation a sommairement été investiguée dans le **quatrième article**, par le biais d'analyses préliminaires comparant le profil cognitif des groupes d'études ainsi que l'association entre la réaction de stress et le quotient développemental. Or, ces analyses n'ont pas entraîné de résultats significatifs en ce qui concerne le lien entre la réaction biologique de stress et le profil cognitif global dans cet échantillon.

1.4 Le stress n'est pas associé au profil électrophysiologique, qui est toutefois différent selon le type de CF (article 5 et addenda)

Finalement, le cinquième et dernier objectif de thèse était d'investiguer les différences sur le profil électrophysiologique après un épisode de CF associées à la réactivité au stress et d'étudier l'interaction que la réactivité au stress pourrait avoir avec le type de CF sur le profil en question. Dans ce contexte, nous avons évalué un schéma électrophysiologique et des bandes de fréquence associés, à travers diverses études, au développement de certaines capacités cognitives de haut niveau. Comme le laissait présager les analyses préliminaires conduites lors de l'écriture du **quatrième article**, aucun effet de la réactivité au stress n'a été détecté sur le profil électrophysiologique des enfants avec CF. Nos analyses, présentées dans l'**addenda**, n'ont pas mis en évidence de différences de schéma électrophysiologique selon la réactivité au stress, ni une interaction entre la réactivité au stress et le type de CF. Néanmoins, l'absence de résultats significatifs nous permet de soulever des hypothèses quant aux mécanismes qui sont ou ne sont pas impliqués dans la relation entre le stress, les CF et le pronostic.

Enfin, les résultats présentés dans le **cinquième article** mettent tout de même en évidence des différences sur le plan de l'activité cérébrale chez les enfants avec CF complexes prolongées et non prolongés (c.-à-d. multiples et/ou focales) par rapport aux enfants avec CF simples dans les mois suivants l'incident. Dans ce contexte, le schéma électrophysiologique diffère aussi entre les deux groupes de CF complexes évalués.

2. Considérations théoriques

2.1 Convulsions fébriles

2.1.1 *Type de convulsions fébriles*

Rappelons qu'il existe deux types de CF : les CF simples et complexes. Généralement, ils sont distingués sur la base de la sémiologie et du pronostic seulement. Néanmoins, il a parfois été suggéré que la différence entre les CF simples et complexes soit prémorbide et dépasse les caractéristiques cliniques (Rich, Annegers, Hauser, & Anderson, 1987). Les résultats du **quatrième article** vont dans le sens de cette hypothèse. Nous avons trouvé une différence sur le plan de la sensibilité au stress, qui semble accrue selon nos résultats chez les enfants avec CF simples seulement. Conséquemment, nous suggérons l'existence de différences prémorbides, quelles soient génétique ou environnementales, qui pourraient prédisposer les enfants avec CF simples à être plus réactifs à leur environnement et, donc, plus sensible au stress et aux convulsions (Boyce & Ellis, 2005; MacKenzie & Maguire, 2015). D'un autre côté, les CF complexes pourraient potentiellement indiquer des altérations neurologiques prémorbides, qui seraient associées à des convulsions bénignes, mais plus sévères (Dubé et al., 2007; Hesdorffer et al., 2012). Ces résultats nous permettent d'enrichir nos connaissances des phénotypes de CF. Ils mènent à l'hypothèse que les CF simples et complexes, généralement étudiées comme étant les divers degrés de sévérité d'un seul syndrome, pourraient en fait différer sur le plan de l'étiologie et la pathophysiologie, et non seulement du pronostic. Notons que d'autres hypothèses qu'une différence de phénotype pourraient bien évidemment aussi expliquer les différences observées dans notre étude. Par exemple, des différences tant sur le plan des connaissances que les parents ont des CF, de même que la prise en charge médicale, pourraient avoir une influence sur le stress chez l'enfant. Par ailleurs, d'autres facteurs qui n'ont pas été évalués pourraient évidemment contribuer aux différences mesurées.

2.1.2 *Pronostic*

Des études ont identifié des faiblesses sur le plan des capacités d'apprentissage, attentionnelles et mnésiques en âge scolaire chez les enfants avec antécédents de CF complexes de tout type (Nilsson et al., 2019; Sheppard, 2019). Même si aucune lacune similaire n'avait été identifiée chez l'humain dans les mois suivants la première CF, des particularités hippocampiques à ce stade pourraient suggérer que les changements fonctionnels sous-jacents

aux difficultés cognitives sont alors déjà en cours (Fernandez et al., 1998; Merckenschlager et al., 2009; Scott et al., 2006; Yoong, Martinos, Chin, Clark, & Scott, 2013). Les résultats du **cinquième article** appuient l'existence de différences fonctionnelles, caractérisées par des particularités sur le plan du schéma électrophysiologique, chez les enfants avec CF complexes dans les mois suivants l'incident. Nous soulevons l'hypothèse qu'il existe des mécanismes distincts selon le type de CF complexes, pouvant être associés au pronostic cognitif, qui sont déjà en cours peu de temps après la première crise.

À long terme, ces différences pourraient être associées spécifiquement aux fragilités cognitives observées chez les enfants d'âge scolaire avec antécédents de CF. Par exemple, les enfants avec CF prolongées dans notre étude montrent un schéma de suppression neuronale, comme attendu. Toutefois, une hausse significative de l'activité en réaction au premier stimulus pourrait être indicative d'une hyperexcitabilité corticale dans ce groupe. Or, l'hyperexcitabilité corticale pourrait être associée à la fois au pronostic cognitif et convulsif. Une excitabilité corticale à la suite de CF prolongées a notamment été appuyée par le biais d'études animales (Chen et al., 2001; Chen et al., 1999; Dubé et al., 2000). Des modèles théoriques chez les enfants et adultes avec un syndrome épileptique supposent que l'hyperexcitabilité corticale pourrait être impliquée dans les diverses lacunes cognitives qui y sont associées (Brooks-Kayal, 2011; Holmes, 2015; Uhlhaas & Singer, 2006).

En contrepartie, nous n'avons pas été à même d'observer un schéma de suppression neuronale, soit une diminution de l'activité cérébrale en réponse à la répétition de stimuli, significatif chez les enfants avec d'autres types de CF complexes dans notre échantillon. De nombreuses études suggèrent que ce schéma d'activité soit un corrélat neuronal de l'habituation, une forme d'apprentissage précoce (Dobbins, Schnyer, Verfaellie, & Schacter, 2004; Grill-Spector, Henson, & Martin, 2006; Turk-Browne, Scholl, & Chun, 2008; Wiggs & Martin, 1998). Dans le contexte où ce schéma d'activité cérébrale est en général observable chez les enfants du groupe d'âge étudié (Nordt, Hoehl, & Weigelt, 2016), l'absence de suppression neuronale chez les enfants avec CF complexes non prolongés de notre échantillon pourrait refléter une immaturité des capacités d'apprentissage. Plus précisément, des chercheurs expliquent l'absence de suppression neuronale par une représentation corticale diffuse et imprécise du stimulus, maintenue en dépit de la répétition (Ranganath & Rainer, 2003). Notons que d'autres

études ont identifié des particularités sur le plan de l'habituation à la répétition de stimuli auditifs chez des personnes avec divers syndromes épileptiques (Rogozea, Florea-Ciocioiu, & Constantinovici, 1983; Rogozea, Florea-Ciocioiu, Hațegan, Voiculeț, & Cincă, 1992).

Des études sont évidemment nécessaires afin de confirmer nos explications, voire faire le lien entre les particularités observées dans notre étude et les lacunes identifiées à long terme sur le plan du développement cognitif et neurologique. Néanmoins, nos résultats appuient l'existence de particularités fonctionnelles dans les mois suivant les CF complexes de tout type, ce qui a déjà été supposé tant par des modèles animaux que chez les humains. Cette théorie suppose, d'une part, que les fragilités cognitives identifiées à long terme pourraient déjà être présentes à court terme, et, d'autre part, qu'elles ne sont pas exclusives aux CF complexes prolongées. De fait, de nombreuses études ont suggéré que les particularités neurologiques et cognitives observées dans l'étude du pronostic des CF sont en fait prémorbides au premier épisode convulsif (Fernandez et al., 1998; Martinos et al., 2013; Scott et al., 2006; Vestergaard et al., 2007). Similairement, il a été suggéré qu'il existe des atypies prémorbides, qui sont cependant exacerbées par les CF (Lewis et al., 2014). Dans cet ordre d'idée, il est donc possible que les particularités identifiées dans le cadre de notre étude aient précédé, voire contribué aux épisodes convulsifs. Notamment, une hyperexcitabilité corticale telle que celle que nous avons suggérée chez les enfants avec CF prolongées pourrait contribuer à augmenter la vulnérabilité du cerveau aux convulsions (Zhang, Raol, Hsu, & Brooks-Kayal, 2004). Néanmoins, le devis expérimental utilisé dans le cadre de notre étude ne nous permet pas de déterminer si les particularités observées sont prémorbides ou conséquentes aux CF.

2.2 Relation entre les convulsions et le stress

2.2.1 Le stress prénatal est associé à l'incidence et le seuil convulsif

L'hypothèse selon laquelle le stress prénatal pourrait influencer les convulsions a largement été soulevée dans les récentes années (pour des revues, Huang, 2014 ; van Campen, Jansen, de Graan, Braun et Joëls, 2014). Bien que cette relation soit appuyée par de nombreuses études animales, peu d'études ne l'avaient mise en lumière chez l'humain avant la nôtre. Or, nous avons mis en évidence un lien entre le stress prénatal auto-rapporté, les biomarqueurs de stress prénatal et les CF. Notamment, des différences sur le plan du système sérotoninergique placentaire sont identifiés chez les enfants avec de futures CF par rapport à des contrôles

appariés. Ainsi, nous soulevons l'hypothèse que ces différences puissent être associées à une prédisposition aux CF et, donc, à leur incidence. De plus, des changements sur le plan du système sérotoninergique placentaire et, accessoirement, des symptômes maternels auto-rapportés, prédisent significativement un plus jeune âge lors de la première CF. Nous supposons que ces facteurs pourraient donc être associés à une hausse de la vulnérabilité aux convulsions ou une baisse du seuil convulsif. Bien que ces résultats ne puissent indiquer de lien causal définitif, ils corroborent les résultats de modèles animaux qui suggèrent que le stress prénatal influence l'incidence et/ou le seuil convulsif (Desgent et al., 2012; Edwards, Dortok, Tam, Won, & Burnham, 2002; Koe et al., 2014; Kumar et al., 2011; Mahmoodkhani et al., 2018; Qulu, Daniels, & Mabandla, 2012; Saboory, Ahmadzadeh, & Roshan-Milani, 2011; Salzberg et al., 2007). Ainsi, il est possible que le stress prénatal soit associé à des particularités neuroendocriniennes pouvant favoriser l'incidence des CF et abaisser le seuil convulsif d'enfants déjà prédisposés.

Facteurs psychologiques auto-rapportés

En premier lieu, nos résultats suggèrent l'existence d'une relation entre la présence de symptômes associés aux systèmes de stress chez la mère durant la période prénatale et les CF spécifiquement durant le deuxième trimestre. Chez l'humain, cette période a spécifiquement été associée au développement de structures cérébrales fortement impliquées dans la genèse des CF et d'autres syndromes convulsifs, notamment l'hippocampe (Ge et al., 2015). Des études chez l'humain ont d'ailleurs associé le stress spécifiquement durant le deuxième trimestre de grossesse à des changements sur le plan des structures hippocampiques, dont une atrophie observable jusqu'en âge scolaire (Buss, Davis, Muftuler, Head, & Sandman, 2010). Ainsi, le stress durant cette période pourrait être associé à des altérations sur le plan de la neurogenèse hippocampique et, par conséquent, en augmenter l'excitabilité corticale ce qui diminuerait le seuil convulsif à long terme plus significativement que le stress durant le reste de la grossesse. Qui plus est, il est suggéré que des changements sur le plan de la croissance hippocampique peuvent aussi affecter le développement de l'axe HPS dès la période fœtale (Glover, O'Connor, & O'Donnell, 2010). En ce sens, des études soulèvent que les enfants exposés au stress prénatal présenteraient une hausse de l'activité de l'axe HPS jusqu'en âge scolaire (Gutteling et al., 2005; Lyons-Ruth et al., 2000; O'Connor et al., 2005). Considérant que les hormones de l'axe HPS

sont généralement associées, par le biais de modèles animaux, à un effet proconvulsif (Sawyer & Escayg, 2010), il est possible que le stress prénatal durant le deuxième trimestre de grossesse soit associé au seuil convulsif par le biais d'une hausse de ces hormones. En somme, ces résultats soulèvent nombre d'explications, lesquels s'alignent parfois avec de précédentes études tant chez les animaux que chez l'humain. Néanmoins, ces explications devront faire l'objet d'études futures afin d'être confirmées ou infirmées.

Par ailleurs, il est intéressant de constater que nos résultats en ce qui concerne les symptômes maternels auto-rapportés durant le deuxième trimestre ne sont significatifs que pour l'anxiété spécifique à la grossesse, même si le stress perçu et les symptômes dépressifs sont aussi évalués. L'anxiété spécifique à la grossesse mesure les peurs et croyances par rapport à la grossesse et la santé du bébé. Les études suggèrent qu'il s'agit d'un construit indépendant des autres mesures associées au stress, dont l'anxiété (Huizink et al., 2014). Or, de nombreuses études utilisant cette mesure suggèrent qu'elle soit fortement associée à diverses sphères du développement à long terme, voir éclipsé l'effet d'autres questionnaires évaluant les symptômes dépressifs, le stress perçu ou les traits anxieux. Par exemple, cette mesure serait associée à une plus forte incidence de complications gestationnelles et de naissances avant-terme, à des particularités sur le plan du tempérament, à de moins bonnes capacités développementales cognitives jusqu'en âge scolaire et à une plus grande incidence d'anxiété jusqu'à l'adolescence (Alderdice, Lynn, & Lobel, 2012; Blair, Glynn, Sandman, & Davis, 2011; Buss, Davis, Hobel, & Sandman, 2011; Da Costa, Larouche, Dritsa, & Brender, 1999; Davis & Sandman, 2010; Davis & Sandman, 2012; Huizink, De Medina, Mulder, Visser, & Buitelaar, 2002; Huizink, Robles de Medina, Mulder, Visser, & Buitelaar, 2003; Lobel et al., 2008; Roesch, Schetter, Woo, & Hobel, 2004; Wadhwa, Sandman, Porto, Dunkel-Schetter, & Garite, 1993). L'hypothèse dominante est que les inquiétudes liées à la grossesse sont plus nouvelles, pertinentes au contexte et causent plus de stress pour la femme enceinte, ayant donc davantage de conséquences développementales. À cet égard, il est aussi possible qu'une femme s'inquiétant pour la santé de son enfant à naître le soit pour des raisons connues qui ne sont pas évaluées par le questionnaire (p. ex : ses propres antécédents médicaux). De plus, cette mesure pourrait être un bon prédicteur de traits anxieux futurs, de même que d'une exacerbation des symptômes d'anxiété à travers la grossesse (Alderdice et al., 2012; Blair et al., 2011; Buss et

al., 2011; Davis & Sandman, 2010; Davis & Sandman, 2012; Huizink et al., 2002; Huizink et al., 2003; Huizink et al., 2014; Roesch et al., 2004; Wadhwa et al., 1993). Enfin, d'autres études suggèrent que ce construit soit associé à une plus forte propension à changer ses habitudes de vie, de sorte à nuire à la santé fœtale (Westerneng et al., 2017).

Facteurs biologiques

Nos résultats suggèrent aussi l'existence d'un lien entre le système sérotoninergique placentaire et les CF. Tel que nous l'avons précédemment décrit, la sérotonine affecterait le neurodéveloppement fœtal, et ce, dès le début de la grossesse (Booij et al., 2015; St-Pierre et al., 2016; Velasquez et al., 2013). Alors que la sérotonine serait probablement impliquée dans l'embryogenèse, le développement et la différenciation neurale, le développement morphologique (p. ex : cœur, vertèbres) et le développement placentaire, un surplus de sérotonine pourrait augmenter la vasoconstriction placentaire et, conséquemment, affecter le développement fœtal (Bjoro & Stray-Pedersen, 1986; Carrasco et al., 2000; Shallie & Naicker, 2019). Le placenta représenterait la première source de la sérotonine pour l'embryon, de même qu'un probable agent d'homéostasie (Bonnin et al., 2011; Bonnin & Levitt, 2011). La sérotonine synthétisée par le placenta en début de grossesse pourrait jouer un rôle dans le développement du prosencéphale et du système sérotoninergique fœtal. En ce sens, il est réaliste de suggérer que des changements sur le plan de l'expression des gènes sérotoninergiques dans le placenta pourraient être associés à des particularités neurodéveloppementales. De fait, les gènes sérotoninergiques explorés dans l'**article 3** ont notamment été choisis puisque des études empiriques suggèrent, en général, qu'ils pourraient influencer le développement et le pronostic fœtal (Hudon Thibeault, Deroy, Vaillancourt, & Sanderson, 2014; Klempan, Hudon-Thibeault, Oufkir, Vaillancourt, & Sanderson, 2011; Oufkir, Arseneault, Sanderson, & Vaillancourt, 2010; Sonier, Lavigne, Arseneault, Ouellette, & Vaillancourt, 2005; Wu, Choi, & Levitt, 2016). Qui plus est, des modèles animaux suggèrent que l'expression de ces gènes soit affectée par l'exposition au stress prénatal (pour une revue, St-Pierre et al., 2016).

En somme, les différences d'expression des gènes du système sérotoninergique dans le placenta que nous avons associées aux CF dans l'**article 3** pourraient notamment y être liés par l'entremise de cette relation entre la sérotonine et le développement embryonnaire. Or, l'envers de la nature innovatrice de notre étude est que la littérature concernant les rôles exacts dans le

placenta de ces gènes n'en est qu'au début. De fait, les théories pouvant expliquer précisément la nature du lien entre les CF et les gènes qui y sont significativement associés dans notre étude, soit *HTR2B* et *SLC6A4*, sont largement limitées par l'étendue des connaissances actuelles.

D'abord, *HTR2B* est le gène codant le récepteur sérotonine de type 2B. L'**article 3** met en lumière un plus haut taux d'acide ribonucléique messager de ce gène chez les enfants qui développeront, par la suite, des CF. Bien que l'expression de *HTR2B* au niveau du placenta ait été identifiée, son rôle dans cet organe demeure largement méconnu chez l'homme. Néanmoins, quelques modèles animaux suggèrent son association avec la vasoconstriction placentaire, ce qui pourrait induire des atteintes neurodéveloppementales (Goyal, Yellon, Longo, & Mata-Greenwood, 2010). Ainsi, des différences d'activation de *HTR2B* dans le placenta pourraient être associées aux CF en raison de changements sur le plan du développement fœtal, notamment via la constriction fœtale. Par ailleurs, le récepteur de sérotonine de type 2B embryonnaire est impliqué dans la neurogenèse, la spécification et la survie cellulaire, et la morphogénèse en général (p. ex : cœur, poumons, cordon ombilical; Gaspar et al., 2003). Dans ce contexte, il est possible que l'activation de son homologue dans le placenta ait un rôle similaire, puisque le placenta et l'embryon proviennent d'environnements génétiquement identiques (McKay, 2011). Néanmoins, ces hypothèses doivent être établies avec prudence tant que son rôle exact dans le placenta n'a pas été élucidé. En somme, en-dehors d'une association avec le développement placentaire et fœtal, les hypothèses sur le lien entre *HTR2B* placentaire et les CF sont peu nombreuses et limitées par l'étendue des connaissances actuelles.

Le second gène étant significativement révélé dans notre étude est *SLC6A4*, qui code le transporteur de sérotonine. Les résultats de l'**article 3** suggèrent qu'une hausse du taux d'acide ribonucléique messager de *SLC6A4* est associée à un plus jeune âge lors de la première CF. Or, l'expression de ce gène dans le placenta est liée, chez l'humain, au transport de sérotonine vers le placenta et à la circulation sanguine transplacentaire (Viau et al., 2009). Ainsi, des changements d'expression de *SLC6A4* pourraient influencer les taux de sérotonine et, conséquemment, avoir un effet sur le neurodéveloppement, tel qu'il a été précédemment décrit. Par ailleurs, des précautions sont toujours de mise pour étendre le rôle de *SLC6A4* d'autres organes au placenta. Cela étant dit, la plus forte présence du transporteur de sérotonine est, en général, associée à une diminution des taux de sérotonine extrasynaptique, un phénomène

commun aux pathologies anxiodépressives et aux convulsions (Bagdy et al., 2007; Schloss & Williams, 1998). Conséquemment, si des changements d'expression de *SLC6A4* s'avéraient influencer, à long terme, les taux de sérotonine extracellulaire, en résulterait un environnement cortical plus propice aux convulsions et aux symptomatologies anxiodépressives. Néanmoins, comme dans le cas de *HTR2B*, on ne pourra préciser ces hypothèses seulement en approfondissant nos connaissances en regard du rôle de *SLC6A4* dans le placenta.

En somme, bien que certaines explications nous permettent de spécifier la signification des résultats issus de l'**article 3**, celles-ci doivent être évaluées avec prudence compte tenu des limites empiriques en ce qui concerne les gènes dans le placenta. Par ailleurs, d'autres marqueurs génétiques ont été associés à l'âge lors de la première CF dans notre étude, soit de façon positive ou négative. Un plus haut taux d'acide ribonucléique messenger de deux autres gènes du système sérotoninergique, soit ceux codant le récepteur de sérotonine de type 2A et le tryptophane hydroxylase 2, est associé à un plus vieil âge lors de la première CF. Le tryptophane hydroxylase 2 placentaire, chez l'humain, pourrait être impliqué dans la synthèse de la sérotonine (Laurent et al., 2017). En ce qui concerne le gène codant le récepteur de sérotonine 2A, son activation serait associée au bien-être durant la grossesse (Oufkir & Vaillancourt, 2011; Sonier et al., 2005) et on note une baisse de son activation lors de grossesses compliquées, par exemple de diabète gestationnel (Viau et al., 2009). Ainsi, ces gènes sont associés au bien-être fœtal, de même qu'à son développement par le biais de la production sérotoninergique. Il est possible que leur plus forte expression soit associée à un effet neurodéveloppemental protecteur en ce qui concerne les CF. Le seul gène du système sérotoninergique placentaire que nous n'avons pas été en mesure d'associer aux CF est celui codant la monoamine oxydase de type A, qui dégrade habituellement la sérotonine. Dans le placenta, il a été suggéré que la monoamine oxydase de type A soit notamment responsable de dégrader la sérotonine maternelle et pourrait être impliqué dans le développement embryonnaire (Bonnin et al., 2011; Chen, Klein, & Robinson, 1976). Il est difficile de spécifier pourquoi aucune relation n'a été mise en lumière entre ce gène et les CF. Or, cette absence de résultats illustre bien la mise en garde lors de l'attribution des rôles des gènes d'autres organes à ceux du placenta. En effet, des modèles animaux d'inactivation de ce gène suggèrent qu'il soit associé à une plus grande sensibilité aux convulsions, malgré un ralentissement de l'épileptogénèse (Teskey, Radford, Seif, & Dyck, 2004). Considérant la

nature exploratoire des résultats obtenus lors de l'étude de l'**article 3**, le lien entre diverses composantes du système sérotoninergique placentaire et les convulsions se doit d'être approfondi afin de mieux statuer sur les gènes qui sont, ou ne sont pas impliqués, de même que sur les mécanismes dans ce contexte.

Notons que la majorité des articles théoriques sur le lien entre le stress prénatal et les convulsions supposaient que ce lien soit médié par des anomalies précoces de l'axe de réactivité au stress HPS, l'idée d'une relation avec la sérotonine n'ayant été émise que très récemment (Bozzi et al., 2020; Huang, 2014). De fait, la matrice d'intercorrélation de l'**article 3** montre une relation négative et positive entre l'âge lors de la première CF et l'expression gènes placentaires *NR3C1- α* et *NR3C1- β* , respectivement. Ceux-ci codent pour les récepteurs de glucocorticoïdes et sont considérés comme étant promoteur (α) ou inhibiteur (β) du système de glucocorticoïdes, expliquant leurs relations opposées. Des changements sur le plan de leur expression pourraient induire des différences de sensibilité placentaire aux glucocorticoïdes et d'exposition fœtale aux glucocorticoïdes (Seckl & Holmes, 2007). En ce sens, les hypothèses issues d'études animales suggèrent que le lien entre les convulsions et le stress prénatal réside, notamment, dans une plus grande exposition fœtale aux glucocorticoïdes (Huang, 2014). Néanmoins, rappelons que ces relations dans l'**article 3** ont une moins grande taille d'effet que celles avec le système sérotoninergique et ne sont pas dévoilées comme étant des prédicteurs significatifs dans le modèle de régression. Alors qu'il est probable que ces résultats soient conséquents de limites méthodologiques, notamment de taille d'échantillon, il est aussi possible que le système sérotoninergique placentaire ait un plus grand rôle dans la relation entre le stress prénatal et les convulsions que le système de glucocorticoïdes. Or, cette hypothèse n'invalide pas l'existence d'une relation entre le système de glucocorticoïdes en début de vie, dont la genèse de l'axe HPS, et les convulsions. En effet, la sérotonine est impliquée dans le développement de l'axe HPS fœtal (Kapoor, Dunn, Kostaki, Andrews, & Matthews, 2006). De plus, des modèles animaux suggèrent un rôle de la sérotonine dans la régulation de l'expression de *NR3C1* (Erdeljan, Andrews, MacDonald, & Matthews, 2005; Meaney et al., 2000). Ainsi, l'association entre le stress prénatal et les convulsions pourrait être notamment associée à des changements de l'axe HPS et du système de glucocorticoïdes, lesquels pourraient être en partie conséquents de différences sérotoninergiques.

En dehors des particularités génétiques associées à l'**article 3** et précédemment décrites, n'oublions pas que d'autres mécanismes biologiques pourraient être impliqués dans la relation entre le stress prénatal et les CF. L'exposition au stress prénatal a été associée à un impact négatif sur les capacités immunitaires de l'enfant à long terme (Beijers et al., 2014; Entringer, 2013). Il est donc possible que le stress prénatal soit associé à une baisse du seuil convulsif et/ou à une hausse de l'incidence des CF en raison d'une augmentation du risque d'épisode fébrile chez l'enfant. Rappelons que l'exposition à des contextes pouvant favoriser l'apparition d'épisodes fébriles est un facteur de risque au premier épisode de CF (Berg et al., 1995; Shinnar & Glauser, 2002).

De façon générale, nos résultats sont pertinents au domaine de la relation stress-convulsions et contribuent aussi au domaine spécifique des CF. Ils suggèrent notamment que l'exposition au stress en période prénatale gagnerait à être un facteur considéré lors de l'évaluation des risques de CF.

2.2.2 Le stress postnatal est associé au seuil convulsif

L'existence d'un lien entre le stress postnatal et les convulsions a aussi été supposée dans les dernières années, notamment en raison d'une plus forte incidence d'évènements de vie négatifs chez les enfants développant un syndrome épileptique (van Campen et al., 2012). Les résultats du **deuxième article** suggèrent l'existence d'une relation entre la période postnatale et les CF. Plus précisément, une hausse des symptômes dépressifs maternels durant les premiers mois postpartum a un effet prédictif sur l'âge lors de la première CF. Plusieurs modèles animaux suggèrent que le stress en période postnatale peut diminuer le seuil convulsif (Desgent et al., 2012; Koe et al., 2014; Kumar et al., 2011; Salzberg et al., 2007), études avec lesquelles ces résultats semblent en accord.

Le questionnaire utilisé évalue spécifiquement les symptômes de dépression auto-rapportés par la mère. Chez l'humain, ces symptômes durant les premiers mois postpartum sont associés à une diminution des capacités parentales et des comportements de soins envers l'enfant (Apter-Levi et al., 2016; Field, 2010; Paulson et al., 2006). Ces facteurs pourraient par la suite affecter le développement de l'autorégulation du stress chez l'enfant, ce qui serait associé à une hyperactivation des axes de stress à long terme (Daskalakis et al., 2013). Dans cette ligne de

pensée, il s'en suivrait des altérations des structures neuronales associées au stress et aux CF, et donc une hausse de l'excitabilité corticale (McGowan et al., 2009; Nemeroff, 2004; Rao et al., 2010). Par ailleurs, une diminution des soins parentaux en période postnatale pourrait affecter la santé de l'enfant, ayant notamment été associée à une moins bonne adhérence au calendrier de vaccins et aux visites de routine chez le médecin (Field, 2010). Ainsi, comme dans le contexte du stress prénatal, il se peut que le stress postnatal soit associé au seuil convulsif d'enfants déjà prédisposés aux CF par le biais d'une augmentation du risque d'épisodes fébriles.

2.2.3 Différences d'axe HPS chez les enfants avec antécédents de convulsions

Une des hypothèses dominantes sur la relation entre le stress et les convulsions est que celle-ci soit modérée par les hormones de l'axe HPS (Sawyer & Escayg, 2010). Divers changements, parfois contradictoires, dans la réactivité de l'axe HPS ont été trouvés chez les enfants (van Campen, Jansen, et al., 2015) et les adultes avec un syndrome épileptique (Allendorfer et al., 2014; Goodman et al., 2019). Les résultats du **quatrième article** suggèrent que de tels changements pourraient aussi être identifiés chez les enfants avec CF simples, mais pas chez ceux avec CF complexes. Face à un paradigme de stress expérimental léger, les enfants avec CF simples de notre échantillon présentent plus fréquemment une hausse de cortisol comparé aux enfants contrôles appariés et aux enfants avec CF complexes. Dans ce contexte, nous interprétons que ces résultats pourraient suggérer une hausse de leur sensibilité au stress.

Selon cette étude, il est possible de trouver des particularités sur le plan de l'axe de réactivité au stress HPS chez les enfants avec des CF, qui sont observables hors de la phase post-ictale. Puisque ces particularités n'ont pas été observées chez tous les groupes de CF, nous soulevons l'hypothèse qu'elles soient prémorbides, plutôt que conséquentes aux CF. Or, ces résultats ne s'alignent pas parfaitement à quelques études animales qui suggèrent un impact des convulsions sur la réactivité au stress (Mazarati et al., 2009). Toutefois, ils sont cohérents avec des modèles animaux suggérant qu'une plus forte réactivité au stress puisse diminuer le seuil convulsif (Desgent et al., 2012; Koe et al., 2014; Salzberg et al., 2007). En somme, nous supposons que des particularités prémorbide de l'axe HPS puisse augmenter la vulnérabilité aux CF simples en raison de l'impact excitateur connu des hormones de stress sur les structures corticales impliquées dans les CF (MacKenzie & Maguire, 2015). Des changements épigénétiques associés à l'exposition précoce ou chronique au stress chez l'humain (Brydon et

al., 2005) ont aussi été associés à une plus forte incidence et vulnérabilité aux CF, appuyant la trajectoire temporelle proposée (Dubé et al., 2005; Kira et al., 2010).

Nos résultats suggèrent aussi que des altérations de l'axe HPS chez les enfants avec CF ne sont pas nécessairement associées à la sévérité des convulsions. Ce sont les enfants avec le type de CF le moins sévère qui ont présenté une réaction au stress différente dans notre échantillon. Ces résultats vont à l'encontre d'études chez les rongeurs suggérant que l'exposition au stress augmente la sévérité des syndromes convulsifs (Ehlers & Killam, 1979; Frye & Bayon, 1999; Lai et al., 2006; Saboory et al., 2011; Schridde & van Luijckelaar, 2004). Ils sont néanmoins cohérents avec une étude chez l'humain, lesquelles suggèrent que l'exposition précoce au stress est associée à un risque accru d'épileptogénèse, mais que les personnes avec une épilepsie provoquée par le stress auraient un meilleur pronostic (Bosnjak et al., 2002). Ainsi, notre étude et d'autres chez l'humain semblent brosser un portrait selon lequel le stress soit davantage associé au seuil convulsif qu'à la sévérité des convulsions, contrairement à ce qui est observé chez les animaux. Nos résultats vont aussi à l'encontre d'une étude ayant trouvé un plus haut risque de CF complexes en lien avec le stress maternel prénatal (Gholipour et al., 2017). Notons cependant que la complexité des CF dans leur étude n'était pas associée à une hausse des glucocorticoïdes sanguins. Ainsi, le stress maternel prénatal pourrait être associé à un plus haut risque de CF complexes, toutefois pas par le biais de changements sur le plan des glucocorticoïdes.

Bien que nos résultats identifient des particularités de l'axe HPS similaires à celles trouvées chez des adultes avec une épilepsie du lobe temporal (Allendorfer et al., 2014; Goodman et al., 2019), ils sont contraires à une étude qui montrait plutôt un affaissement des glucocorticoïdes en réactivité au stress chez les enfants avec épilepsie (van Campen, Jansen, et al., 2015). Néanmoins, de façon unanime, les études suggèrent que l'on peut trouver des particularités de l'axe HPS chez les personnes avec des syndromes convulsifs, celles-ci pouvant dépendre du type de syndrome convulsif, ainsi que de caractéristiques inhérentes à l'individu. Autant une hausse qu'une baisse des taux de glucocorticoïdes en réponse au stress sont associées à l'exposition précoce au stress et à un effet néfaste sur le développement (Gunnar & Donzella, 2002; Lupien et al., 2009). Qui plus est, alors que les études chez les animaux démontrent généralement que les convulsions sont associées à une hausse des glucocorticoïdes (pour une

revue, Sawyer et Escayg, 2010), les études chez les humains, comme la nôtre, sont nécessaires pour développer un modèle prenant compte de la complexité des construits entourant le stress, en relation avec les CF.

Finalement, nos études suggèrent qu'une relation entre les convulsions et l'intégrité de l'axe HPS existe dès un très jeune âge, en contexte de convulsions bénignes qui n'influencent pas la qualité de vie ou la santé affective (Shinnar et al., 2017). L'épilepsie est fréquemment accompagnée de comorbidités anxiodépressives (Josephson & Jetté, 2017) et influence la qualité de vie (Jacoby et al., 2009). Ainsi, des particularités de l'axe HPS dans le contexte d'un syndrome convulsif qui ne présente pas de tels facteurs confondants soutiennent que le lien stress-convulsions n'est pas strictement attribuable aux impacts potentiels que la maladie peut avoir sur la qualité de vie et le bien-être.

2.2.4 Hérité et influence du milieu

L'hypothèse d'une prédisposition et/ou d'une pathophysiologie commune aux syndromes convulsifs et aux troubles anxiodépressifs a récemment gagné en popularité (Hesdorffer et al., 2012; Jones & O'Brien, 2013). En plus des diverses hypothèses précédemment discutées, il est possible d'interpréter les résultats des **articles 2, 3 et 4** en ce sens. En effet, les résultats de ces articles pourraient indiquer qu'il existe une prédisposition aux convulsions, laquelle pourrait aussi être associée à une prédisposition au stress. Une exposition précoce au stress aurait alors un effet ajouté, pouvant influencer de surcroît la vulnérabilité aux convulsions.

Les résultats de l'**article 3** suggèrent que le système sérotoninergique est associé à la fois à l'incidence et à la vulnérabilité aux CF. Toutefois, les gènes associés à l'âge lors de la première CF, utilisée pour mesurer la vulnérabilité, ne montrent aucune différence signalant un lien avec une hausse de l'incidence des CF. Similairement, le gène montrant des différences lorsque l'incidence est étudiée (*HTR2B*) n'est pas du tout associé à l'âge lors de la première CF. En ce sens, nous soulevons l'hypothèse que des changements d'expression de *HTR2B* soient compris parmi les divers facteurs pouvant prédisposer un enfant aux CF. Dans ce contexte, des changements sur le plan de l'expression d'autres gènes comme *SLC6A4*, qui pourraient alors être induits par divers mécanismes dont l'exposition au stress prénatal, exacerberait la vulnérabilité aux CF chez les enfants qui y sont prédisposés. Notons d'ailleurs qu'un lien

spécifiquement entre le *SLC6A4* placentaire et le stress prénatal chez l'humain n'a pas été dévoilé, néanmoins des études suggèrent que ce gène puisse être affecté par le stress maternel précoce. En effet, les symptômes maternels de dépression durant le deuxième trimestre chez l'humain sont associés à une baisse de la méthylation du promoteur néonatal et maternel de *SLC6A4*, suggérant une hausse du niveau d'acide ribonucléique messager (Devlin et al., 2010). En somme, nous suggérons une dissociation sur le plan du lien entre les changements génétiques associés soit à la prédisposition aux convulsions ou à leur vulnérabilité accrue.

Similairement, les résultats de l'**article 2** suggèrent aussi l'existence d'une dissociation entre les facteurs associés à la prédisposition et à la vulnérabilité aux CF. En effet, ces résultats suggèrent que les symptômes maternels associés aux systèmes de stress durant les périodes pré et postnatales soient associés à l'âge lors de la première CF, mais pas à leur incidence. Nous soulevons alors l'hypothèse ces symptômes soient associés à une réduction du seuil convulsif seulement lorsqu'un enfant présente déjà certaines conditions, indépendantes de l'exposition au stress, le prédisposant aux CF (p. ex : prédisposition génétique, insulte neurologique).

En ce qui concerne l'**article 4**, nous avons mentionné que la distinction sur le plan de la sensibilité au stress entre les enfants avec CF simples et complexes pourrait être associée à des différences prémorbides, voire innées. Une plus forte sensibilité au stress chez les enfants avec CF simples pourrait, dans le sens de cette hypothèse, être signe d'une prédisposition associée à une diminution du seuil d'excitabilité corticale. Or, des changements génétiques liés à une plus forte réactivité physiologique innée pourraient aussi expliquer la cooccurrence d'une sensibilité au stress et d'une vulnérabilité aux convulsions induites par la fièvre chez ces enfants. Cette hypothèse est cohérente avec la théorie de la sensibilité biologique au contexte (« *biological sensitivity to context* ») (Boyce & Ellis, 2005; Ellis, Essex, & Boyce, 2005), qui décrit un phénotype d'individus « hautement réactifs », plus sensibles et plastiques à l'environnement. Ce phénotype a été associé à des caractéristiques comportementales comme un tempérament difficile à la petite enfance (Raver, Blair, & Willoughby, 2013). Sur le plan physiologique, il est associé à une plus forte réactivité de l'axe HPS (Obradović, Bush, & Boyce, 2011), tel qu'il a été observé dans notre échantillon d'enfants avec CF simples. Par ailleurs, il est aussi lié à des particularités d'expression génétique sur le plan du système sérotoninergique (Davis et al., 2017) et du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (Hayden et al., 2010). De telles atypies

sont aussi associées à une augmentation de l'incidence des syndromes convulsifs (Heinrich et al., 2011; Jobe, 2004; Jobe & Browning, 2005). Ainsi, sur la base de nos résultats, nous supposons que les CF simples pourraient être un autre marqueur du phénotype à haute réactivité, expliquant à la fois la plus forte sensibilité au stress expérimental et un plus faible seuil d'excitabilité corticale.

En somme, les résultats de nos études peuvent être interprétés dans le sens d'une hypothèse qui combine à la fois les facteurs héréditaires, c'est-à-dire une prédisposition innée aux CF pouvant agir sur leur incidence, et l'influence du milieu, qui serait associée à une baisse du seuil convulsif chez les enfants déjà prédisposés. L'association avec le stress serait alors à deux niveaux. D'abord, la prédisposition pourrait être commune aux CF et au stress et aux symptomatologies anxiodépressives. Par exemple, des atypies génétiques du système sérotoninergique augmentent la vulnérabilité aux troubles anxiodépressifs et la réactivité physiologique, pouvant entraîner une sensibilité aux convulsions (Davis et al., 2017). D'un autre côté, l'exposition précoce au stress pourrait représenter un des facteurs environnementaux associés à une baisse du seuil convulsif. Dans l'ensemble, cette hypothèse est appuyée par des modèles animaux, qui démontrent que le seuil convulsif et le pronostic des convulsions peuvent être influencés par le stress, la prédisposition aux convulsions étant quant à elle héréditaire (Desgent et al., 2012; Gilby et al., 2009; Korgan et al., 2014). Évidemment, les paradigmes expérimentaux de cette thèse ne permettent pas de confirmer cette hypothèse, qui demeure pertinente à explorer. Par ailleurs, bien que grandement simplifiés ici, il est probable que la dissociation entre l'influence de l'hérédité et du milieu soit moins nette, notamment dans le contexte où des changements génétiques ou épigénétiques peuvent être induits par de multiples facteurs et survenir à tout moment, incluant avant et après l'épisode convulsif. À cet égard, notons que le phénotype de haute réactivité, que nous avons décrit comme un facteur « prédisposant », pourrait notamment être influencé par l'exposition au stress prénatal (Hartman, Freeman, Bales, & Belsky, 2018).

En conclusion, nos études mettent en lumière des hypothèses pouvant éventuellement combler certains fossés en ce qui a trait à la relation stress-convulsions. Bien que nous n'ayons étudié que les CF, les explications soulevées dans le cadre de cette thèse pourraient certainement s'étendre à d'autres syndromes convulsifs. Notamment, nos résultats mettent en lumière une

relation stress-convulsions dès la période prénatale et observable dans le contexte d'un syndrome convulsif bénin et associé à peu de facteurs confondants. Qui plus est, nos résultats suggèrent que, chez l'humain, l'activité de l'axe HPS ne soit pas nécessairement associée à la sévérité des syndromes convulsifs. À cet égard, nous soulevons l'hypothèse d'une interaction entre l'hérédité et l'influence du milieu dans la relation stress-convulsions. Néanmoins, les explications et théories que nous avons proposées sont limitées tant par des aspects méthodologiques et l'étendue des connaissances dans le domaine, et mènent aussi à d'autres questionnements qui devront être explorés dans le futur.

2.3 Pas de relation entre le stress et la sévérité ou le pronostic des convulsions

Des hypothèses issues d'études animales suggèrent que le stress puisse contribuer à empirer le pronostic neurologique et cognitif des convulsions par divers mécanismes (Calabrese et al., 1993; Desgent et al., 2012; Moseley et al., 2013). Les résultats des études incluses dans cette thèse ne vont pas dans le sens de cette hypothèse. D'abord, les résultats de **l'article 4** suggèrent qu'une hausse de la réactivité au stress n'est pas associée à la complexité des CF, qui est le facteur le plus prédictif de leur pronostic (Berg & Shinnar, 1996). De plus, les résultats de **l'article 4** et de **l'addenda** ne mettent pas en lumière un effet additif ou interactif du stress ni sur le quotient développemental, ni sur le schéma d'activité électrophysiologique. Alors que nous supposions qu'une plus forte réactivité au stress pourrait être associée au pronostic cognitif et neurologique des CF soit en induisant des particularités, ou en exacerbant la sévérité des convulsions, aucune de ces deux explications n'a pu être confirmée par l'entremise de nos devis expérimentaux.

Ainsi, nous ne révélons pas d'association entre le stress et le pronostic des CF. Notons que quelques études chez les humains suggèrent que le stress pourrait être associé à l'épileptogenèse et la fréquence des convulsions, sans nécessairement avoir d'effet sur leur sévérité (Bosnjak et al., 2002; Christensen et al., 2007; Frucht et al., 2000; Haut et al., 2007; Moshe et al., 2008). Au contraire, certaines études proposent même que les syndromes convulsifs provoqués en contexte de stress soient moins sévères que ceux déclenchés en périodes non stressantes (Bosnjak et al., 2002). Néanmoins, quelques études chez l'humain font état d'un lien entre les marqueurs de stress et ceux du pronostic cognitif ou de sévérité des convulsions (Chang et al., 2012; van Campen et al., 2016). Dans ce contexte, notre étude

s'ajoute à une série de résultats contradictoires en ce qui a trait à la relation entre le stress et le pronostic des convulsions. Considérant le stress comme étant une cible d'intervention précoce pouvant facilement être non-invasive, cette relation gagne à être explorée davantage dans le futur.

3. Contributions originales de la thèse

3.1 Particularités électroencéphalographiques à la suite des CF complexes

Avant la publication du **cinquième article**, aucune étude chez les humains n'avait fait état de particularités sur le plan de l'hyperexcitabilité corticale et de la suppression neuronale chez les enfants avec CF, deux atypies qui pourraient indépendamment être associées à des fragilités cognitives au long terme. Par ailleurs, nos résultats sont les premiers à suggérer que le pronostic d'enfants avec CF complexes pourrait être conséquent de mécanismes distincts selon le type de CF complexe.

3.2 Appuie à la « programmation précoce » des convulsions chez l'humain

La contribution majeure de cette thèse est l'association entre la programmation précoce par le stress et les syndromes convulsifs chez l'humain. Avant la publication du **deuxième article**, les seules études ayant suggéré un lien entre le stress précoce et les convulsions l'ont fait par le biais de devis rétrospectif et dans le contexte de syndromes convulsifs sévères (Shang et al., 2010; van Campen et al., 2012). Or, ces devis expérimentaux sont sensibles aux biais de rappel et à l'exagération à postériori des symptômes du stress par des familles qui ont par la suite été confrontées à des convulsions sévères chez leurs enfants. L'utilisation d'un devis longitudinal nous a permis d'obtenir des mesures moins biaisées de stress précoce et de les associer aux CF, appuyant ainsi une chronologie fréquemment suspectée (Huang, 2014; van Campen et al., 2014). Parallèlement à la publication du **deuxième article**, un autre laboratoire a similairement mis en lumière un lien entre le stress maternel prénatal et les CF, caractérisé par un plus fort ratio de CF complexes (Gholipour et al., 2017). Le **deuxième article** demeure le premier à faire le lien entre le stress postnatal et les CF, ainsi qu'entre le stress précoce et l'âge lors de la première CF. De plus, cet article est le seul à ce jour à suggérer que la relation soit sensible au moment d'exposition au stress durant la grossesse. Notre article et celui de

Gholipour et al. (2017) restent, à ce jour, les seuls ayant fait le lien entre le stress maternel précoce et les convulsions chez l'humain par le biais d'un suivi longitudinal.

En ce qui concerne la programmation précoce, l'étude de biomarqueurs du stress prénatal chez l'humain liés à l'incidence et au seuil convulsif des CF est aussi une importante contribution de cette thèse. Les résultats de **l'article 3** viennent appuyer l'hypothèse, auparavant seulement confirmée par les études animales, selon laquelle la programmation précoce des convulsions par le stress réside au niveau de processus biologiques (Huang, 2014; van Campen et al., 2014). L'axe HPS demeure à ce jour la cible principale d'intérêt dans les études sur le lien entre le stress, incluant le stress prénatal, et les convulsions (Huang, 2014). Néanmoins les résultats du **troisième article** suggèrent qu'une plus grande importance devrait être accordé au système sérotoninergique, cette hypothèse n'ayant que très récemment été exprimée dans le domaine (Bozzi et al., 2020).

3.3 Particularités sur le plan de la sensibilité au stress chez les enfants avec CF

Le **quatrième article** est le premier à suggérer l'existence de particularités, à long terme sur le plan de l'activité de l'axe HPS chez les enfants avec CF. D'autres études n'ont pas été en mesure de montrer des particularités sur le plan des glucocorticoïdes sanguins de base chez les enfants avec CF (Gholipour et al., 2017). Or, nos résultats montrent une plus forte propension aux réactions de l'axe HPS face à un stressleur expérimental chez les enfants avec CF simples, laquelle nous attribuons à une sensibilité accrue aux évènements stressants plutôt qu'un changement sur le plan des taux basaux d'hormones de stress. Par ailleurs, cette étude appuie l'existence de changements de l'activité de l'axe HPS chez les personnes avec des syndromes convulsifs (Allendorfer et al., 2014; Goodman et al., 2019; van Campen, Jansen, et al., 2015), cependant dans le contexte de convulsions qui n'affectent autrement pas la qualité de vie ou la santé psychoaffective (Shinnar et al., 2017). Ainsi, ces résultats suggèrent que des particularités sur le plan de la réactivité au stress dans le contexte de syndromes convulsifs ne sont pas nécessairement conséquentes d'un impact de ces syndromes sur le stress.

4. Considérations méthodologiques

4.1 Stress biologique et auto-rapporté : mesures complémentaires

Des études suggèrent que l'évaluation du stress par le biais de questionnaires ou inventaires d'évènements de vie mène à des résultats distincts de l'évaluation du stress par le biais de mesures biologiques, les deux méthodes étant néanmoins pertinentes (Harville, Savitz, Dole, Herring, & Thorp, 2009). Bien que les effets des symptômes maternels ne soient plus significatifs dans l'article 3, ces résultats ne semblent entièrement s'expliquer par un recouvrement entre les données auto-rapportées et biologiques, la matrice d'intercorrélation montrant très peu de relation entre ces variables. De fait, il est possible que ces résultats ne soient plus significatifs notamment en raison de limites méthodologiques, sur le plan de la taille d'échantillon. Dans ce contexte, une dissociation les données psychologiques et biologiques appuient l'utilisation concomitante de mesures biologiques et de questionnaires, souvent proposée en recherche. En effet, la combinaison de ces mesures pourrait mener à différents résultats qui offrent tous deux des explications complémentaires et adéquates.

Les mesures de stress auto-rapportées évaluent des phénotypes comportementaux qui sont probablement associés à une combinaison de plusieurs facteurs biologiques (Mustonen et al., 2018). Qui plus est, une réaction biologique de stress peut être vécue et gérée de façons hétérogènes qui diffèrent selon l'individu. Les mesures auto-rapportées de stress offrent un aperçu de la façon dont les individus interprètent des événements stressants et s'y adaptent, ce qui influencera, à long terme, les aspects neuroendocriniens et comportementaux du stress (Koolhaas et al., 1999). D'un autre côté, les mesures biologiques sont objectives et associées à des phénomènes physiologiques généralement connus. Ainsi, nous appuyons l'utilisation des mesures de stress biologiques et auto-rapportées utilisées de façon complémentaire afin d'évaluer différents construits associés au stress.

4.2 Étude du système sérotoninergique placentaire, du stress prénatal et des convulsions

La théorie selon laquelle le système sérotoninergique placentaire est impliqué dans la programmation précoce par le stress est récente et peu étudiée (St-Pierre et al., 2016). Or, de nombreuses études, surtout animales, montrent des particularités du système sérotoninergique

placentaire en contexte de stress prénatal (Huang et al., 2012; Ishiwata et al., 2005; Miyagawa, Tsuji, Fujimori, Saito, & Takeda, 2011; Mueller & Bale, 2008). Notons que des données chez l'humain provenant de l'équipe avec laquelle nous avons collaboré pour l'**article 3** vont aussi en ce sens, ces résultats n'étant néanmoins pas encore publiés à ce jour (présentation affichée de St-Pierre, Plante, Elgbeili, King et Vaillancourt, 2015). En somme, puisque des atypies du système sérotoninergique placentaire pourraient avoir une influence sur le développement fœtal, il semble pertinent d'ajouter l'étude du système sérotoninergique dans les devis expérimentaux évaluant le stress précoce de façon général. En ce sens, l'**article 3** a ajouté le système sérotoninergique placentaire parmi les divers systèmes associés au stress prénatal à l'étude, malgré les limites empiriques qui le concernent. Cet aspect novateur de notre étude a porté fruit, menant à des résultats qui pourraient être pertinents tant pour le domaine du stress précoce que pour celui des convulsions. Ainsi, l'**article 3** soutient l'étude plus approfondie de ce système et la pertinence d'en faire le lien, notamment avec les convulsions. À cet égard, notons qu'un lien entre le système sérotoninergique en début de vie et les convulsions a gagné en appui théorique après l'écriture de cet article (Bozzi et al., 2020).

4.3 Utilisation de la neuroimagerie pour étudier le pronostic des CF

L'étude du pronostic cognitif des CF dans les mois, voire les années après l'incident est souvent limitée par le manque d'instruments standardisés évaluant les fonctions cognitives de haut niveau chez les très jeunes enfants (c.-à-d. fonctions exécutives et attention, mémoire, apprentissage; Anderson et Reidy, 2012). Par ailleurs, ces fonctions sont en cours de maturation durant la période de forte incidence des CF, rendant leur évaluation complexe. Ainsi, quelques études ont suggéré l'évaluation des fragilités cognitives chez les enfants avec CF par le biais de l'évaluation en neuroimagerie de mécanismes fonctionnels sous-jacents au développement de ces fonctions cognitives (Kipp et al., 2010; Kipp et al., 2012; Lippé et al., 2009). Le **cinquième article** appuie l'intérêt pour ce type de devis expérimental. Nous supposons à travers cet article que les particularités électrophysiologiques observées à court terme chez les enfants avec CF pourraient sous-tendre des fragilités cognitives comme celles observées à long terme chez cette population, de même que d'autres conséquences. Par ailleurs, l'utilisation d'un tel devis nous permet d'observer des différences fonctionnelles pouvant varier selon le type de CF, celles-ci pouvant en fin de compte mener à une symptomatologie cognitive similaire.

5. Considérations cliniques

L'objectif général de cette thèse nous a permis d'approfondir les connaissances existantes en lien avec la relation stress-convulsions dès la petite enfance. Bien que la présente thèse n'ait pas une visée clinique claire, ces résultats pourraient ultimement contribuer à spécifier des interventions visant le stress pour bénéficier aux personnes avec des syndromes convulsifs. De telles interventions sont particulièrement pertinentes considérant l'impact des comorbidités anxiodépressives sur la qualité de vie, qui dépasserait parfois celui de la maladie convulsive (Bilgiç et al., 2018; Boylan et al., 2004).

Les résultats de nos études suggèrent l'existence d'une relation entre le stress et les convulsions. Nous supposons que l'exposition précoce au stress et une plus forte sensibilité au stress soient associées à une diminution du seuil convulsif. Dans ce contexte, nous pouvons soulever l'hypothèse que des interventions ciblant le stress précoce aient un impact positif sur les syndromes convulsifs. Les bienfaits d'interventions ciblant le stress prénatal et postnatal sur les convulsions ont été démontrés par le biais de modèles animaux. Par exemple, chez des rats prédisposés à l'épilepsie, de bons soins maternels postnataux retarderaient l'apparition du premier épisode convulsif (Leussis & Heinrichs, 2009). Ces soins améliorent aussi significativement le pronostic post-ictal (Fares et al., 2013). Finalement, l'injection d'antagoniste des hormones de stress inhibe ou retarde l'apparition de convulsions induites en laboratoires et réduit leur sévérité chez des rongeurs ayant subi du stress précoce (Baram & Schultz, 1991; Koe et al., 2014; Lai, Yang, & Huang, 2008). Néanmoins, comme nous l'avons précédemment mentionné, les modèles animaux étudiant le stress et les convulsions utilisent des méthodes qui peuvent parfois difficilement être généralisées aux phénomènes naturels touchant les humains. Ainsi, bien que les modèles animaux suggèrent un effet causal et bénéfique d'intervention ciblant le stress précoce sur les convulsions, des études sont nécessaires afin d'appuyer l'utilisation de ces interventions chez l'humain.

Or, l'impact positif d'interventions ciblant le stress précoce sur les convulsions n'a jamais été étudié chez l'humain. Néanmoins, les interventions psychologiques semblent être associées à une diminution de la fréquence des convulsions chez des personnes avec un syndrome épileptique, appuyant notre hypothèse d'un effet sur le seuil convulsif. Par exemple, l'enseignement de techniques de relaxation visant à augmenter l'impression de contrôle envers

les convulsions et à réduire le stress aigu est lié à une réduction de la fréquence des convulsions, même en contexte d'épilepsie pharmacorésistante (Haut et al., 2018; Schmid-Schönbein, 1998). Similairement, apprendre à identifier et éviter les situations qui provoquent des symptômes anxiodépressifs chez des adultes avec épilepsie est aussi associé à une baisse de la fréquence des convulsions (Spector et al., 2000). Toutefois, une métaanalyse suggère un effet limité des thérapies cognitives comportementales sur le pronostic convulsif des personnes avec épilepsie (Noble, Reilly, Temple, & Fisher, 2018). Finalement, la rétroaction biologique (« *biofeedback* ») et l'utilisation récréative de marijuana ont toutes deux été associées à une diminution de la fréquence des convulsions, et les chercheurs suggèrent que cet effet soit expliqué par une réduction des symptômes de stress (Kotwas et al., 2018; Massot-Tarrús & McLachlan, 2016). En somme, des données contradictoires chez l'homme soulèvent l'importance d'étudier davantage l'effet que pourrait avoir ce type d'intervention sur les convulsions, notamment en début de vie.

D'un autre côté, si l'on considère que les CF simples pourraient être associés à un phénotype à forte réactivité, des interventions précoces visant le stress chez ces enfants pourraient alors être bénéfiques. Cette théorie est notamment basée sur le fait que les individus avec ce phénotype seraient plus plastiques à leur environnement, que ce soit de façon positive ou négative (Hartman & Belsky, 2018). Selon les chercheurs, ces enfants profiteraient plus que leurs pairs d'un environnement adapté et enrichi, ainsi que d'interventions psychologiques et psychoéducatives ciblant les symptômes anxiodépressifs. Néanmoins, il s'agit d'une théorie novatrice et qui gagnerait à être étudiée davantage, tant par le biais d'études animales que chez l'humain, afin d'être pleinement exploitée.

Finalement, que cette théorie d'un phénotype soit vraie ou pas, elle n'enlève rien au fait que les enfants avec CF simples ayant participé à notre étude montraient des différences sur le plan de la réactivité de l'axe HPS. Ces différences pourraient alors être prémorbides, ou suivant les épisodes convulsifs. Nous avons suggéré que cette différence pourrait être associée à une hypersensibilité au stress. Or, si cette hypothèse s'avérait la bonne, cette hypersensibilité de l'axe HPS devrait être adressée puisqu'elle pourrait, à long terme, induire des conséquences neuronales, endocriniennes et comportementales (Lupien et al., 2009). Des interventions précoces visant à améliorer les processus d'autorégulation chez ces enfants pourraient alors

avoir un effet positif sur l'activité de l'axe HPS et prévenir, à long terme, le développement de symptômes anxiodépressifs (Slopen, McLaughlin, & Shonkoff, 2014).

6. Forces et limites

6.1 Premier devis expérimental (articles 2 et 3)

Une importante force du premier devis expérimental est l'accessibilité à une large cohorte ayant pris part à un suivi longitudinal. Une autre force de ce devis est l'utilisation concomitante de mesures du stress biologiques et auto-rapportées. L'étude de plusieurs systèmes placentaires associés au stress prénatal représente aussi une force de cette étude, de même qu'un aspect novateur.

Cependant, ce devis expérimental comporte aussi des limites inhérentes aux études de cohortes, soit le biais de sélection et de rappel qui induit un nombre élevé de données manquantes à certains temps de mesure. Ces biais sont associés à des facteurs de personnalité et environnementaux qui ne peuvent toujours être mesurés. De plus, des facteurs viennent limiter la généralisabilité des résultats de cette étude. Notamment, les participants de l'étude de cohorte 3D en soi (Fraser et al., 2016), incluant ceux de notre échantillon, présentent généralement un plus haut niveau socioéconomique et les parents sont plus vieux et plus souvent toujours en couple comparé à la population générale au Canada. Aussi, le recrutement a uniquement été fait en région métropolitaine.

Par ailleurs, malgré la largeur du bassin populationnel disponible, nos études sont limitées par une petite taille d'échantillon d'enfants avec un diagnostic définitif de CF. Cet échantillon était d'autant plus limité par la quantité de placentas analysables. En raison de la petite taille d'échantillon, il a été difficile d'ajouter des covariables et de potentiels facteurs confondants, tels le sexe, la santé pré/périnatale, ou le statut socioéconomique, à nos analyses statistiques. Par ailleurs, la durée du plus long épisode convulsif étant généralement courte et uniforme, il n'a pas été possible de faire des analyses sur la relation entre le stress et la durée des convulsions. Sur le plan statistique, la petite taille d'échantillon a pu augmenter le risque de faux négatifs, et sous-estimer ou surestimer les effets trouvés dans le cadre de nos analyses. Notons que les tailles d'effets ont aussi pu être influencées par des données qui ne sont pas

extrêmes, mais qui sortent néanmoins du lot. Enfin, l'utilisation des imputations multiples dans l'**article 3**, laquelle était nécessaire pour l'étude combinée des données biologiques et auto-rapportées, pourrait avoir masqué certains effets compte tenu des grandes corrections du seuil de signification nécessaires.

Enfin, l'envers de la nature innovatrice des données biologiques étudiées est le lot de défis qu'elle comporte. Tel que nous l'avons fréquemment mentionné, l'étude du système sérotoninergique placentaire est justifiée par des données empiriques, notamment tirées d'études animales ou de résultats non publiés chez l'humain. Or, le choix des gènes étudiés, tant sur le plan du système sérotoninergique que d'autres, a été limité par des lacunes méthodologiques et par l'étendue des connaissances disponibles au moment où les analyses ont été faites. Par exemple, des analyses du gène placentaire codant pour le tryptophane hydroxylase 1 ont été tentées, mais la qualité des résultats obtenus était insuffisante pour l'inclure dans les analyses finales. De plus, d'autres gènes associés au système sérotoninergique, comme celui codant le transporteur-3 de cation organique (Karahoda et al., 2020), ont seulement été identifiés dans le placenta chez l'humain après nos analyses. Par ailleurs, considérant l'aspect novateur des systèmes étudiés et la méconnaissance actuelle du rôle de chacun des gènes étudiés dans le placenta, les analyses ne peuvent être guidées par des hypothèses à priori claires et demeurent en général exploratoires. L'interprétation des résultats obtenus est aussi bornée par les limites empiriques précédemment décrites.

6.2 Deuxième devis expérimental (articles 4, 5 et addenda)

L'utilisation du cortisol salivaire dans ce devis expérimental est avantageuse, étant une méthode bien documentée et non invasive (Gunnar & White, 2001). L'utilisation d'un paradigme de suppression neuronale lors de l'étude des schémas électrophysiologiques, notamment afin d'inférer la maturation des capacités d'apprentissage, est aussi une force de cette étude, considérant qu'il s'agit d'une tâche facile à appliquer en électroencéphalographie et qu'elle ne requiert pas de réponses comportementales (Nordt et al., 2016). Sur le plan des groupes de comparaisons, l'utilisation d'un groupe contrôle ainsi que de deux groupes d'enfants avec CF nous a permis d'obtenir des résultats significatifs et pertinents sur le plan de la réactivité au stress. Dans l'étude en électrophysiologie, l'utilisation d'un groupe d'enfants avec CF simples à titre comparatif nous a permis de comparer les schémas électrophysiologiques

d'enfants avec CF complexe à celui d'enfants qui ont un pronostic généralement inchangé, mais présentent potentiellement une expérience de vie similaire. Finalement, la décomposition de groupe d'enfants avec CF complexes en plusieurs groupes dans l'étude en électroencéphalographie nous a permis d'observer des schémas distincts selon le type de convulsion. Ce facteur représente une force de notre étude notamment dans le contexte où les enfants avec CF complexes sont généralement étudiés indistinctement, ou en incluant seulement ceux avec CF complexes prolongées.

Néanmoins, ce devis expérimental est évidemment limité par une petite taille d'échantillon et par des groupes inégaux, surtout dans le contexte de l'étude des schémas électrophysiologiques. Notre petite taille d'échantillon nous a empêché d'étudier tous les sous-types de CF complexes de façon distincte. Dans le contexte de l'étude en électroencéphalographie, les régions d'intérêt, bandes de fréquences et contrastes ont été choisies a priori selon de précédentes études et des analyses préliminaires en raison de la petite taille d'échantillon. Un plus grand échantillon aurait mené à une analyse plus étendue et approfondie. Encore une fois, une petite taille d'échantillon a pu augmenter le risque de faux négatifs, surtout dans l'**article 5** et l'**addenda**, les résultats de l'**article 4** étant généralement solides. De plus, la petite taille d'échantillon a pu surestimer ou sous-estimer certains des effets identifiés. Des analyses de puissance sont décrites dans l'**addenda** afin de suggérer des tailles d'échantillons pouvant mener à des résultats pertinents en fonction des tailles d'effets obtenues.

Une limite importante à notre étude est le paradigme de stress utilisé. Notre paradigme de stress expérimental a été choisi pour des considérations éthiques et pratiques, notamment puisqu'une évaluation en électroencéphalographie était déjà planifiée dans le cadre de cette étude. De plus, des études suggèrent que les enfants d'âge scolaire présentent une hausse de cortisol en réponse à ce type de procédure médicale (Lupien et al., 2011). Néanmoins, notre paradigme n'a induit une hausse de cortisol que chez environ un participant sur deux. Ce facteur a tout de même mené à des résultats pertinents pour l'**article 4**, mais a pu affecter les résultats de l'**addenda**. L'efficacité de l'ensemble des paradigmes de stress pour les enfants de notre groupe d'âge (10-24 mois) est généralement faible, induisant une hausse de cortisol chez environ 20 % des enfants (Gunnar, Talge, & Herrera, 2009; Jansen, Beijers, Riksen-Walraven, & de Weerth, 2010). Puisque le stress chez les très jeunes enfants est régulé par des sources

extérieures (Tronick, 1989), la présence d'adultes bienveillants durant l'évènement stressant tendrait à inhiber la hausse de cortisol en réponse au stress (Gunnar et al., 2009). Dans ce contexte, une expression comportementale extériorisée de stress, voire de peur (c.-à-d. pleurs, cris) ne semble en général pas accompagnée d'une réaction biologique de stress chez les très jeunes enfants (Kagan, Reznick, & Snidman, 1987). Ainsi, trouver des paradigmes de stress éthiques pouvant induire une réaction biologique de stress chez les très jeunes enfants est un problème s'appliquant à l'ensemble des recherches développementales en stress. Certains chercheurs suggèrent d'évaluer d'autres facteurs indicatifs du stress, tels que l'axe de réactivité sympatho-médullo-surrénalien ou la réaction comportementale, ou d'établir des paradigmes de stress ciblant les adultes bienveillants (p. ex. ne pas mettre les parents à l'aise; Gunnar et al., 2009).

Une autre limite méthodologique de notre étude est en lien avec l'analyse en électroencéphalographie. La ligne de base des analyses par temps-fréquences est généralement composée de l'intervalle préstimulus (Makeig, 1993). En raison du très jeune âge des enfants dans notre échantillon, les intervalles pré et interstimulus ont été raccourcis afin de maintenir la tâche courte et attirante, tout en conservant un nombre suffisant de segments disponible pour les analyses. Dans ce contexte, une moyenne de l'activité sur chaque segment a été utilisée comme ligne de base. Cette méthode d'analyse n'affecte pas la robustesse de nos résultats. Cependant, en raison de cette méthode, nous ne pouvons interpréter nos résultats en les décrivant selon des schémas d'oscillations (p. ex. synchronisation, désynchronisation). Nous discutons donc de nos résultats en termes de hausse et de baisse d'activité par rapport à la ligne de base.

Finalement, les objectifs des **articles 4, 5** et de l'**addenda** ont été fixés à priori. Or, les résultats du **quatrième article** suggèrent une association entre la sensibilité au stress et les CF seulement chez les enfants avec CF simples. De plus, l'absence d'association entre la réaction de stress et le quotient développemental. En somme, l'**article 4** ne laissait pas présager l'obtention de résultats significatifs en ce qui concerne le profil électrophysiologique et le stress. Cette hypothèse a toutefois été évaluée dans le cadre de l'**addenda**, cependant les résultats issus de cette thèse devraient être utilisés afin de mieux concevoir de futurs devis expérimentaux pour évaluer l'interaction entre le stress, les CF et le pronostic.

7. Directions futures

7.1 Approfondissement des idées soulevées dans cette thèse

Bien que la relation entre le stress biologique et les convulsions soit suspectée depuis plus de 60 ans (O'Neill, 1958), l'idée selon laquelle cette relation commence en début de vie, voir durant la période prénatale chez l'humain est généralement nouvelle. Cette thèse s'ajoute à de récentes études évaluant le stress et les convulsions en début de vie chez l'humain (Gholipour et al., 2017), toutefois ce lien se doit d'être approfondi dans le futur. Dans ce contexte, des études pourraient renforcer les résultats issus de cette thèse et mener à des réponses aux questions et hypothèses que nous avons soulevées. En ce sens, une association neurodéveloppementale entre la sérotonine et les convulsions n'a que récemment fait l'objet de modèles théoriques et devrait être étudiée davantage, notamment en incluant les gènes placentaires que nous n'avons pu étudier nous-mêmes (Bozzi et al., 2020).

Sur le plan du stress prénatal et postnatal, des études sont nécessaires afin de comprendre comment est-ce que les particularités du système sérotoninergique peuvent être associées aux CF. Similairement, considérant les résultats obtenus en lien avec les symptômes maternels auto-rapportés, il serait pertinent d'éclairer quelle est la nature des mécanismes sous-jacents cette relation. De futures études sont aussi nécessaires afin de déterminer si la réactivité accrue au stress chez les enfants avec CF simples que nous avons pu voir dans notre étude est prémorbide, ou conséquent de l'épisode convulsif. Finalement, des études devraient évidemment continuer à explorer la relation entre le stress et le pronostic des convulsions chez les humains. En effet, même si nos propres résultats à ce sujet sont inconcluants, la pertinence de ce sujet est mise en évidence par de nombreuses études animales (Desgent et al., 2012; Huang et al., 2002; Lai et al., 2006; Lai et al., 2008; van Campen et al., 2018) et quelques études auprès d'enfants et d'adultes avec une épilepsie du lobe temporal (Chang et al., 2012; van Campen et al., 2016).

Par ailleurs, l'hypothèse selon laquelle les CF simples pourraient être une composante du phénotype de réactivité physiologique accrue mérite d'être étudiée. Cette théorie étant généralement récente, l'hypothèse pourrait être étudiée davantage en évaluant d'autres aspects de ce phénotype, tels que des anomalies génétiques (Davis et al., 2017; Hayden et al., 2010) ou le tempérament (Cassidy, Woodhouse, Sherman, Stupica, & Lejuez, 2011) chez des enfants avec CF simples. L'inclusion des CF simples dans ce phénotype aurait l'avantage d'approfondir nos

connaissances des problématiques sur le plan de la santé physique qui y sont associées (Boyce & Ellis, 2005). Par-dessus tout, l'appartenance à ce phénotype appuierait l'application d'intervention précoce sur les symptômes de stress chez ces enfants afin de prévenir de futurs problèmes de comportements intériorisés et extériorisés (Slopen et al., 2014).

Notons que, si l'étude du lien stress entre la programmation précoce et les convulsions est généralement nouvelle dans le domaine des études de l'épilepsie, il s'agit d'une hypothèse absente des études développementales en général. Ainsi, les études longitudinales évaluant des aspects associés au stress précoce, incluant celles évaluant l'impact de catastrophes naturelles sur le développement (p. ex. le projet verglas au Québec, le projet des inondations au Queensland en Australie), ne tendent pas à inclure des questions spécifiques aux convulsions chez les enfants. Or, cette thèse suggère que ce type de devis puisse mener à des résultats pertinents et concluants à ce qui a trait à la relation stress-convulsions. Plus particulièrement, de tels devis pourraient être nécessaires afin d'évaluer les questions de recherche futures précédemment mentionnées. Dans ce contexte, la collaboration de chercheurs en syndromes convulsifs avec celle de chercheurs en développement est à favoriser afin d'approfondir nos connaissances du lien entre le stress précoce et les syndromes convulsifs, incluant les CF.

Ultimement, des études devraient être conduites afin d'évaluer le potentiel d'impact de traitements ciblant le stress en début de vie sur les convulsions. Les études développementales suggèrent généralement un retour de capital considérable en contexte d'interventions précoces ciblant le stress (Campbell et al., 2014; Heckman, 2008). Or, les études animales suggèrent un effet positif des interventions précoces ciblant le stress spécifiquement sur le pronostic convulsif (Baram & Schultz, 1991; Fares et al., 2013; Koe et al., 2014; Lai et al., 2008; Leussis & Heinrichs, 2009). Ainsi, des études futures pourraient examiner l'efficacité de telles interventions chez des enfants à risque de développer des convulsions, par exemple ceux ayant des antécédents familiaux ou présentant des anomalies neurologiques précoces.

7.2 Avenues qui n'ont pas été explorées dans cette thèse

Les explications soulevées, puis étudiées par le biais de cette thèse sont nombreuses. Néanmoins, il est difficile de couvrir l'ensemble des mécanismes possibles pouvant expliquer

la relation entre le stress et les convulsions. À cet égard, d'autres avenues qui n'ont pas été soulevées ou explorer dans cette thèse pourraient faire l'objet d'études futures.

D'abord, nous encourageons l'évaluation d'aspects associés au stress que nous avons précédemment discuté, mais que nous n'avons pas évalué afin de pleinement décrire la relation entre le stress et les convulsions, incluant les CF. Par exemple, aucune de nos études n'explore le stress chronique chez les enfants avec CF. Ce type de stress pourrait être exploré par le biais de cortisol salivaire diurne ou dans les cheveux. De plus, il semble exister une interaction bilatérale entre les convulsions et l'axe sympatho-médullo-surrénalien (Novakova, Harris, Ponnusamy, & Reuber, 2013). Néanmoins, aucune de nos études n'a évalué le lien entre le stress et les catécholamines. Dans ce contexte, l'activation du système sympathique pourrait être évaluée parallèlement à l'activation de l'axe HPS. Nous avons aussi mentionné que le stress et les convulsions pourraient être associés à des processus pathophysiologiques communs, lesquels devraient être inclus dans de futurs protocoles expérimentaux évaluant le lien stress-convulsions. Notamment, certains échantillons biologiques peuvent être utilisés pour évaluer les cytokines pro-inflammatoires et le stress oxydant en plus des hormones de stress. De plus, les études devraient aussi inclure les questionnaires afin de faire l'inventaire des événements de vie négatifs, des symptômes anxiodépressifs et des mécanismes d'adaptation. Finalement, de nombreux facteurs comportementaux, sociaux et psychologiques qui pourraient expliquer ou contribuer aux résultats observés dans nos études n'ont pas été explorés. Par exemple, des différences sur le plan de la prise en charge post-ictale entre les enfants avec CF simples et complexes, ou encore des divergences sur le plan des connaissances familiales en regard des CF, de même que des facteurs sociodémographiques non évalués, seraient de bonnes pistes à investiguer. Similairement, des particularités sur le plan des comportements et du tempérament pourraient être approfondies afin de mieux comprendre la relation entre le stress et les convulsions.

Par ailleurs, un accent a été mis sur l'hippocampe comme une région cérébrale pouvant avoir un rôle important dans l'association entre le stress et les convulsions. En effet, cette région cérébrale est souvent explorée tant dans l'étude du stress (Lupien et al., 2009) que des CF, ainsi que les autres syndromes convulsifs communs, ce qui en fait la région la plus souvent mentionnée lors des théories sur le lien entre le stress précoce et les convulsions (Huang, 2014).

Néanmoins, il est tout à fait possible que d'autres régions cérébrales soient impliquées à la fois dans ces deux phénomènes. Notamment, le stress est aussi associé à d'autres régions corticales, notamment frontales (Lupien et al., 2009). Or, une étude en résonance magnétique chez des enfants avec CF met en lumière une atrophie de la matière blanche des lobes frontaux (Orosz et al., 2011). Ainsi, des particularités frontales pourraient représenter un autre facteur commun au stress et aux convulsions. Enfin, notons que nous avons suggéré un lien avec le système sérotoninergique dès la petite enfance. La sérotonine atteignant l'embryon serait d'une grande importance pour l'ensemble du développement cortical précoce (Booij et al., 2015; St-Pierre et al., 2016; Velasquez et al., 2013). Qui plus est, les cellules sérotoninergiques en soi se retrouvent surtout au niveau des noyaux du raphés et sont connectées à l'ensemble du cerveau (Jacobs & Azmitia, 1992). Enfin, les syndromes convulsifs varient selon leurs foyers de crise et, ainsi, une région qui pourrait être pertinente dans l'étude du lien stress-convulsion pour un syndrome ne l'est pas nécessairement pour un autre. En somme, malgré l'accent qui a été mis sur l'hippocampe dans le cadre de cette thèse, de futurs projets de recherche pourraient tout à fait explorer d'autres régions corticales.

Enfin, des neurotransmetteurs qui n'ont pas été étudiés pourraient aussi être associés à la relation entre le stress et les convulsions. D'abord, les neurotransmetteurs acide γ -aminobutyrique et acide glutamique représentent des cibles de choix dans l'étude commune du stress et des convulsions, puisqu'ils sont impliqués dans l'excitabilité du système nerveux central (Sawyer & Escayg, 2010). De plus, même s'il a moins été récemment étudié en relation avec les convulsions, le système dopaminergique pourrait être impliqué dans l'épileptogénèse et le contrôle des convulsions (Bozzi & Borrelli, 2013). D'autres neurotransmetteurs comme l'acétylcholine ont aussi été associés à certains syndromes épileptiques précis, les études étant néanmoins rares (Becchetti, Aracri, Meneghini, Brusco, & Amadeo, 2015). Or, l'activité de ces neurotransmetteurs semble aussi associée à des changements à la suite de l'exposition au stress prénatal (Huizink et al., 2004). Ainsi, en dépit des systèmes et neurotransmetteurs qui ont été spécifiquement étudiés dans le cadre de cette thèse, d'autres pourraient certainement faire l'objet d'études explorant le lien entre le stress et les convulsions.

En somme, l'étude du lien entre le stress et les convulsions ouvre la porte à un grand nombre de possibilités qui peuvent faire l'objet de recherches futures. Alors que les explications

et objectifs de cette thèse ont été ciblés sur les régions et systèmes les plus pertinents compte tenu de la littérature, plusieurs autres pourraient être explorés. Les convulsions et le stress étant tous deux associés à l'excitabilité cérébrale, tout système pouvant induire un débalancement à cet égard pourrait être impliqué. Qui plus est, étant deux phénomènes pouvant impliquer de nombreuses régions cérébrales et systèmes neuroendocriniens, un grand nombre d'hypothèses variées peut être mis en place pour comprendre le lien entre le stress et les convulsions.

8. Conclusion

Dans son ensemble, cette thèse a atteint son objectif d'étude de la relation entre le stress en début de vie et les convulsions chez l'humain. Notamment, elle soutient le lien entre la programmation précoce par le stress et les convulsions, et a mis en évidence des particularités sur le plan de la sensibilité au stress chez des enfants présentant un certain type de CF. De ce fait, cette thèse suggère que des atypies au niveau de l'axe de réactivité au stress HPS puissent exister dans le contexte d'un syndrome convulsif en très bas âge n'affectant pas la santé psychoaffective. Par ailleurs, les résultats de nos études soulignent la pertinence d'utiliser diverses méthodes afin d'évaluer le stress biologique et ressenti lors de l'étude de la relation stress-convulsions. Accessoirement, nos études nous ont permis de mettre à jour des particularités fonctionnelles chez les enfants avec CF, cependant, nous n'avons pas été en mesure d'associer ces anomalies à un effet du stress.

Considérant le lien largement suggéré entre le stress et la genèse et fréquence des convulsions, la sévérité des épisodes convulsifs et la qualité de vie en général chez les personnes avec un diagnostic d'épilepsie, nous croyons que les contributions de cette thèse peuvent ultimement mener à établir des interventions précoces et non invasives ciblant le stress pouvant être bénéfiques à cette population clinique.

Bibliographie des Chapitres I et VII

- Albers, E. M., Riksen-Walraven, J. M., Sweep, F. C., & de Weerth, C. (2008). Maternal behavior predicts infant cortisol recovery from a mild everyday stressor. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *49*(1), 97-103. doi: 10.1111/j.1469-7610.2007.01818.x
- Alderdice, F., Lynn, F., & Lobel, M. (2012). A review and psychometric evaluation of pregnancy-specific stress measures. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, *33*(2), 62-77. doi: 10.3109/0167482X.2012.673040
- Ali, I., O'Brien, P., Kumar, G., Zheng, T., Jones, N. C., Pinault, D., . . . O'Brien, T. J. (2013). Enduring effects of early life stress on firing patterns of hippocampal and thalamocortical neurons in rats: implications for limbic epilepsy. *PLoS One*, *8*(6), e66962.
- Allendorfer, J. B., Heyse, H., Mendoza, L., Nelson, E. B., Eliassen, J. C., Storrs, J. M., & Szaflarski, J. P. (2014). Physiologic and cortical response to acute psychosocial stress in left temporal lobe epilepsy—A pilot cross-sectional fMRI study. *Epilepsy & Behavior*, *36*, 115-123. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.05.003
- American Academy of Pediatrics. (2011). Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*, *127*(2), 389.
- Andersen, S. L. (2003). Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *27*(1), 3-18.
- Anderson, P. J., & Reidy, N. (2012). Assessing executive function in preschoolers. *Neuropsychology Review*, *22*(4), 345-360.
- Anderson, V., Catroppa, C., Morse, S., Haritou, F., & Rosenfeld, J. (2005). Functional plasticity or vulnerability after early brain injury? *Pediatrics*, *116*(6), 1374-1382.
- Anisman, H., Zaharia, M. D., Meaney, M. J., & Merali, Z. (1998). Do early-life events permanently alter behavioral and hormonal responses to stressors? *International Journal of Developmental Neuroscience*, *16*(3-4), 149-164.
- Annegers, J. F., Hauser, W. A., Shirts, S. B., & Kurland, L. T. (1987). Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *New England Journal of Medicine*, *316*(9), 493-498. doi: 10.1056/NEJM198702263160901
- Apter-Levi, Y., Pratt, M., Vakart, A., Feldman, M., Zagoory-Sharon, O., & Feldman, R. (2016). Maternal depression across the first years of life compromises child psychosocial adjustment; relations to child HPA-axis functioning. *Psychoneuroendocrinology*, *64*, 47-56.
- Auda, G. R., Kirk, S. H., Billett, M. A., & Billett, E. E. (1998). Localization of monoamine oxidase mRNA in human placenta. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, *46*(12), 1393-1400.
- Avishai-Eliner, S., Eghbal-Ahmadi, M., Tabachnik, E., Brunson, K. L., & Baram, T. Z. (2001). Down-regulation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid (mRNA) precedes early-life experience-induced changes in hippocampal glucocorticoid receptor mRNA. *Endocrinology*, *142*(1), 89-97.
- Bagdy, G., Kecskemeti, V., Riba, P., & Jakus, R. (2007). Serotonin and epilepsy. *Journal of Neurochemistry*, *100*(4), 857-873. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04277.x
- 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.

- Barry, J. M., Tian, C., Spinella, A., Page, M., & Holmes, G. L. (2016). Spatial cognition following early-life seizures in rats: performance deficits are dependent on task demands. *Epilepsy & Behavior*, *60*, 1-6.
- Bateman, L. M., Li, C. S., Lin, T. C., & Seyal, M. (2010). Serotonin reuptake inhibitors are associated with reduced severity of ictal hypoxemia in medically refractory partial epilepsy. *Epilepsia*, *51*(10), 2211-2214. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02594.x
- Becchetti, A., Aracri, P., Meneghini, S., Brusco, S., & Amadeo, A. (2015). The role of nicotinic acetylcholine receptors in autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Frontiers in Physiology*, *6*, 22.
- Beck, S. L., & Gavin, D. L. (1976). Susceptibility of mice to audiogenic seizures is increased by handling their dams during gestation. *Science*, *193*(4251), 427-428.
- Beijers, R., Buitelaar, J. K., & de Weerth, C. (2014). Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond the HPA axis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *23*(10), 943-956.
- Berg, A. T., & Shinnar, S. (1996). Complex febrile seizures. *Epilepsia*, *37*(2), 126-133.
- Berg, A. T., Shinnar, S., Darefsky, A. S., Holford, T. R., Shapiro, E. D., Salomon, M. E., . . . Hauser, A. W. (1997). Predictors of recurrent febrile seizures: a prospective cohort study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, *151*(4), 371-378.
- Berg, A. T., Shinnar, S., Shapiro, E. D., Salomon, M. E., Crain, E. F., & Hauser, W. A. (1995). Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia*, *36*(4), 334-341.
- Bergman, K., Sarkar, P., O'Connor, T. G., Modi, N., & Glover, V. (2007). Maternal Stress During Pregnancy Predicts Cognitive Ability and Fearfulness in Infancy. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *46*(11), 1454-1463. doi: 10.1097/chi.0b013e31814a62f6
- Bermeo-Ovalle, A. (2018). Psychiatric comorbidities go untreated in patients with epilepsy: Ignorance or denial? *Epilepsy & Behavior*, No Pagination Specified-No Pagination Specified. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.11.028
- Bertelsen, E. N., Larsen, J. T., Petersen, L., Christensen, J., & Dalgaard, S. (2016). Childhood epilepsy, febrile seizures, and subsequent risk of ADHD. *Pediatrics*, *138*(2), 1-9.
- Bertram, E. (2007). The relevance of kindling for human epilepsy. *Epilepsia*, *48 Suppl 2*, 65-74. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01068.x
- Betteridge, D. J. (2000). What is oxidative stress? *Metabolism*, *49*(2), 3-8.
- Beydoun, H., & Saftlas, A. F. (2008). Physical and mental health outcomes of prenatal maternal stress in human and animal studies: a review of recent evidence. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *22*(5), 438-466. doi: 10.1111/j.1365-3016.2008.00951.x
- Bilgiç, A., Işık, Ü., Çolak, R. S., Derin, H., & Çaksen, H. (2018). Psychiatric symptoms and health-related quality of life in children with epilepsy and their mothers. *Epilepsy & Behavior*, *80*, 114-121. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.12.031
- Binini, N., Sancini, G., Villa, C., Dal Magro, R., Sansoni, V., Rusconi, R., . . . Combi, R. (2017). Identification of two mutations in cis in the SCN1A gene in a family showing genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) and idiopathic generalized epilepsy (IGE). *Brain Research*, *1677*, 26-32. doi: 10.1016/j.brainres.2017.09.023
- Bjoro, K., & Stray-Pedersen, S. (1986). In vitro perfusion studies on human umbilical arteries. I. Vasoactive effects of serotonin, PGF₂ alpha and PGE₂. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *65*(4), 351-355. doi: 10.3109/00016348609157359

- Blair, M. M., Glynn, L. M., Sandman, C. A., & Davis, E. P. (2011). Prenatal maternal anxiety and early childhood temperament. *Stress, 14*(6), 644-651. doi: 10.3109/10253890.2011.594121
- Boillot, M., Morin-Brureau, M., Picard, F., Weckhuysen, S., Lambrecq, V., Minetti, C., . . . Ishida, S. (2015). Novel GABRG2 mutations cause familial febrile seizures. *Neurology Genetics, 1*(4), e35.
- Bolden, L. B., Griffis, J. C., Nenert, R., Allendorfer, J. B., & Szaflarski, J. P. (2019). Cortical excitability affects mood state in patients with idiopathic generalized epilepsies (IGEs). *Epilepsy & Behavior, 90*, 84-89. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.11.001
- Bonnin, A., Goeden, N., Chen, K., Wilson, M. L., King, J., Shih, J. C., . . . Levitt, P. (2011). A transient placental source of serotonin for the fetal forebrain. *Nature, 472*(7343), 347.
- Bonnin, A., & Levitt, P. (2011). Fetal, maternal, and placental sources of serotonin and new implications for developmental programming of the brain. *Neuroscience, 197*, 1-7.
- Booij, L., Tremblay, R. E., Szyf, M., & Benkelfat, C. (2015). Genetic and early environmental influences on the serotonin system: consequences for brain development and risk for psychopathology. *Journal of Psychiatry & Neuroscience, 40*(1), 5-18.
- Bosnjak, J., Vukovic-Bobic, M., & Mejaski-Bosnjak, V. (2002). Effect of war on the occurrence of epileptic seizures in children. *Epilepsy & Behavior, 3*(6), 502-509.
- Bouayed, J., Rammal, H., & Soulimani, R. (2009). Oxidative stress and anxiety: relationship and cellular pathways. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2*(2), 63-67.
- Boyce, W. T., & Ellis, B. J. (2005). Biological sensitivity to context: I. An evolutionary-developmental theory of the origins and functions of stress reactivity. *Development and Psychopathology, 17*(2), 271-301.
- Boyer, P. (2000). Do anxiety and depression have a common pathophysiological mechanism? *Acta Psychiatrica Scandinavica, 102*, 24-29.
- Boylan, L., Flint, L., Labovitz, D., Jackson, S., Starner, K., & Devinsky, O. (2004). Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology, 62*(2), 258-261.
- Bozzi, Y., & Borrelli, E. (2013). The role of dopamine signaling in epileptogenesis. *Frontiers in Cellular Neuroscience, 7*, 157.
- Bozzi, Y., Maddaloni, G., & Pasqualetti, M. (2020). Serotonin in seizures and epilepsy: a neurodevelopmental perspective (*Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 31, p. 981-988): Elsevier.
- Brandt, C., & Mula, M. (2016). Anxiety disorders in people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior, 59*, 87-91. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.03.020
- Bronson, S. L., & Bale, T. L. (2016). The placenta as a mediator of stress effects on neurodevelopmental reprogramming. *Neuropsychopharmacology, 41*(1), 207.
- Brooks-Kayal, A. (2011). Molecular mechanisms of cognitive and behavioral comorbidities of epilepsy in children. *Epilepsia, 52*, 13-20.
- Brydon, L., Edwards, S., Jia, H., Mohamed-Ali, V., Zachary, I., Martin, J. F., & Steptoe, A. (2005). Psychological stress activates interleukin-1 β gene expression in human mononuclear cells. *Brain, Behavior, and Immunity, 19*(6), 540-546.
- Buhot, M.-C. (1997). Serotonin receptors in cognitive behaviors. *Current Opinion in Neurobiology, 7*(2), 243-254.
- Buss, C., Davis, E., Hobel, C., & Sandman, C. (2011). Maternal pregnancy-specific anxiety is associated with child executive function at 6–9 years age. *Stress, 14*(6), 665-676.

- Buss, C., Davis, E. P., Muftuler, L. T., Head, K., & Sandman, C. A. (2010). High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6–9-year-old children. *Psychoneuroendocrinology*, *35*(1), 141-153.
- Buss, C., Lord, C., Wadiwalla, M., Hellhammer, D. H., Lupien, S. J., Meaney, M. J., & Pruessner, J. C. (2007). Maternal care modulates the relationship between prenatal risk and hippocampal volume in women but not in men. *Journal of Neuroscience*, *27*(10), 2592-2595.
- Cadet, R., Pradier, P., Dalle, M., & Delost, P. (1986). Effects of prenatal maternal stress on the pituitary adrenocortical reactivity in guinea-pig pups. *Journal of developmental physiology*, *8*(6), 467-475.
- 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.
- Campbell, F., Conti, G., Heckman, J. J., Moon, S. H., Pinto, R., Pungello, E., & Pan, Y. (2014). Early childhood investments substantially boost adult health. *Science*, *343*(6178), 1478-1485.
- Cappellari, A. M., Brizio, C., Mazzoni, M. B., Bertolozzi, G., Vianello, F., Rocchi, A., . . . Fossali, E. F. (2018). Predictive value of EEG for febrile seizure recurrence. *Brain & Development*, *40*(4), 311-315. doi: 10.1016/j.braindev.2017.12.004
- Carpenter, L. L., Gawuga, C. E., Tyrka, A. R., Lee, J. K., Anderson, G. M., & Price, L. H. (2010). Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology*, *35*(13), 2617.
- Carrasco, G., Cruz, M. A., Gallardo, V., Miguel, P., Dominguez, A., & Gonzalez, C. (2000). Transport and metabolism of serotonin in the human placenta from normal and severely pre-eclamptic pregnancies. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, *49*(3), 150-155. doi: 10.1159/000010237
- Cassidy, J., Woodhouse, S. S., Sherman, L. J., Stupica, B., & Lejuez, C. (2011). Enhancing infant attachment security: An examination of treatment efficacy and differential susceptibility. *Development and Psychopathology*, *23*(1), 131-148.
- Chan, S., Chin, S., Kartha, K., Nordli, D. R., Goodman, R. R., Pedley, T. A., & Hilal, S. K. (1996). Reversible signal abnormalities in the hippocampus and neocortex after prolonged seizures. *American Journal of Neuroradiology*, *17*(9), 1725-1731.
- Chang, C.-C., Lui, C.-C., Lee, C.-C., Chen, S.-D., Chang, W.-N., Lu, C.-H., . . . Chuang, Y.-C. (2012). Clinical significance of serological biomarkers and neuropsychological performances in patients with temporal lobe epilepsy. *BMC Neurology*, *12*(1), 15.
- Chang, Y.-C., Kuo, Y.-M., Huang, A.-M., & Huang, C.-C. (2005). Repetitive febrile seizures in rat pups cause long-lasting deficits in synaptic plasticity and NR2A tyrosine phosphorylation. *Neurobiology of Disease*, *18*(3), 466-475.
- Chang, Y. C., Huang, A. M., Kuo, Y. M., Wang, S. T., Chang, Y. Y., & Huang, C. C. (2003). Febrile seizures impair memory and cAMP response-element binding protein activation. *Annals of Neurology*, *54*(6), 706-718.
- Chaouloff, F. (2000). Serotonin, stress and corticoids. *Journal of Psychopharmacology*, *14*(2), 139-151.
- Charil, A., Laplante, D. P., Vaillancourt, C., & King, S. (2010). Prenatal stress and brain development. *Brain Research Reviews*, *65*(1), 56-79. doi: 10.1016/j.brainresrev.2010.06.002

- Chen, C. H., Klein, D. C., & Robinson, J. C. (1976). Monoamine oxidase in rat placenta, human placenta, and cultured choriocarcinoma. *Reproduction, Fertility and Development*, *46*(2), 477-479. doi: 10.1530/jrf.0.0460477
- Chen, K., Aradi, I., Thon, N., Eghbal-Ahmadi, M., Baram, T. Z., & Soltesz, I. (2001). Persistently modified h-channels after complex febrile seizures convert the seizure-induced enhancement of inhibition to hyperexcitability. *Nature medicine*, *7*(3), 331.
- Chen, K., Baram, T. Z., & Soltesz, I. (1999). Febrile seizures in the developing brain result in persistent modification of neuronal excitability in limbic circuits. *Nature Medicine*, *5*(8), 888-894.
- Chiang, L.-M., Huang, G.-S., Sun, C.-C., Hsiao, Y.-L., Hui, C. K., & Hu, M.-H. (2018). Association of developing childhood epilepsy subsequent to febrile seizure: A population-based cohort study. *Brain & Development*, *40*(9), 775-780. doi: 10.1016/j.braindev.2018.05.006
- Christensen, J., Li, J., Vestergaard, M., & Olsen, J. (2007). Stress and epilepsy: a population-based cohort study of epilepsy in parents who lost a child. *Epilepsy & Behavior*, *11*(3), 324-328.
- Chugani, D. C. (2004). Serotonin in autism and pediatric epilepsies. *Mental Retardation and Developmental Disabilities*, *10*(2), 112-116. doi: 10.1002/mrdd.20021
- Cianchetti, C., Bianchi, E., Guerrini, R., Baglietto, M. G., Briguglio, M., Cappelletti, S., . . . Beghi, E. (2018). Symptoms of anxiety and depression and family's quality of life in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *79*, 146-153. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.11.030
- Coplan, J. D., Andrews, M. W., Rosenblum, L. A., Owens, M. J., Friedman, S., Gorman, J. M., & Nemeroff, C. B. (1996). Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early-life stressors: implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *93*(4), 1619-1623.
- Coppen, A. (1967). The biochemistry of affective disorders. *British Journal of Psychiatry*, *113*(504), 1237-1264. doi: 10.1192/bjp.113.504.1237
- Côté, F., Fligny, C., Bayard, E., Launay, J.-M., Gershon, M. D., Mallet, J., & Vodjdani, G. (2007). Maternal serotonin is crucial for murine embryonic development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(1), 329-334.
- Cottrell, E. C., & Seckl, J. (2009). Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *3*, 19.
- Cratty, M. S., Ward, H. E., Johnson, E. A., Azzaro, A. J., & Birkle, D. L. (1995). Prenatal stress increases corticotropin-releasing factor (CRF) content and release in rat amygdala minces. *Brain Research*, *675*(1-2), 297-302.
- Culebras, A., Miller, M., Bertram, L., & Koch, J. (1987). Differential response of growth hormone, cortisol, and prolactin to seizures and to stress. *Epilepsia*, *28*(5), 564-570.
- Da Costa, D., Larouche, J., Dritsa, M., & Brender, W. (1999). Variations in stress levels over the course of pregnancy: factors associated with elevated hassles, state anxiety and pregnancy-specific stress. *Journal of Psychosomatic Research*, *47*(6), 609-621. doi: 10.1016/s0022-3999(99)00064-1
- Daskalakis, N. P., Bagot, R. C., Parker, K. J., Vinkers, C. H., & de Kloet, E. R. (2013). The three-hit concept of vulnerability and resilience: toward understanding adaptation to

- early-life adversity outcome. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1858-1873. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.06.008
- Davis, E. P., & Sandman, C. A. (2010). The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. *Child Development*, 81(1), 131-148.
- Davis, E. P., & Sandman, C. A. (2012). Prenatal psychobiological predictors of anxiety risk in preadolescent children. *Psychoneuroendocrinology*, 37(8), 1224-1233. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.12.016
- Davis, M., Thomassin, K., Bilms, J., Suveg, C., Shaffer, A., & Beach, S. R. (2017). Preschoolers' genetic, physiological, and behavioral sensitivity factors moderate links between parenting stress and child internalizing, externalizing, and sleep problems. *Developmental Psychobiology*, 59(4), 473-485.
- de Araújo Filho, G. M., Martins, D. P., Lopes, A. M., de Jesus Brait, B., Furlan, A. E. R., Oliveira, C. I. F., . . . de Almeida, E. A. (2018). Oxidative stress in patients with refractory temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis: Possible association with major depressive disorder? *Epilepsy & Behavior*, 80, 191-196. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.12.025
- de Kloet, E. R., & Oitzl, M. S. (2003). Who cares for a stressed brain? The mother, the kid or both? *Neurobiology of Aging*, 24, S61-S65.
- 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 Vries, E. E., van den Munckhof, B., Braun, K. P. J., van Royen-Kerkhof, A., de Jager, W., & Jansen, F. E. (2016). Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 63, 177-190. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.02.007
- de Weerth, C., & Buitelaar, J. K. (2005). Physiological stress reactivity in human pregnancy—a review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(2), 295-312.
- Deakin, J. F. (1998). The role of serotonin in panic, anxiety and depression. *International Clinical Psychopharmacology*, 13 Suppl 4, S1-5. doi: 10.1097/00004850-199804004-00001
- Dean, F., & Matthews, S. G. (1999). Maternal dexamethasone treatment in late gestation alters glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA in the fetal guinea pig brain. *Brain Research*, 846(2), 253-259.
- Dehghani, M., Fayyazi, A., Cheraghi, F., Hakimi, H., Mosazadeh, S., & Almasi, S. (2019). The Relationship Between Severity of Epilepsy and Sleep Disorder in Epileptic Children. *Iranian Journal of Child Neurology*, 13(2), 77-88.
- Desgent, S., Duss, S., Sanon, N. T., Lema, P., Lévesque, M., Hébert, D., . . . Carmant, L. (2012). Early-life stress is associated with gender-based vulnerability to epileptogenesis in rat pups. *PloS one*, 7(8), e42622.
- Devlin, A. M., Brain, U., Austin, J., & Oberlander, T. F. (2010). Prenatal exposure to maternal depressed mood and the MTHFR C677T variant affect SLC6A4 methylation in infants at birth. *PloS one*, 5(8), e12201.
- Dickerson, S., & Kemeny, M. (2002). *Acute stressors and cortisol reactivity: a meta-analytic review*. Communication présentée Psychosomatic Medicine.

- Dobbins, I. G., Schnyer, D. M., Verfaellie, M., & Schacter, D. L. (2004). Cortical activity reductions during repetition priming can result from rapid response learning. *Nature*, *428*(6980), 316.
- Dreier, J. W., Pedersen, C. B., Cotsapas, C., & Christensen, J. (2019). Childhood seizures and risk of psychiatric disorders in adolescence and early adulthood: a Danish nationwide cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*, *3*(2), 99-108. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30351-1
- Dubé, C., Chen, K., Eghbal-Ahmadi, M., Brunson, K., Soltesz, I., & Baram, T. Z. (2000). Prolonged febrile seizures in the immature rat model enhance hippocampal excitability long term. *Annals of Neurology*, *47*(3), 336.
- Dubé, C., Vezzani, A., Behrens, M., Bartfai, T., & Baram, T. Z. (2005). Interleukin-1 β contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Annals of Neurology*, *57*(1), 152-155.
- Dubé, C., Yu, H., Nalcioğlu, O., & Baram, T. Z. (2004). Serial MRI after experimental febrile seizures: altered T2 signal without neuronal death. *Annals of Neurology*, *56*(5), 709-714.
- Dubé, C. M., Brewster, A. L., Richichi, C., Zha, Q., & Baram, T. Z. (2007). Fever, febrile seizures and epilepsy. *Trends in Neurosciences*, *30*(10), 490-496.
- Dubé, C. M., Zhou, J.-L., Hamamura, M., Zhao, Q., Ring, A., Abrahams, J., . . . Baram, T. Z. (2009). Cognitive dysfunction after experimental febrile seizures. *Experimental Neurology*, *215*(1), 167-177.
- 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. doi: 10.1006/hbeh.2002.1839
- 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.
- Eison, M. S. (1990). Serotonin: a common neurobiologic substrate in anxiety and depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *10*(3 Suppl), 26S-30S.
- Ekinci, 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.
- Elhady, M., Youness, E. R., Mostafa, R. S. I., Abdel Aziz, A., & Hussein, R. (2018). Oxidative stress contribution to attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. *Applied Neuropsychology: Child*, No Pagination Specified-No Pagination Specified. doi: 10.1080/21622965.2018.1492409
- Ellis, B. J., Essex, M. J., & Boyce, W. T. (2005). Biological sensitivity to context: II. Empirical explorations of an evolutionary-developmental theory. *Development and Psychopathology*, *17*(2), 303-328.
- Elmas, B., Erel, Ö., Ersavaş, D., & Yürümez, Y. (2017). Thiol/disulfide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in children with simple febrile seizures. *Neurological Sciences*, *38*(11), 1969-1975. doi: 10.1007/s10072-017-3087-2
- Entringer, S. (2013). Impact of stress and stress physiology during pregnancy on child metabolic function and obesity risk. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, *16*(3), 320-327. doi: 10.1097/MCO.0b013e32835e8d80

- Entringer, S., Kumsta, R., Nelson, E. L., Hellhammer, D. H., Wadhwa, P. D., & Wust, S. (2008). Influence of prenatal psychosocial stress on cytokine production in adult women. *Developmental psychobiology*, *50*(6), 579-587. doi: 10.1002/dev.20316
- Erdeljan, P., Andrews, M. H., MacDonald, J. F., & Matthews, S. G. (2005). Glucocorticoids and serotonin alter glucocorticoid receptor mRNA levels in fetal guinea-pig hippocampal neurons, in vitro. *Reproduction, Fertility and Development*, *17*(7), 743-749. doi: 10.1071/rd05043
- Fang, P. C., Chen, Y. J., & Lee, I. C. (2008). Seizure precipitants in children with intractable epilepsy. *Brain and Development*, *30*(8), 527-532. doi: 10.1016/j.braindev.2008.01.004
- Fares, R. P., Belmeguenai, A., Sanchez, P. E., Kouchi, H. Y., Bodenec, J., Morales, A., . . . Bezin, L. (2013). Standardized environmental enrichment supports enhanced brain plasticity in healthy rats and prevents cognitive impairment in epileptic rats. *PLoS One*, *8*(1), e53888. doi: 10.1371/journal.pone.0053888
- Farrow, T. F., Dickson, J. M., & Grunewald, 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
- Feng, H. J., & Faingold, C. L. (2017). Abnormalities of serotonergic neurotransmission in animal models of SUDEP. *Epilepsy & Behavior*, *71*(Pt B), 174-180. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.06.008
- Fernandez, G., Effenberger, O., Vinz, B., Steinlein, O., Elger, C., Döhring, W., & Heinze, H. (1998). Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology*, *50*(4), 909-917.
- Field, T. (2010). Postpartum depression effects on early interactions, parenting, and safety practices: A review. *Infant Behavior and Development*, *33*(1), 1-6. doi: 10.1016/j.infbeh.2009.10.005
- Fisher, R., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, H., Elger, C., . . . Wiebe, S. (2014). A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, *55*(4), 475-482.
- Fraser, W. D., Shapiro, G. D., Audibert, F., Dubois, L., Pasquier, J. C., Julien, P., . . . Luo, Z. C. (2016). 3D Cohort Study: The Integrated Research Network in Perinatology of Quebec and Eastern Ontario (IRNPQEO). *Paediatric and Perinatal Epidemiology*.
- 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.
- Fuller, R. W. (1990). Serotonin receptors and neuroendocrine responses. *Neuropsychopharmacology*, *3*(5-6), 495-502.
- Galic, M. A., Riazi, K., & Pittman, Q. J. (2012). Cytokines and brain excitability. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *33*(1), 116-125. doi: 10.1016/j.yfrne.2011.12.002
- Galimberti, C. A., Magri, F., Copello, F., Arbasino, C., Cravello, L., Casu, M., . . . Murialdo, G. (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. *Yale Journal of Biology and Medicine*, *60*(2), 93.

- 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.
- Ge, X., Shi, Y., Li, J., Zhang, Z., Lin, X., Zhan, J., . . . Leng, Y. (2015). Development of the human fetal hippocampal formation during early second trimester. *Neuroimage*, *119*, 33-43.
- Gencpinar, P., Yavuz, H., Bozkurt, Ö., Haspolat, Ş., & Duman, Ö. (2017). The risk of subsequent epilepsy in children with febrile seizure after 5 years of age. *Seizure*, *53*, 62-65. doi: 10.1016/j.seizure.2017.11.005
- Geronzi, U., Lotti, F., & Grosso, S. (2018). Oxidative stress in epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *18*(5), 427-434. doi: 10.1080/14737175.2018.1465410
- Gholipoor, P., Saboory, E., Ghazavi, A., Kiyani, A., Roshan-Milani, S., Mohammadi, S., . . . Rasmi, Y. (2017). Prenatal stress potentiates febrile seizure and leads to long-lasting increase in cortisol blood levels in children under 2years old. *Epilepsy & Behavior*, *72*, 22-27. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.04.021
- Gilby, K. L., Sydserff, S., Patey, A. M., Thorne, V., St-Onge, V., Jans, J., & McIntyre, D. C. (2009). Postnatal epigenetic influences on seizure susceptibility in seizure-prone versus seizure-resistant rat strains. *Behavioral Neuroscience*, *123*(2), 337-346. doi: 10.1037/a0014730
- Giroud, M., Dumas, R., Dauvergne, M., D'Athis, P., Rochette, L., Beley, A., & Bralet, J. (1990). 5-Hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in cerebrospinal fluid of children with febrile convulsions. *Epilepsia*, *31*(2), 178-181.
- Glover, V. (2014). Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; what needs to be done. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, *28*(1), 25-35.
- Glover, V., O'connor, T., & O'Donnell, K. (2010). Prenatal stress and the programming of the HPA axis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(1), 17-22.
- Goldberg-Stern, H., Aharoni, S., Afawi, Z., Bennett, O., Appenzeller, S., Pendziwiat, M., . . . Helbig, I. (2014). Broad phenotypic heterogeneity due to a novel SCN1A mutation in a family with genetic epilepsy with febrile seizures plus. *Journal of Child Neurology*, *29*(2), 221-226. doi: 10.1177/0883073813509016
- Goodman, A. M., Allendorfer, J. B., Heyse, H., Szaflarski, B. A., Eliassen, J. C., Nelson, E. B., . . . Szaflarski, J. P. (2019). Neural response to stress and perceived stress differ in patients with left temporal lobe epilepsy. *Human Brain Mapping*, No Pagination Specified-No Pagination Specified. doi: 10.1002/hbm.24606
- Goyal, R., Yellon, S., Longo, L., & Mata-Greenwood, E. (2010). Placental gene expression in a rat 'model' of placental insufficiency. *Placenta*, *31*(7), 568-575.
- Grace, S. L., Evindar, A., & Stewart, D. (2003). The effect of postpartum depression on child cognitive development and behavior: a review and critical analysis of the literature. *Archives of Women's Mental Health*, *6*(4), 263-274.
- Gradisnik, P., Zagradsnik, B., Palfy, M., Kokalj-Vokac, N., & Marcun-Varda, N. (2015). Predictive value of paroxysmal EEG abnormalities for future epilepsy in focal febrile seizures. *Brain & Development*, *37*(9), 868-873. doi: 10.1016/j.braindev.2015.02.005
- Greenberg, D. A., & Holmes, G. L. (2002). The genetics of febrile seizures (*Febrile Seizures* (p. 249-264): Elsevier.
- Griffin, W. S. (2006). Inflammation and neurodegenerative diseases. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *83*(2), 470S-474S. doi: 10.1093/ajcn/83.2.470S

- Grill-Spector, K., Henson, R., & Martin, A. (2006). Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects. *Trends in Cognitive Sciences*, *10*(1), 14-23.
- Grünewald, R. A., Farrow, T., Vaughan, P., Rittey, C. D., & Mundy, J. (2001). A magnetic resonance study of complicated early childhood convulsion. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *71*(5), 638-642.
- Gunn, B. G., Cunningham, L., Cooper, M. A., Corteen, N. L., Seifi, M., Swinny, J. D., . . . Belelli, D. (2013). Dysfunctional astrocytic and synaptic regulation of hypothalamic glutamatergic transmission in a mouse model of early-life adversity: relevance to neurosteroids and programming of the stress response. *Journal of Neuroscience*, *33*(50), 19534-19554. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1337-13.2013
- Gunnar, M. R. (2017). Social Buffering of Stress in Development: A Career Perspective. *Perspectives on Psychological Science*, *12*(3), 355-373. doi: 10.1177/1745691616680612
- Gunnar, M. R., & Donzella, B. (2002). Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology*, *27*(1-2), 199-220.
- Gunnar, M. R., Talge, N. M., & Herrera, A. (2009). Stressor paradigms in developmental studies: What does and does not work to produce mean increases in salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(7), 953-967.
- Gunnar, M. R., & White, B. P. (2001). Salivary cortisol measures in infant and child assessment. . Dans L. T. E. Singer & P. S. E. Zeskind (dir.), *Biobehavioral Assessment of the Infant* (p. 167-189). New York, NY, US.
- Gutteling, B. M., de Weerth, C., & Buitelaar, J. K. (2005). Prenatal stress and children's cortisol reaction to the first day of school. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(6), 541-549.
- Haerian, B. S., Baum, L., Kwan, P., Cherny, S. S., Shin, J.-G., Kim, S. E., . . . Mohamed, Z. (2016). Contribution of GABRG2 polymorphisms to risk of epilepsy and febrile seizure: A multicenter cohort study and meta-analysis. *Molecular Neurobiology*, *53*(8), 5457-5467. doi: 10.1007/s12035-015-9457-y
- Halligan, S. L., Herbert, J., Goodyer, I., & Murray, L. (2007). Disturbances in morning cortisol secretion in association with maternal postnatal depression predict subsequent depressive symptomatology in adolescents. *Biological psychiatry*, *62*(1), 40-46.
- Hartman, S., & Belsky, J. (2018). Prenatal stress and enhanced developmental plasticity. *Journal of Neural Transmission*, *125*(12), 1759-1779. doi: 10.1007/s00702-018-1926-9
- Hartman, S., Freeman, S. M., Bales, K. L., & Belsky, J. (2018). Prenatal Stress as a Risk-and an Opportunity-Factor. *Psychological Science*, *29*(4), 572-580. doi: 10.1177/0956797617739983
- Hartmann, C., Spiczak, S., Suls, A., Weckhuysen, S., Buyse, G., Vilain, C., . . . Mefford, H. C. (2015). Investigating the genetic basis of fever-associated syndromic epilepsies using copy number variation analysis. *Epilepsia*, *56*(3), e26-e32. doi: 10.1111/epi.12920
- Harville, E. W., Savitz, D. A., Dole, N., Herring, A. H., & Thorp, J. M. (2009). Stress questionnaires and stress biomarkers during pregnancy. *Journal of Women's Health*, *18*(9), 1425-1433.
- Hauser, W. A., Annegers, J. F., Anderson, V. E., & Kurland, L. T. (1985). The risk of seizure disorders among relatives of children with febrile convulsions. *Neurology*, *35*(9), 1268-1268.
- Haut, S. R., Hall, C. B., Masur, J., & Lipton, R. B. (2007). Seizure occurrence: Precipitants and prediction. *Neurology*, *69*(20), 1905-1910. doi: 10.1212/01.wnl.0000278112.48285.84

- Haut, S. R., Lipton, R. B., Cornes, S., Dwivedi, A. K., Wasson, R., Cotton, S., . . . Privitera, M. (2018). Behavioral interventions as a treatment for epilepsy: A multicenter randomized controlled trial. *Neurology*, *90*(11), e963-e970. doi: 10.1212/WNL.00000000000005109
- Haut, S. R., Vouyiouklis, M., & Shinnar, S. (2003). Stress and epilepsy: A patient perception survey. *Epilepsy & Behavior*, *4*(5), 511-514. doi: 10.1016/S1525-5050(03)00182-3
- Hayden, E. P., Klein, D. N., Dougherty, L. R., Olino, T. M., Dyson, M. W., Durbin, C. E., . . . Singh, S. M. (2010). The role of brain-derived neurotrophic factor genotype, parental depression, and relationship discord in predicting early-emerging negative emotionality. *Psychological Science*, *21*(11), 1678-1685.
- Heckman, J. J. (2008). The case for investing in disadvantaged young children. *CESifo DICE Report*, *6*(2), 3-8.
- Heida, J. G., Moshé, S. L., & Pittman, Q. J. (2009). The role of interleukin-1 β in febrile seizures. *Brain and Development*, *31*(5), 388-393.
- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (1999). The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biological Psychiatry*, *46*(11), 1509-1522.
- Heinrich, C., Lähteinen, S., Suzuki, F., Anne-Marie, L., Huber, S., Häussler, U., . . . Depaulis, A. (2011). Increase in BDNF-mediated TrkB signaling promotes epileptogenesis in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease*, *42*(1), 35-47.
- Heisler, L. K., Chu, H. M., & Tecott, L. H. (1998). Epilepsy and obesity in serotonin 5-HT_{2C} receptor mutant mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *861*, 74-78. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10175.x
- Hernandez, E. J., Williams, P. A., & Dudek, F. E. (2002). Effects of fluoxetine and TFMPP on spontaneous seizures in rats with pilocarpine-induced epilepsy. *Epilepsia*, *43*(11), 1337-1345.
- Hesdorffer, D., Benn, E., Bagiella, E., Nordli, D., Pellock, J., Hinton, V., & Shinnar, S. (2011). Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Annals of Neurology*, *70*(1), 93-100.
- Hesdorffer, D., Caplan, R., & Berg, A. (2012). Familial clustering of epilepsy and behavioral disorders: evidence for a shared genetic basis. *Epilepsia*, *53*(2), 301-307.
- Hill, M., Vrbikova, J., Zarubova, J., Kancheva, R., Velikova, M., Kancheva, L., . . . Starka, L. (2011). The steroid metabolome in lamotrigine-treated women with epilepsy. *Steroids*, *76*(12), 1351-1357. doi: 10.1016/j.steroids.2011.07.002
- Hollrigel, G., Chen, K., Baram, T., & Soltesz, I. (1998). The pro-convulsant actions of corticotropin-releasing hormone in the hippocampus of infant rats. *Neuroscience*, *84*(1), 71-79.
- Holmes, G. L. (2015). Cognitive impairment in epilepsy: the role of network abnormalities. *Epileptic Disorders*, *17*(2), 101-116.
- Hovatta, I., Juhila, J., & Donner, J. (2010). Oxidative stress in anxiety and comorbid disorders. *Neuroscience Research*, *68*(4), 261-275.
- Hu, M.-H., Huang, G.-S., Wu, C.-T., Lin, J.-J., Hsia, S.-H., Wang, H.-S., & Lin, K.-L. (2014). Analysis of plasma multiplex cytokines for children with febrile seizures and severe acute encephalitis. *Journal of Child Neurology*, *29*(2), 182-186. doi: 10.1177/0883073813488829

- Huang, L.-T. (2014). Early-life stress impacts the developing hippocampus and primes seizure occurrence: cellular, molecular, and epigenetic mechanisms. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 7.
- Huang, L. T., Holmes, G. L., Lai, M. C., Hung, P. L., Wang, C. L., Wang, T. J., . . . Yang, S. N. (2002). Maternal deprivation stress exacerbates cognitive deficits in immature rats with recurrent seizures. *Epilepsia*, 43(10), 1141-1148.
- Huang, W.-X., Yu, F., Sanchez, R. M., Liu, Y.-Q., Min, J.-W., Hu, J.-J., . . . Peng, B.-W. (2015). TRPV1 promotes repetitive febrile seizures by pro-inflammatory cytokines in immature brain. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48, 68-77. doi: 10.1016/j.bbi.2015.01.017
- Huang, Y., Xu, H., Li, H., Yang, H., Chen, Y., & Shi, X. (2012). Pre-gestational stress reduces the ratio of 5-HIAA to 5-HT and the expression of 5-HT1A receptor and serotonin transporter in the brain of foetal rat. *BMC Neuroscience*, 13(1), 22.
- Hudon Thibeault, A. A., Derooy, K., Vaillancourt, C., & Sanderson, J. T. (2014). A unique co-culture model for fundamental and applied studies of human fetoplacental steroidogenesis and interference by environmental chemicals. *Environmental Health Perspectives*, 122(4), 371-377. doi: 10.1289/ehp.1307518
- Huizink, A., Menting, B., Oosterman, M., Verhage, M., Kunseler, F., & Schuengel, C. (2014). The interrelationship between pregnancy-specific anxiety and general anxiety across pregnancy: a longitudinal study. *Journal of Psychosomatic Obstetrics Gynecology*, 35(3), 92-100.
- Huizink, A. C. (2000). *Prenatal stress and its effect on infant development*. (Universiteit Utrecht).
- Huizink, A. C., De Medina, P. R., Mulder, E. J., Visser, G. H., & Buitelaar, J. K. (2002). *Prenatal maternal stress, HPA axis activity, and postnatal infant development*. Communication présentée International Congress Series.
- Huizink, A. C., Mulder, E. J., & Buitelaar, J. K. (2004). Prenatal stress and risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility? *Psychological Bulletin*, 130(1), 115-142. doi: 10.1037/0033-2909.130.1.115
- Huizink, A. C., Robles de Medina, P. G., Mulder, E. J., Visser, G. H., & Buitelaar, J. K. (2003). Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(6), 810-818.
- International League Against Epilepsy. (1993). Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 34(4).
- Ishiwata, H., Shiga, T., & Okado, N. (2005). Selective serotonin reuptake inhibitor treatment of early postnatal mice reverses their prenatal stress-induced brain dysfunction. *Neuroscience*, 133(4), 893-901.
- Jacobs, B. L., & Azmitia, E. C. (1992). Structure and function of the brain serotonin system. *Physiological Reviews*, 72(1), 165-229. doi: 10.1152/physrev.1992.72.1.165
- Jacoby, A., Snape, D., & Baker, G. A. (2009). Determinants of quality of life in people with epilepsy. *Neurologic clinics*, 27(4), 843-863.
- Jansen, C., Francomme, L., Vignal, J.-P., Jacquot, C., Schwan, R., Tyvaert, L., . . . Hingray, C. (2018). Interictal psychiatric comorbidities of drug-resistant focal epilepsy: Prevalence

- and influence of the localization of the epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, No Pagination Specified-No Pagination Specified. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.06.046
- Jansen, J., Beijers, R., Riksen-Walraven, M., & de Weerth, C. (2010). Cortisol reactivity in young infants. *Psychoneuroendocrinology*, *35*(3), 329-338.
- Jobe, P. C. (2003). Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective. *Epilepsy & Behavior*, *4*, 14-24.
- Jobe, P. C. (2004). Shared mechanisms of antidepressant and antiepileptic treatments: drugs and devices. *Clinical EEG and Neuroscience*, *35*(1), 25-37.
- Jobe, P. C., & Browning, R. A. (2005). The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. *Epilepsy & Behavior*, *7*(4), 602-619. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.07.014
- Joëls, M. (2009). Stress, the hippocampus, and epilepsy. *Epilepsia*, *50*(4), 586-597. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01902.x
- Johnson, A. B., Mliner, S. B., Depasquale, C. E., Troy, M., & Gunnar, M. R. (2018). Attachment security buffers the HPA axis of toddlers growing up in poverty or near poverty: Assessment during pediatric well-child exams with inoculations. *Psychoneuroendocrinology*, *95*, 120-127. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.030
- Johnson, A. L., McLeish, A. C., Alsaid-Habia, T., Shear, P. K., & Privitera, M. (2019). Anxiety sensitivity as a predictor of epilepsy-related quality of life and illness severity among adult epilepsy. *Cognitive Therapy and Research*, *43*(1), 6-13. doi: 10.1007/s10608-018-9951-4
- Jones, N. C., & O'Brien, T. J. (2013). Stress, epilepsy, and psychiatric comorbidity: How can animal models inform the clinic? *Epilepsy & Behavior*, *26*(3), 363-369. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.09.002
- Josephson, C. B., & Jetté, N. (2017). Psychiatric comorbidities in epilepsy. *International Review of Psychiatry*, *29*, 409-424. doi: 10.1080/09540261.2017.1302412
- Kagan, J., Reznick, J. S., & Snidman, N. (1987). The physiology and psychology of behavioral inhibition in children. *Child Development*, 1459-1473.
- Kalinichev, M., Easterling, K. W., Plotsky, P. M., & Holtzman, S. G. (2002). Long-lasting changes in stress-induced corticosterone response and anxiety-like behaviors as a consequence of neonatal maternal separation in Long-Evans rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *73*(1), 131-140.
- Kang, J.-Q., Shen, W., & Macdonald, R. L. (2006). Why does fever trigger febrile seizures? GABAA receptor $\gamma 2$ subunit mutations associated with idiopathic generalized epilepsies have temperature-dependent trafficking deficiencies. *Journal of Neuroscience*, *26*(9), 2590-2597.
- Kanner, A. M., Schachter, S. C., Barry, J. J., Hersdorffer, D. C., Mula, M., Trimble, M., . . . Gilliam, F. (2012). Depression and epilepsy: Epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy & Behavior*, *24*(2), 156-168. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.01.007
- Kapoor, A., Dunn, E., Kostaki, A., Andrews, M. H., & Matthews, S. G. (2006). Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. *The Journal of physiology*, *572*(1), 31-44.
- Karahoda, R., Horackova, H., Kastner, P., Matthios, A., Cerveny, L., Kucera, R., . . . Abad, C. (2020). Serotonin homeostasis in the materno-fetal interface at term: role of transporters

- (SERT/SLC6A4 and OCT3/SLC22A3) and monoamine oxidase A (MAO-A) in uptake and degradation of serotonin by human and rat term placenta. *Acta Physiologica*.
- Kasperavičiūtė, D., Catarino, C. B., Matarin, M., Leu, C., Novy, J., Tostevin, A., . . . Sisodiya, S. M. (2013). Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. *Brain*, *136*(10), 3140-3150. doi: 10.1093/brain/awt233
- Kauffman, M. A., Consalvo, D., Gonzalez-Morón, D., Aguirre, F., D'Alessio, L., & Kochen, S. (2009). Serotonin transporter gene variation and refractory mesial temporal epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Research*, *85*(2), 231-234. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.010>
- Keele, N. B. (2005). The role of serotonin in impulsive and aggressive behaviors associated with epilepsy-like neuronal hyperexcitability in the amygdala. *Epilepsy & Behavior*, *7*(3), 325-335. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.06.014
- King, S., & Laplante, D. P. (2005). The effects of prenatal maternal stress on children's cognitive development: Project Ice Storm. *Stress*, *8*(1), 35-45.
- Kipp, K. H., Mecklinger, A., Becker, M., Reith, W., & Gortner, L. (2010). Infant febrile seizures: Changes in declarative memory as revealed by event-related potentials. *Clinical Neurophysiology*, *121*(12), 2007-2016.
- Kipp, K. H., Opitz, B., Becker, M., Hofmann, J., Krick, C., Gortner, L., & Mecklinger, A. (2012). Neural correlates of recognition memory in children with febrile seizures: Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*, ArtID 17.
- Kira, R., Ishizaki, Y., Torisu, H., Sanefuji, M., Takemoto, M., Sakamoto, K., . . . Sakai, Y. (2010). Genetic susceptibility to febrile seizures: case-control association studies. *Brain & Development*, *32*(1), 57-63.
- Kiyasova, V., & Gaspar, P. (2011). Development of raphe serotonin neurons from specification to guidance. *European Journal of Neuroscience*, *34*(10), 1553-1562. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07910.x
- Klempan, T., Hudon-Thibeault, A.-A., Oufkir, T., Vaillancourt, C., & Sanderson, J. T. (2011). Stimulation of serotonergic 5-HT_{2A} receptor signaling increases placental aromatase (CYP19) activity and expression in BeWo and JEG-3 human choriocarcinoma cells. *Placenta*, *32*(9), 651-656.
- 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. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.01.009
- Koehl, M., Darnaudéry, M., Dulluc, J., Van Reeth, O., Le Moal, M., & Maccari, S. (1999). Prenatal stress alters circadian activity of hypothalamo-pituitary-adrenal axis and hippocampal corticosteroid receptors in adult rats of both gender. *Journal of Neurobiology*, *40*(3), 302-315.
- Koolhaas, J., Korte, S., De Boer, S., Van Der Vegt, B., Van Reenen, C., Hopster, H., . . . Blokhuis, H. (1999). Coping styles in animals: current status in behavior and stress-physiology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *23*(7), 925-935.
- Korbey, S. M., Heinrichs, S. C., & Leussis, M. P. (2008). Seizure susceptibility and locus ceruleus activation are reduced following environmental enrichment in an animal model of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *12*(1), 30-38. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.09.013

- Korgan, A. C., Green, A. D., Perrot, T. S., & Esser, M. J. (2014). Limbic system activation is affected by prenatal predator exposure and postnatal environmental enrichment and further moderated by dam and sex. *Behavioural Brain Research*, *259*, 106-118. doi: 10.1016/j.bbr.2013.10.037
- Korgan, A. C., Vonkeman, J., Esser, M. J., & Perrot, T. S. (2015). An enhanced home cage modulates hypothalamic CRH-ir labeling in juvenile rats, with and without sub-threshold febrile convulsions. *Developmental Psychobiology*, *57*(3), 374-381. doi: 10.1002/dev.21300
- Kotelevtsev, Y., Brown, R. W., Fleming, S., Kenyon, C., Edwards, C. R., Seckl, J. R., & Mullins, J. J. (1999). Hypertension in mice lacking 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *The Journal of Clinical Investigation*, *103*(5), 683-689.
- Kotwas, I., McGonigal, A., Khalfa, S., Bastien-Toniazzo, M., Bartolomei, F., & Micoulaud-Franchi, J.-A. (2018). A case-control study of skin conductance biofeedback on seizure frequency and emotion regulation in drug-resistant temporal lobe epilepsy. *International Journal of Psychophysiology*, *123*, 103-110. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2017.10.005
- 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.
- Ladd, C. O., Huot, R. L., Thirivikraman, K. V., Nemeroff, C. B., & Plotsky, P. M. (2004). Long-term adaptations in glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor mRNA and negative feedback on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis following neonatal maternal separation. *Biological Psychiatry*, *55*(4), 367-375. doi: 10.1016/j.biopsych.2003.10.007
- Lai, M.-C., Holmes, G. L., Lee, K.-H., Yang, S.-N., Wang, C.-A., Wu, C.-L., . . . Huang, L.-T. (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.
- Lanfume, L., Mongeau, R., Cohen-Salmon, C., & Hamon, M. (2008). Corticosteroid-serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *32*(6), 1174-1184.
- Lang, J. D., Taylor, D. C., & Kasper, B. S. (2018). Stress, seizures, and epilepsy: Patient narratives. *Epilepsy & Behavior*, *80*, 163-172. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.01.005
- Laplante, D. P., Barr, R. G., Brunet, A., Du Fort, G. G., Meaney, M. L., Saucier, J.-F., . . . King, S. (2004). Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers. *Pediatric Research*, *56*(3), 400-410.
- Laplante, D. P., Brunet, A., Schmitz, N., Ciampi, A., & King, S. (2008). Project Ice Storm: Prenatal Maternal Stress Affects Cognitive and Linguistic Functioning in 5½-Year-Old Children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *47*(9), 1063-1072. doi: 10.1097/CHI.0b013e31817eec80
- Laurent, L., Deroy, K., St-Pierre, J., Côté, F., Sanderson, J. T., & Vaillancourt, C. (2017). Human placenta expresses both peripheral and neuronal isoform of tryptophan hydroxylase. *Biochimie*, *140*, 159-165.
- Leonard, B. E. (2005). The HPA and immune axes in stress: The involvement of the serotonergic system. *European Psychiatry*, *20*, S302-S306. doi: 10.1016/S0924-9338(05)80180-4

- Lesch, K.-P., Araragi, N., Waider, J., van den Hove, D., & Gutknecht, L. (2012). Targeting brain serotonin synthesis: insights into neurodevelopmental disorders with long-term outcomes related to negative emotionality, aggression and antisocial behaviour. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *367*(1601), 2426-2443.
- Leung, A. K., & Robson, W. L. M. (2007). Febrile seizures. *Journal of Pediatric Health Care*, *21*(4), 250-255.
- Leussis, M. P., & Heinrichs, S. C. (2009). Quality of rearing guides expression of behavioral and neural seizure phenotypes in El mice. *Brain Research*, *1260*, 84-93.
- Levine, S., & Wiener, S. (1988). Psychoendocrine aspects of mother-infant relationships in nonhuman primates. *Psychoneuroendocrinology*, *13*(1-2), 143-154.
- Levitt, N. S., Lindsay, R. S., Holmes, M. C., & Seckl, J. R. (1996). Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology*, *64*(6), 412-418.
- LeWinn, K. Z., Stroud, L. R., Molnar, B. E., Ware, J. H., Koenen, K. C., & Buka, S. L. (2009). Elevated maternal cortisol levels during pregnancy are associated with reduced childhood IQ. *International Journal of Epidemiology*, *38*(6), 1700-1710.
- Lewis, D. V., Barboriak, D. P., MacFall, J. R., Provenzale, J. M., Mitchell, T. V., & VanLandingham, K. E. (2002). Do prolonged febrile seizures produce medial temporal sclerosis? Hypotheses, MR1 evidence and unanswered questions. *Progress in Brain Research*, *135*, 263-278.
- Lewis, D. V., Shinnar, S., Hesdorffer, D. C., Bagiella, E., Bello, J. A., Chan, S., . . . Moshé, S. L. (2014). Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Annals of Neurology*, *75*(2), 178-185.
- Li, J., Olsen, J., Obel, C., Christensen, J., Precht, D. H., & Vestergaard, M. (2009). Prenatal stress and risk of febrile seizures in children: A nationwide longitudinal study in Denmark. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *39*(7), 1047-1052. doi: 10.1007/s10803-009-0717-4
- Li, J., Vestergaard, M., Obel, C., Precht, D. H., Christensen, J., Lu, M., & Olsen, J. (2008). Prenatal stress and epilepsy in later life: a nationwide follow-up study in Denmark. *Epilepsy Research*, *81*(1), 52-57. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2008.04.014
- 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
- Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A., . . . Meaney, M. J. (1997). Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, *277*(5332), 1659-1662.
- Lobel, M., Cannella, D. L., Graham, J. E., DeVincenzi, C., Schneider, J., & Meyer, B. A. (2008). Pregnancy-specific stress, prenatal health behaviors, and birth outcomes. *Health Psychology*, *27*(5), 604-615. doi: 10.1037/a0013242
- Loscher, W. (2016). Fit for purpose application of currently existing animal models in the discovery of novel epilepsy therapies. *Epilepsy Research*, *126*, 157-184. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.05.016

- Lupien, S. J., King, S., Meaney, M. J., & McEwen, B. S. (2000). Child's stress hormone levels correlate with mother's socioeconomic status and depressive state. *Biological Psychiatry*, *48*(10), 976-980.
- 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., Maheu, F., Tu, M., Fiocco, A., & Schramek, T. E. (2007). The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain and Cognition*, *65*(3), 209-237.
- 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.
- Lupien, S. J., Parent, S., Evans, A. C., Tremblay, R. E., Zelazo, P. D., Corbo, V., . . . Séguin, J. R. (2011). Larger amygdala but no change in hippocampal volume in 10-year-old children exposed to maternal depressive symptomatology since birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(34), 14324-14329.
- Lyons-Ruth, K., Wolfe, R., & Lyubchik, A. (2000). Depression and the parenting of young children: making the case for early preventive mental health services. *Harvard Review of Psychiatry*, *8*(3), 148-153.
- MacKenzie, G., & Maguire, J. (2015). Chronic stress shifts the GABA reversal potential in the hippocampus and increases seizure susceptibility. *Epilepsy Research*, *109*, 13-27.
- Maddaloni, G., Migliarini, S., Napolitano, F., Giorgi, A., Nazzi, S., Biasci, D., . . . Galbusera, A. (2018). Serotonin depletion causes valproate-responsive manic-like condition and increased hippocampal neuroplasticity that are reversed by stress. *Scientific Reports*, *8*(1), 1-14.
- Mahmoodkhani, M., Saboory, E., Roshan-Milani, S., Azizi, N., Karimipour, M., Rasmi, Y., & Gholinejad, Z. (2018). Pregestational stress attenuated fertility rate in dams and increased seizure susceptibility in offspring. *Epilepsy & Behavior*, *79*, 174-179. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.12.016
- Makeig, S. (1993). Auditory event-related dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, *86*(4), 283-293.
- Marek, B., Kajdaniuk, D., Kos-Kudla, B., Kapustecki, J., Swietochowska, E., Ostrowska, Z., . . . Bienek, R. (2010). Mean daily plasma concentrations of beta-endorphin, leu-enkephalin, ACTH, cortisol, and DHEAS in epileptic patients with complex partial seizures evolving to generalized tonic-clonic seizures. *Endokrynologia Polska*, *61*(1), 103-110.
- Martinos, M. M., Yoong, M., Patil, S., Chong, W. K., Mardari, R., Chin, R. F., . . . Scott, R. C. (2013). Early developmental outcomes in children following convulsive status epilepticus: a longitudinal study. *Epilepsia*, *54*(6), 1012-1019.
- Mason, J. W. (1968). A review of psychoendocrine research on the sympathetic-adrenal medullary system. *Psychosomatic Medicine*, *30*(5), 631-653.
- Massot-Tarrús, A., & McLachlan, R. S. (2016). Marijuana use in adults admitted to a Canadian epilepsy monitoring unit. *Epilepsy & Behavior*, *63*, 73-78. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.08.002
- Matsui, F., Morimoto, M., Yoshimoto, K., Nakatomi, Y., Syoji, H., Nishimura, A., . . . Hosoi, H. (2010). Effects of stress of postnatal development on corticosterone, serotonin and

- behavioral changes. *Brain & Development*, 32(7), 517-523. doi: 10.1016/j.braindev.2009.09.001
- Mazarati, A., Shin, D., Kwon, Y. S., Bragin, A., Pineda, E., Tio, D., . . . Sankar, R. (2009). Elevated plasma corticosterone level and depressive behavior in experimental temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease*, 34(3), 457-461.
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'alessio, A. C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., . . . Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, 12(3), 342.
- McIntosh, J., Anisman, H., & Merali, Z. (1999). Short- and long-periods of neonatal maternal separation differentially affect anxiety and feeding in adult rats: gender-dependent effects. *Developmental Brain Research*, 113(1-2), 97-106.
- McKay, R. (2011). Developmental biology: Remarkable role for the placenta. *Nature*, 472(7343), 298-299. doi: 10.1038/472298a
- McKee, H. R., & Privitera, M. D. (2017). Stress as a seizure precipitant: Identification, associated factors, and treatment options. *Seizure*, 44, 21-26. doi: 10.1016/j.seizure.2016.12.009
- Meaney, M. J., Diorio, J., Francis, D., Weaver, S., Yau, J., Chapman, K., & Seckl, J. R. (2000). Postnatal handling increases the expression of cAMP-inducible transcription factors in the rat hippocampus: the effects of thyroid hormones and serotonin. *Journal of Neuroscience*, 20(10), 3926-3935.
- Meaney, M. J., & Szyf, M. (2005). Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 7(2), 103.
- Medel-Matus, J.-S., Shin, D., Sankar, R., & Mazarati, A. (2017). Kindling epileptogenesis and panic-like behavior: Their bidirectional connection and contribution to epilepsy-associated depression. *Epilepsy & Behavior*, 77, 33-38. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.10.001
- Merkenschlager, A., Todt, H., Pfluger, T., & Bernhard, M. K. (2009). Development of hippocampal sclerosis after a complex febrile seizure. *European Journal of Pediatrics*, 168(4), 487-490.
- Merlet, I., Ostrowsky, K., Costes, N., Ryvlin, P., Isnard, J., Faillenot, I., . . . Mauguiere, F. (2004). 5-HT1A receptor binding and intracerebral activity in temporal lobe epilepsy: an [18F]MPPF-PET study. *Brain*, 127(Pt 4), 900-913. doi: 10.1093/brain/awh109
- Micoulaud-Franchi, J.-A., Bartolomei, F., Duncan, R., & McGonigal, A. (2017). Evaluating quality of life in epilepsy: The role of screening for adverse drug effects, depression, and anxiety. *Epilepsy & Behavior*, 75, 18-24. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.07.016
- Migliarini, S., Pacini, G., Pelosi, B., Lunardi, G., & Pasqualetti, M. (2013). Lack of brain serotonin affects postnatal development and serotonergic neuronal circuitry formation. *Molecular Psychiatry*, 18(10), 1106-1118. doi: 10.1038/mp.2012.128
- Miyagawa, K., Tsuji, M., Fujimori, K., Saito, Y., & Takeda, H. (2011). Prenatal stress induces anxiety-like behavior together with the disruption of central serotonin neurons in mice. *Neuroscience Research*, 70(1), 111-117.
- Møller, R. S., Wuttke, T. V., Helbig, I., Marini, C., Johannesen, K. M., Brilstra, E. H., . . . Maljevic, S. (2017). Mutations in GABRB3: From febrile seizures to epileptic encephalopathies. *Neurology*, 88(5), 483-492. doi: 10.1212/WNL.0000000000003565

- Monteggia, L. M., Heimer, H., & Nestler, E. J. (2018). Meeting report: can we make animal models of human mental illness? *Biological Psychiatry*, *84*(7), 542-545.
- Moriyama, C., Galic, M. A., Mychasiuk, R., Pittman, Q. J., Perrot, T. S., Currie, R. W., & Esser, M. J. (2013). Prenatal transport stress, postnatal maternal behavior, and offspring sex differentially affect seizure susceptibility in young rats. *Epilepsy & Behavior*, *29*(1), 19-27. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.06.017
- Moseley, B., Bateman, L., Millichap, J. J., Wirrell, E., & Panayiotopoulos, C. P. (2013). Autonomic epileptic seizures, autonomic effects of seizures, and SUDEP. *Epilepsy & Behavior*, *26*(3), 375-385.
- Moshe, S., Shilo, M., Chodick, G., Yagev, Y., Blatt, I., Korczyn, A. D., & Neufeld, M. Y. (2008). Occurrence of seizures in association with work-related stress in young male army recruits. *Epilepsia*, *49*(8), 1451-1456. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01591.x
- Mueller, B. R., & Bale, T. L. (2008). Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *Journal of Neuroscience*, *28*(36), 9055-9065.
- Munger Clary, H. M., Snively, B. M., & Hamberger, M. J. (2018). Anxiety is common and independently associated with clinical features of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *85*, 64-71. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.05.024
- Mustonen, P., Karlsson, L., Scheinin, N. M., Kortelnuoma, S., Coimbra, B., Rodrigues, A. J., & Karlsson, H. (2018). Hair cortisol concentration (HCC) as a measure for prenatal psychological distress — A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, *92*, 21-28. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.03.019
- 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. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.11.003
- Naughton, M., Mulrooney, J. B., & Leonard, B. E. (2000). A review of the role of serotonin receptors in psychiatric disorders. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *15*(6), 397-415. doi: 10.1002/1099-1077(200008)15:6<397::AID-HUP212>3.0.CO;2-L
- Nelson, K. B., & Ellenberg, J. H. (1978). Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics*, *61*(5), 720-727.
- Nemeroff, C. C. (2004). Early-Life Adversity, CRF Dysregulation, and Vulnerability to Mood and Anxiety Disorders. *Psychopharmacology Bulletin*, *38*(1), 14-20.
- Neufeld, M. Y., Sadeh, M., Cohn, D. F., & Korczyn, A. D. (1994). Stress and epilepsy: the Gulf war experience. *Seizure*, *3*(2), 135-139.
- Neugebauer, R., Paik, M., Hauser, W. A., Nadel, E., Leppik, I., & Susser, M. (1994). Stressful life events and seizure frequency in patients with epilepsy. *Epilepsia*, *35*(2), 336-343.
- Nilsson, G., Westerlund, J., Fernell, E., Billstedt, E., Miniscalco, C., Arvidsson, T., . . . Gillberg, C. (2019). Neurodevelopmental problems should be considered in children with febrile seizures. *Acta Paediatrica*.
- Noble, A. J., & Marson, A. G. (2016). Which outcomes should we measure in adult epilepsy trials? The views of people with epilepsy and informal carers. *Epilepsy & Behavior*, *59*, 105-110. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.01.036
- Noble, A. J., Reilly, J., Temple, J., & Fisher, P. L. (2018). Cognitive-behavioural therapy does not meaningfully reduce depression in most people with epilepsy: A systematic review of clinically reliable improvement. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *89*, 1129-1137. doi: 10.1136/jnnp-2018-317997

- Nordt, M., Hoehl, S., & Weigelt, S. (2016). The use of repetition suppression paradigms in developmental cognitive neuroscience. *Cortex*, *80*, 61-75. doi: 10.1016/j.cortex.2016.04.002
- Notenboom, R. G. E., Ramakers, G. M. J., Kamal, A., Spruijt, B. M., & de Graan, P. N. E. (2010). Long-lasting modulation of synaptic plasticity in rat hippocampus after early-life complex febrile seizures. *European Journal of Neuroscience*, *32*(5), 749-758.
- Novakova, B., Harris, P. R., Ponnusamy, A., & Reuber, M. (2013). The role of stress as a trigger for epileptic seizures: A narrative review of evidence from human and animal studies. *Epilepsia*, *54*(11), 1866-1876. doi: 10.1111/epi.12377
- O'Connor, T. G., Ben-Shlomo, Y., Heron, J., Golding, J., Adams, D., & Glover, V. J. B. p. (2005). Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children. *Biological Psychiatry*, *58*(3), 211-217.
- O'Donnell, K., O'Connor, T. G., & Glover, V. (2009). Prenatal stress and neurodevelopment of the child: focus on the HPA axis and role of the placenta. *Developmental Neuroscience*, *31*(4), 285-292. doi: 10.1159/000216539
- O'Neill, D. (1958). Stress and epilepsy. *Medical world*, *89*(5), 425-428.
- O'Toole, K. K., Hooper, A., Wakefield, S., & Maguire, J. (2014). Seizure-induced disinhibition of the HPA axis increases seizure susceptibility. *Epilepsy research*, *108*(1), 29-43.
- Obradović, J., Bush, N. R., & Boyce, W. T. (2011). The interactive effect of marital conflict and stress reactivity on externalizing and internalizing symptoms: The role of laboratory stressors. *Development and Psychopathology*, *23*(1), 101-114.
- Ogawa, T., Mikuni, M., Kuroda, Y., Muneoka, K., Mori, K. J., & Takahashi, K. (1994). Periodic maternal deprivation alters stress response in adult offspring: potentiates the negative feedback regulation of restraint stress-induced adrenocortical response and reduces the frequencies of open field-induced behaviors. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *49*(4), 961-967.
- 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.
- Orosz, I., Hartel, C., Gottschalk, S., von Hof, K., Bien, C. G., & Sperner, J. (2011). Cerebral hemiatrophy associated with hippocampal sclerosis following a single prolonged febrile seizure. *European Journal of Pediatrics*, *170*(6), 789-794. doi: 10.1007/s00431-011-1445-2
- Oufkir, T., Arseneault, M., Sanderson, J. T., & Vaillancourt, C. (2010). The 5-HT 2A serotonin receptor enhances cell viability, affects cell cycle progression and activates MEK-ERK1/2 and JAK2-STAT3 signalling pathways in human choriocarcinoma cell lines. *Placenta*, *31*(5), 439-447. doi: 10.1016/j.placenta.2010.02.019
- Oufkir, T., & Vaillancourt, C. (2011). Phosphorylation of JAK2 by serotonin 5-HT2A receptor activates both STAT3 and ERK1/2 pathways and increases growth of JEG-3 human placental choriocarcinoma cell. *Placenta*, *32*(12), 1033-1040.
- Paquette, A. G., Lesieur, C., Armstrong, D. A., Koestler, D. C., Appleton, A. A., Lester, B. M., & Marsit, C. J. (2013). Placental HTR2A methylation is associated with infant neurobehavioral outcomes. *Epigenetics*, *8*(8), 796-801. doi: 10.4161/epi.25358
- Patterson, K. P., Barry, J. M., Curran, M. M., Singh-Taylor, A., Brennan, G., Rismanchi, N., . . . Baram, T. Z. (2017). Enduring memory impairments provoked by developmental

- febrile seizures are mediated by functional and structural effects of neuronal restrictive silencing factor. *Journal of Neuroscience*, 37(14), 3799-3812.
- Paulson, J. F., Dauber, S., & Leiferman, J. A. (2006). Individual and combined effects of postpartum depression in mothers and fathers on parenting behavior. *Pediatrics*, 118(2), 659-668. doi: 10.1542/peds.2005-2948
- Pavlidou, C., Watanabe, Y., & McEwen, B. S. (1993). Effects of glucocorticoids on hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus*, 3(2), 183-192.
- Pavlidou, E., Hagel, C., & Panteliadis, C. (2013). Febrile seizures: recent developments and unanswered questions. *Child's Nervous System*, 29(11), 2011-2017.
- Pavlidou, E., Tzitiviridou, M., Kontopoulos, E., & Panteliadis, C. P. (2008). Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain and Development*, 30(1), 7-13.
- Pineda, D. A., Palacio, L. G., Puerta, I. C., Merchán, V., Arango, C. P., Galvis, A. Y., . . . Arcos-Burgos, M. (2007). Environmental influences that affect attention deficit/hyperactivity disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 16(5), 337-346.
- Pinikahana, J., & Dono, J. (2009). The lived experience of initial symptoms of and factors triggering epileptic seizures. *Epilepsy & Behavior*, 15(4), 513-520. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.06.004
- Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1993). Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Molecular Brain Research*, 18(3), 195-200.
- Qi, J., Kim, M., Sanchez, R., Ziaee, S. M., Kohtz, J. D., & Koh, S. (2018). Enhanced susceptibility to stress and seizures in GAD65 deficient mice. *PLoS ONE*, 13(1).
- Quirin, M., Pruessner, J. C., & Kuhl, J. (2008). HPA system regulation and adult attachment anxiety: individual differences in reactive and awakening cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 33(5), 581-590. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.01.013
- 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. doi: 10.1007/s11011-012-9300-3
- Qulu, L., Daniels, W. M. U., & Mabandla, M. V. (2015). Exposure to prenatal stress has deleterious effects on hippocampal function in a febrile seizure rat model. *Brain Research*, 1624, 506-514. doi: 10.1016/j.brainres.2015.07.040
- Rajab, E., Abdeen, Z., Hassan, Z., Alsaffar, Y., Mandeel, M., Shawaaf, F. A., . . . Kamal, A. (2014). Cognitive performance and convulsion risk after experimentally-induced febrile-seizures in rat. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 34, 19-23.
- Ranganath, C., & Rainer, G. (2003). Cognitive neuroscience: Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(3), 193.
- Rao, U., Chen, L. A., Bidesi, A. S., Shad, M. U., Thomas, M. A., & Hammen, C. L. (2010). Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. *Biological Psychiatry*, 67(4), 357-364. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.10.017
- Raver, C. C., Blair, C., & Willoughby, M. (2013). Poverty as a predictor of 4-year-olds' executive function: New perspectives on models of differential susceptibility. *Developmental Psychology*, 49(2), 292.
- Reid, A. Y., Pittman, Q. J., & Teskey, G. C. (2012). A prolonged experimental febrile seizure results in motor map reorganization in adulthood. *Neurobiology of Disease*, 45(2), 692-700.

- Rice, F., Harold, G. T., Boivin, J., van den Bree, M., Hay, D. F., & Thapar, A. (2010). The links between prenatal stress and offspring development and psychopathology: disentangling environmental and inherited influences. *Psychological Medicine, 40*(2), 335-345. doi: 10.1017/S0033291709005911
- Rich, S., Annegers, J., Hauser, W., & Anderson, V. (1987). Complex segregation analysis of febrile convulsions. *American Journal of Human Genetics, 41*(2), 249.
- Roesch, S. C., Schetter, C. D., Woo, G., & Hobel, C. J. (2004). Modeling the types and timing of stress in pregnancy. *Anxiety, Stress & Coping, 17*(1), 87-102.
- Rogozea, R., Florea-Ciociu, V., & Constantinovici, A. (1983). Habituation of the orienting reaction in patients with epileptogenic cerebral tumours. *Biological Psychology, 16*(1-2), 65-84. doi: 10.1016/0301-0511(83)90055-8
- Rogozea, R., Florea-Ciociu, V., Hațegan, D., Voiculesț, N., & Cincă, S. (1992). Habituation of orienting reaction in therapy-resistant generalized epilepsy. *Revue Roumaine de Neurologie et Psychiatrie, 30*(4), 243-264.
- Roth, T. L., Lubin, F. D., Funk, A. J., & Sweatt, J. D. (2009). Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biological Psychiatry, 65*(9), 760-769. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.028
- Roy, H., Lippe, S., Lussier, F., Sauerwein, H. C., Lortie, A., Lacroix, J., & Lassonde, M. (2011). Developmental outcome after a single episode of status epilepticus. *Epilepsy & Behavior, 21*(4), 430-436.
- 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: 10.1016/j.ijdevneu.2011.09.001
- Sadaghiani, M. M., & Saboory, E. (2010). Prenatal stress potentiates pilocarpine-induced epileptic behaviors in infant rats both time and sex dependently. *Epilepsy & Behavior, 18*(3), 166-170.
- Saghazadeh, A., Gharedaghi, M., Meysamie, A., Bauer, S., & Rezaei, N. (2014). Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in febrile seizures and epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Reviews in the Neurosciences, 25*(2), 281-305. doi: 10.1515/revneuro-2013-0045
- Saghazadeh, A., Mastrangelo, M., & Rezaei, N. (2014). Genetic background of febrile seizures. *Reviews in the Neurosciences, 25*(1), 129-161. doi: 10.1515/revneuro-2013-0053
- Salzberg, M., Kumar, G., Supit, L., Jones, N. C., Morris, M. J., Rees, S., & O'Brien, T. J. (2007). Early postnatal stress confers enduring vulnerability to limbic epileptogenesis. *Epilepsia, 48*(11), 2079-2085. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01246.x
- Sanchez, M. M. (2006). The impact of early adverse care on HPA axis development: nonhuman primate models. *Hormones and Behavior, 50*(4), 623-631.
- Sanchez, M. M., Ladd, C. O., & Plotsky, P. M. (2001). Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: evidence from rodent and primate models. *Development and Psychopathology, 13*(3), 419-449.
- Sánchez, M. M., Noble, P. M., Lyon, C. K., Plotsky, P. M., Davis, M., Nemeroff, C. B., & Winslow, J. T. (2005). Alterations in diurnal cortisol rhythm and acoustic startle response in nonhuman primates with adverse rearing. *Biological Psychiatry, 57*(4), 373-381.

- Sarkisian, M. R. (2001). Overview of the Current Animal Models for Human Seizure and Epileptic Disorders. *Epilepsy & Behavior*, 2(3), 201-216. doi: 10.1006/ebch.2001.0193
- Sarkisova, K. Y., Fedotova, I. B., Surina, N. M., Nikolaev, G. M., Perepelkina, O. V., Kostina, Z. A., & Poletaeva, I. I. (2017). Genetic background contributes to the co-morbidity of anxiety and depression with audiogenic seizure propensity and responses to fluoxetine treatment. *Epilepsy & Behavior*, 68, 95-102. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.12.025
- Sarnyai, Z., Sibille, E. L., Pavlides, C., Fenster, R. J., McEwen, B. S., & Toth, M. (2000). Impaired hippocampal-dependent learning and functional abnormalities in the hippocampus in mice lacking serotonin(1A) receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(26), 14731-14736. doi: 10.1073/pnas.97.26.14731
- Sartori, S., Nosadini, M., Tessarin, G., Boniver, C., Frigo, A. C., Toldo, I., . . . Da Dalt, L. (2019). First-ever convulsive seizures in children presenting to the emergency department: Risk factors for seizure recurrence and diagnosis of epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 61(1), 82-90. doi: 10.1111/dmcn.14015
- Sawyer, N. T., & Escayg, A. (2010). Stress and epilepsy: multiple models, multiple outcomes. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 27(6), 445-452.
- Schauwecker, P. E. (2011). The relevance of individual genetic background and its role in animal models of epilepsy. *Epilepsy Research*, 97(1-2), 1-11. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.09.005
- Schloss, P., & Williams, D. C. (1998). The serotonin transporter: a primary target for antidepressant drugs. *Journal of Psychopharmacology*, 12(2), 115-121. doi: 10.1177/026988119801200201
- Schmid-Schönbein, C. (1998). Improvement of seizure control by psychological methods in patients with intractable epilepsies. *Seizure*, 7(4), 261-270.
- Schmitt, J. A., Wingen, M., Ramaekers, J. G., Evers, E. A., & Riedel, W. J. (2006). Serotonin and human cognitive performance. *Current Pharmaceutical Design*, 12(20), 2473-2486.
- Schneider, M. L., Roughton, E. C., Koehler, A. J., & Lubach, G. R. (1999). Growth and development following prenatal stress exposure in primates: an examination of ontogenetic vulnerability. *Child Development*, 70(2), 263-274.
- Schridde, U., & van Luijtelaaar, 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.
- Scott, A. J., Sharpe, L., Thayer, Z., Miller, L. A., Wong, T., Parratt, K., & Nikpour, A. (2018). A qualitative examination and theoretical model of anxiety in adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 85, 95-104. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.05.023
- Scott, R., Gadian, D., King, M., Chong, W., Cox, T., Neville, B., & Connelly, A. (2002). Magnetic resonance imaging findings within 5 days of status epilepticus in childhood. *Brain*, 125(9), 1951-1959.
- Scott, R. C. (2010). Adverse outcomes following convulsive status epilepticus in children: Relationship with hippocampal injury. *Epilepsia*, 51(Suppl 3), 178-181.
- Scott, R. C., King, M. D., Gadian, D. G., Neville, B. G., & Connelly, A. (2006). Prolonged Febrile Seizures are Associated with Hippocampal Vasogenic Edema and Developmental Changes. *Epilepsia*, 47(9), 1493-1498.
- Seckl, J. R. (2007). Glucocorticoids, developmental 'programming' and the risk of affective dysfunction. Dans E. R. De Kloet, M. S. Oitzl & E. Vermetten (dir.), *Progress in Brain Research* (Vol. 167, p. 17-34): Elsevier.

- Seckl, J. R., & Holmes, M. C. (2007). Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal'programming'of adult pathophysiology. *Nature Clinical Practice : Endocrinology metabolism*, 3(6), 479-488.
- Shahrokhi, A., Zare-Shahabadi, A., Soltani, S., Soleimani, F., Vameghi, R., Konjkav, A. R., . . . Rezaei, N. (2015). Association of TGFB, but not IL10, single nucleotide polymorphisms with febrile seizures. *Seizure*, 29, 148-152. doi: 10.1016/j.seizure.2015.05.001
- Shallie, P. D., & Naicker, T. (2019). The placenta as a window to the brain: A review on the role of placental markers in prenatal programming of neurodevelopment. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 73, 41-49.
- Shang, N.-X., Zou, L.-P., Zhao, J.-B., Zhang, F., & Li, H. (2010). Association between prenatal stress and infantile spasms: a case-control study in China. *Pediatric Neurology*, 42(3), 181-186.
- Sheppard, E. (2019). *The impact of early life seizures on cognitive development*. (University of Montreal, Montréal).
- Shinnar, R. C., Shinnar, S., Hesdorffer, D. C., O'Hara, K., Conklin, T., Cornett, K. M., . . . Sun, S. (2017). Parental stress, pediatric quality of life, and behavior at baseline and one-year follow-up: Results from the FEBSTAT study. *Epilepsy & Behavior*, 69, 95-99. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.01.024
- Shinnar, S. (2002). Do febrile seizures lead to temporal lobe epilepsy? Prospective and epidemiological studies. Dans T. Z. Baram & S. Shinnar (dir.), *Febrile Seizures* (p. 87-101). San Diego, Ca, US: Academic Press.
- Shinnar, S., & Glauser, T. A. (2002). Febrile seizures. *Journal of Child Neurology*, 17(1 suppl), S44-S52.
- Sloven, N., McLaughlin, K. A., & Shonkoff, J. P. (2014). Interventions to improve cortisol regulation in children: a systematic review. *Pediatrics*, 133(2), 312-326.
- Soltani, S., Zare-Shahabadi, A., Shahrokhi, A., Rezaei, A., Zoghi, S., Zamani, G. R., . . . Rezaei, N. (2016). Association of interleukin-1 gene cluster and interleukin-1 receptor polymorphisms with febrile seizures. *Journal of Child Neurology*, 31(6), 673-677. doi: 10.1177/0883073815610429
- Sonier, B., Lavigne, C., Arseneault, M., Ouellette, R., & Vaillancourt, C. (2005). Expression of the 5-HT2A serotonergic receptor in human placenta and choriocarcinoma cells: mitogenic implications of serotonin. *Placenta*, 26(6), 484-490. doi: 10.1016/j.placenta.2004.08.003
- 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), 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. doi: 10.1016/j.seizure.2007.09.003
- Srinivasan, J., Wallace, K. A., & Scheffer, I. E. (2005). Febrile seizures. *Australian family physician*, 34(12), 1021.
- St-Pierre, J., Laurent, L., King, S., & Vaillancourt, C. (2016). Effects of prenatal maternal stress on serotonin and fetal development. *Placenta*, 48 Suppl 1, S66-S71. doi: 10.1016/j.placenta.2015.11.013

- St-Pierre, J., Plante, D. P., Elgbeili, G., King, S., & Vaillancourt, C. (2015). Prenatal maternal stress alters placental serotonin system in a foetal sex dependent manner. *Placenta*, *9*(36), A9.
- Stafstrom, C. E. (2002). The incidence and prevalence of febrile seizures (*Febrile Seizures* (p. 1-25): Elsevier.
- Stanton, M. E., Gutierrez, Y. R., & Levine, S. (1988). Maternal deprivation potentiates pituitary-adrenal stress responses in infant rats. *Behavioral Neuroscience*, *102*(5), 692-700.
- Statnick, M., Dailey, J., Jobe, P., & Browning, R. (1996). Abnormalities in 5-HT1A and 5-HT1B receptor binding in severe-seizure genetically epilepsy-prone rats (GEPR-9s). *Neuropharmacology*, *35*(1), 111-118.
- Stott, D., & Latchford, S. A. (1976). Prenatal antecedents of child health, development, and behavior: An epidemiological report of incidence and association. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *15*(1), 161-191.
- Swinkels, W. A., Engelsman, M., Kasteleijn-Nolst Trenite, D. G., Baal, M. G., de Haan, G. J., & Oosting, J. (1998). Influence of an evacuation in February 1995 in The Netherlands on the seizure frequency in patients with epilepsy: a controlled study. *Epilepsia*, *39*(11), 1203-1207.
- Temkin, N. R., & Davis, G. R. (1984). Stress as a risk factor for seizures among adults with epilepsy. *Epilepsia*, *25*(4), 450-456.
- Teskey, G. C., Radford, K. S., Seif, I., & Dyck, R. H. (2004). MAOA knockout mice are more susceptible to seizures but show reduced epileptogenesis. *Epilepsy Research*, *59*(1), 25-34.
- Theodore, W. H. (2003). Does serotonin play a role in epilepsy? *Epilepsy Currents*, *3*(5), 173-177.
- Theodore, W. H., Wiggs, E. A., Martinez, A. R., Dustin, I. H., Khan, O. I., Appel, S., . . . Sato, S. (2012). Serotonin 1A receptors, depression, and memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *53*(1), 129-133.
- Toczek, M. T., Carson, R. E., Lang, L., Ma, Y., Spanaki, M. V., Der, M. G., . . . Theodore, W. H. (2003). PET imaging of 5-HT1A receptor binding in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology*, *60*(5), 749-756. doi: 10.1212/01.wnl.0000049930.93113.20
- Trinka, E., Unterrainer, J., Haberlandt, E., Luef, G., Unterberger, I., Niedermüller, U., . . . Bauer, G. (2002). Childhood febrile convulsions—which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Research*, *50*(3), 283-292.
- Tronick, E. Z. (1989). Emotions and emotional communication in infants. *American Psychologist*, *44*(2), 112.
- Turk-Browne, N. B., Scholl, B. J., & Chun, M. M. (2008). Babies and brains: habituation in infant cognition and functional neuroimaging. *Frontiers in Human Neuroscience*, *2*, 16.
- Tuveri, A., Paoletti, A. M., Orru, M., Melis, G. B., Marotto, M. F., Zedda, P., . . . Concas, A. (2008). Reduced serum level of THDOC, an anticonvulsant steroid, in women with perimenstrual catamenial epilepsy. *Epilepsia*, *49*(7), 1221-1229. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01555.x
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2006). Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*, *52*(1), 155-168.
- Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*, 397. doi: 10.1038/nrn2647

- Umeoka, E. H. L., Robinson, E. J., Turimella, S. L., van Campen, J. S., Motta-Teixeira, L. C., Sarabdjitsingh, R. A., . . . Joëls, M. (2019). Hyperthermia-induced seizures followed by repetitive stress are associated with age-dependent changes in specific aspects of the mouse stress system. *Journal of Neuroendocrinology*, No Pagination Specified-No Pagination Specified. doi: 10.1111/jne.12697
- Unal, R., Ahmed, B., Jeffus, B., Harney, J., Lyle, C., Wu, Y.-K., . . . Kilic, F. (2007). At diabetes-like concentration, glucose down-regulates the placental serotonin transport system in a cell-cycle-dependent manner. *Journal of Neurochemistry*, *101*(4), 937.
- van Campen, J. S., Hessel, E. V. S., Bohmbach, K., Rizzi, G., Lucassen, P. J., Lakshmi Turimella, S., . . . Joels, M. (2018). Stress and Corticosteroids Aggravate Morphological Changes in the Dentate Gyrus after Early-Life Experimental Febrile Seizures in Mice. *Frontiers in Endocrinology*, *9*, 3. doi: 10.3389/fendo.2018.00003
- van Campen, J. S., Hompe, E. L., Jansen, F. E., Velis, D. N., Otte, W. M., van de Berg, F., . . . Joels, M. (2016). Cortisol fluctuations relate to interictal epileptiform discharges in stress sensitive epilepsy. *Brain*, aww071.
- van Campen, J. S., Jansen, F. E., de Graan, P. N. E., Braun, K. P. J., & Joëls, M. (2014). Early life stress in epilepsy: A seizure precipitant and risk factor for epileptogenesis. *Epilepsy & Behavior*, *38*, 160-171. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.09.029
- van Campen, J. S., Jansen, F. E., Pet, M. A., Otte, W. M., Hillegers, M. H. J., Joels, M., & Braun, K. P. J. (2015). Relation between stress-precipitated seizures and the stress response in childhood epilepsy. *Brain*, *138*(8), 2234-2248. doi: 10.1093/brain/awv157
- van Campen, J. S., Jansen, F. E., Steinbusch, L. C., Joëls, M., & Braun, K. P. J. (2012). Stress sensitivity of childhood epilepsy is related to experienced negative life events. *Epilepsia*, *53*(9), 1554-1562. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03566.x
- van Campen, J. S., Valentijn, F. A., Jansen, F. E., Joëls, M., & Braun, K. P. J. (2015). Seizure occurrence and the circadian rhythm of cortisol: A systematic review. *Epilepsy & Behavior*, *47*, 132-137. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.071
- van den Bergh, B. R., Mennes, M., Stevens, V., van der Meere, J., Börger, N., Stiers, P., . . . Lagae, L. (2006). ADHD deficit as measured in adolescent boys with a continuous performance task is related to antenatal maternal anxiety. *Pediatric Research*, *59*(1), 78.
- van den Hove, D., Lauder, J., Scheepens, A., Prickaerts, J., Blanco, C., & Steinbusch, H. (2006). Prenatal stress in the rat alters 5-HT1A receptor binding in the ventral hippocampus. *Brain Research*, *1090*(1), 29-34.
- VanLandingham, K. E., Heinz, E. R., Cavazos, J. E., & Lewis, D. V. (1998). Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Annals of Neurology*, *43*(4), 413-426.
- Veenema, A. H., Blume, A., Niederle, D., Buwalda, B., & Neumann, I. D. (2006). Effects of early life stress on adult male aggression and hypothalamic vasopressin and serotonin. *European Journal of Neuroscience*, *24*(6), 1711-1720.
- Velasquez, J. C., Goeden, N., & Bonnin, A. (2013). Placental serotonin: implications for the developmental effects of SSRIs and maternal depression. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *7*, 47. doi: 10.3389/fncel.2013.00047
- Verity, C. M., Greenwood, R., & Golding, J. (1998). Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *New England Journal of Medicine*, *338*(24), 1723-1728.

- 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.
- Vestergaard, M., Pedersen, C. B., Sidenius, P., Olsen, J., & Christensen, J. (2007). The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *American journal of epidemiology*, *165*(8), 911-918.
- Vezzani, A., French, J., Bartfai, T., & Baram, T. Z. (2011). The role of inflammation in epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, *7*(1), 31.
- Viau, M., Lafond, J., & Vaillancourt, C. (2009). Expression of placental serotonin transporter and 5-HT 2A receptor in normal and gestational diabetes mellitus pregnancies. *Reproductive biomedicine online*, *19*(2), 207-215.
- Wadhwa, P. D., Sandman, C. A., Porto, M., Dunkel-Schetter, C., & Garite, T. J. (1993). The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: a prospective investigation. *American Journal of Obstetrics Gynecology*, *169*(4), 858-865.
- Waruiru, C., & Appleton, R. (2004). Febrile seizures: an update. *Archives of Disease in Childhood*, *89*(8), 751-756.
- Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., . . . Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, *7*(8), 847.
- Webster, A., & Mawer, G. E. (1989). Seizure frequency and major life events in epilepsy. *Epilepsia*, *30*(2), 162-167.
- Weinstock, M. (1997). Does prenatal stress impair coping and regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *21*(1), 1-10.
- Weinstock, M. (2011). Sex-dependent changes induced by prenatal stress in cortical and hippocampal morphology and behaviour in rats: An update. *Stress*, *14*(6), 604-613. doi: 10.3109/10253890.2011.588294
- Weiss, L., Escayg, A., Kearney, J., Trudeau, M., MacDonald, B., Mori, M., . . . Meisler, M. (2003). Sodium channels SCN1A, SCN2A and SCN3A in familial autism. *Molecular Psychiatry*, *8*(2), 186.
- Westerneng, M., Witteveen, A. B., Warmelink, J. C., Spelten, E., Honig, A., & de Cock, P. (2017). Pregnancy-specific anxiety and its association with background characteristics and health-related behaviors in a low-risk population. *Comprehensive Psychiatry*, *75*, 6-13. doi: 10.1016/j.comppsy.2017.02.002
- Wiggs, C. L., & Martin, A. (1998). Properties and mechanisms of perceptual priming. *Current Opinion in Neurology*, *8*(2), 227-233.
- Wiglusz, M. S., Landowski, J., & Cubała, W. J. (2018). Prevalence of anxiety disorders in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *79*, 1-3. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.11.025
- Wu, H. H., Choi, S., & Levitt, P. (2016). Differential patterning of genes involved in serotonin metabolism and transport in extra-embryonic tissues of the mouse. *Placenta*, *42*, 74-83. doi: 10.1016/j.placenta.2016.03.013
- Wulsin, A. C., Franco-Villanueva, A., Romancheck, C., Morano, R. L., Smith, B. L., Packard, B. A., . . . Herman, J. P. (2018). Functional disruption of stress modulatory circuits in a model of temporal lobe epilepsy. *PLoS ONE*, *13*(5).

- Yoong, M., Martinos, M. M., Chin, R. F., Clark, C. A., & Scott, R. C. (2013). Hippocampal volume loss following childhood convulsive status epilepticus is not limited to prolonged febrile seizures. *Epilepsia*, *54*(12), 2108-2115.
- Yoong, M., Seunarine, K., Martinos, M., Chin, R., Clark, C., & Scott, R. (2013). Prolonged febrile seizures cause reversible reductions in white matter integrity. *Neuroimage: Clinical*, *3*, 515-521.
- Yu, Y. H., Lee, K., Sin, D. S., Park, K.-H., Park, D.-K., & Kim, D.-S. (2017). Altered functional efficacy of hippocampal interneuron during epileptogenesis following febrile seizures. *Brain Research Bulletin*, *131*, 25-38. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.02.009
- Yuen, A. W., Keezer, M. R., & Sander, J. W. (2018). Epilepsy is a neurological and a systemic disorder. *Epilepsy & Behavior*, *78*, 57-61.
- Zelnik, N., Kahana, L., Rafael, A., & Besner, I. (1991). Prolactin and cortisol levels in various paroxysmal disorders in childhood. *Pediatrics*, *88*(3), 486-489.
- Zhang, G., Raol, Y. S. H., Hsu, F. C., & Brooks-Kayal, A. R. (2004). Long-term alterations in glutamate receptor and transporter expression following early-life seizures are associated with increased seizure susceptibility. *Journal of Neurochemistry*, *88*(1), 91-101.
- Zhang, S.-W., & Liu, Y.-X. (2008). Changes of serum adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels during sleep seizures. *Neuroscience bulletin*, *24*(2), 84-88.
- Zhang, Y.-H., Burgess, R., Malone, J. P., Glubb, G. C., Helbig, K. L., Vadlamudi, L., . . . Scheffer, I. E. (2017). Genetic epilepsy with febrile seizures plus: Refining the spectrum. *Neurology*, *89*(12), 1210-1219. doi: 10.1212/WNL.00000000000004384
- Zhao, Q., & Bonnin, A. (2020). Roles of serotonin in the fetal brain (*Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 31, p. 437-447): Elsevier.
- Zobel, A., Wellmer, J., Schulze-Rauschenbach, S., Pfeiffer, U., Schnell, S., Elger, C., & Maier, W. (2004). Impairment of inhibitory control of the hypothalamic pituitary adrenocortical system in epilepsy. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *254*(5), 303-311.

Annexe I : The relationship between acute stress and EEG repetition suppression in infants

Deguire, F. ^{1,2,3}, Thébaault-Dagher, F.^{1,2,3}, Barlaam, F. ³, Côté, V. ^{1,2,3}, Knoth, I.S. ³, Lafontaine,
M.-P. ^{1,2,3}, Lupien, S.J.^{4,5}, Lippé, S. ^{1,2,3}

¹ Department of Psychology, Université de Montréal, ² Centre de recherche en neuropsychologie et cognition, Université de Montréal, ³ CHU Sainte-Justine Research Center, Université de Montréal, ⁴ Psychiatry Department, Université de Montréal, ⁵ Center for Studies on Human Stress, Institut universitaire en santé mentale de Montréal

Publié dans *Psychoneuroendocrinology* (2019), *104*, 2013-209, DOI :
10.1016/j.psyneuen.2019.03.004

Justification : Cette étude présente des analyses effectuées seulement sur le groupe contrôle de notre deuxième devis expérimental. L'auteure de cette thèse a donc contribué à la création du devis expérimental, au recrutement et aux évaluations, à la création, l'organisation et la mise à jour de la base de données ainsi qu'aux analyses en lien avec le cortisol salivaire. Elle évalue l'influence du stress sur le patron d'activité électrophysiologique étudié dans l'**article 5** de la présente thèse.

Highlights

- Cortisol concentrations are associated with EEG repetition suppression in infants.
- Cortisol concentrations influence vigilance and the orienting response in infants.
- Vigilance and the orienting response in infants change with age

Abstract

Over activation of the hypothalamo–pituitary–adrenal (HPA) axis in stress situations is known to influence learning and memory. In adults, an inverted-U shape relationship between acute stress, and learning and memory has been demonstrated. Whether this model fits learning performances in infants is unknown. In this study, we used EEG repetition suppression as physiological measure of learning and salivary cortisol in response to a stressor to investigate the relationship between acute stress and learning in infants. We hypothesized that EEG repetition suppression would be modulated by acute stress following an inverted-U shape relationship. Saliva samples were collected during an EEG experiment before, during and after EEG net installation in 37 healthy infants (18 males) aged between 6 and 26 months. The effect of variation in stress hormones on repetition suppression were modeled using a linear mixed model, with cortisol, age and sex as predictors. Results indicated that in healthy infants, elevations in stress hormones within the normal range are associated with a higher repetition suppression response and an increased response to the first presentation of the stimulus. The later increase could be related to vigilance. Considering that early childhood is a critical period of development, future studies should keep investigating the influence of stress on learning processes in infants.

Keywords: HPA axis; acute stress; learning; repetition suppression; infancy; electroencephalography.

1. Introduction

Stress, through hormones release, can affect learning and memory (Lupien and Lepage, 2001). More specifically, the relationship between acute stress and learning and memory has been shown to follow an inverted-U shape model, meaning cognitive functions are enhanced under stress levels that are not too low or too high. This inverted-U shape relationship has been

well documented in adults (Lupien et al., 2005; Lupien and McEwen, 1997), however, it is unknown if learning and memory is similarly influenced by acute stress in infants. Considering that early life is a crucial learning period for later development, it is mandatory to have a better understanding of learning and memory modulators during this period.

When encountering a stressful situation, activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis leads to the release of glucocorticoids, predominantly cortisol in humans. Several structures with large numbers of glucocorticoids receptors, such as hippocampus, amygdala and prefrontal cortex, are important regulators of the HPA axis (Dedovic et al., 2009). The inverted-U shape relationship between acute stress and learning has been linked to the modulatory effect of stress hormones on long-term potentiation (LTP), a long-lasting increased synaptic efficacy mechanism (Teyler and DiScenna, 1987; Zoladz and Diamond, 2009). Acute stress leads to impaired long-term potentiation (LTP) and increased long-term depression (LTD) in the hippocampus, which results in a prolonged reduction in synaptic efficiency involved in hippocampus-dependant functions (Kim and Diamond, 2002; Wong et al., 2007). Adult data indicates that when all receptors are saturated under high stress levels, learning is impaired. On the contrary, learning is enhanced under low stress levels since both types of receptors are not fully saturated (Lupien et al., 2005; Zoladz and Diamond, 2009).

Studies on the effect of acute stress on learning in infants have been hindered by the difficulty to measure learning in this population. Infant EEG experiments offer the possibility to examine neural learning responses more precisely in developmental studies. Repetition suppression, in particular, is a well-documented phenomenon thought to reflect learning mechanisms (Bouchon et al., 2015; Nordt et al., 2016; Snyder and Keil, 2008). Repetition suppression refers to the reduction of neural activity in response to the repeated presentation of a stimulus (Schacter and Buckner, 1998). This phenomenon, observables in all age groups, is present at many cortical levels and can be assessed using multiple functional neuroimaging techniques, such as EEG (Grill-Spector et al., 2006). In developmental research, this phenomenon is referred to as neural habituation (Nordt et al., 2016; Sirois and Mareschal, 2002). An early ERP repetition study by Dehaene-Lambertz and Dehaene (1994) demonstrated strong repetition suppression effects in very young infants. They presented two-to-three-months-old children with sequences of five syllables and found a positive peak around 400 ms that decreased in amplitude at the second presentation of the stimulus at posterior temporal channels.

Moreover, it has been proposed that neural habituation is the correlate of behavioral habituation reflecting a form of learning (Turk-Browne et al., 2008). This form of learning plays a major role in perceptual and cognitive development in early childhood (Sandman et al., 1997). Thereby, a study by Snyder and Keil (2008) showed that a reduction of activity in the posterior regions during an encoding phase of faces and objects was associated with a looking preference for novel compared to familiar stimuli.

Vigilance, an arousal state operating through the HPA axis (Hancock, 1989), could play a role in the habituation response. Vigilance refers to the ability of orienting and maintaining attention to a task and remaining alert to stimuli for a certain period of time (Parasuraman, 1986). The relationship between cognitive performances and states of cortical activation has been described as an inverted-U shape, such that performance is enhanced during arousal states that are neither too high nor too low (Oken et al., 2006). With decreased vigilance, decreased event-related potentials amplitudes and a decreased orienting response were found (Oken et al., 2006).

Early childhood is a critical period for brain development, especially for the development of brain structures involved in learning and memory. The stress-learning relationship and the brain mechanisms affected by acute stress during the first year of life are still unclear. Here, we investigated how variation in stress hormones, measured through salivary cortisol collected after a potentially stressful situation, affects EEG repetition suppression in infants. We hypothesized that the relationship follows the same inverted-U shape model as found in adults. We expect to find greater repetition suppression response under normal cortisol levels and poorer repetition suppression response under very low and very high cortisol levels.

2. Method

2.1 Participants

Forty-eight (25 males) healthy infants aged between 6 to 26 months (*mean age* \pm *SD*: 15.77 \pm 6.03) participated in the study. Families were recruited in day cares and through social networks. Developmental information was gathered from an in-house developmental questionnaire completed by the parents. All infants were born at term with no significant pregnancy or delivery complications, had no significant health problems or suspicions of developmental delay. Parents gave informed written consent prior to the study. The study was approved by the ethics, administrative and scientific committees of the Ste-Justine's University

Hospital Research Center. EEG data of five participants was rejected because of excessive movement artefacts, four participants were excluded from the analyses because they had incomplete salivary cortisol data and two others were excluded because of potentially contaminated saliva samples, and because of extreme scores (+3 Z score) on multiple variables regarding saliva protocol characteristics, respectively. Therefore, the final sample was composed of 37 infants (18 males; *mean age* \pm *SD*: 14.78 \pm 5.63).

2.2 Materials and procedure

2.2.1 Cortisol

Cortisol reactivity to stress was assessed using salivary cortisol. Saliva samples were collected using Salivette device (SalivaBio Children's Swab; Salimetrics LLC, Carlsbad, CA). A sterile synthetic swab was placed in the participant's mouth for intervals of 15 to 30 seconds, for a total of 60 to 90 seconds. It was then placed in a pierced tube, fitted in an external tube. Installation of the EEG net served as the stressor since exposure to medical procedures have been shown to lead to increased stress reactivity in children, as assessed through stress hormone levels (Gunnar and White, 2001; Lupien et al., 2011). Furthermore, EEG evaluation was a novel experience for the participants. To prevent children from pulling on the EEG net, parents had to restrain their arms which could lead to frustration and implied reduced parental support during the stressful situation (Gunnar et al., 2009). Saliva samples were collected before entering the EEG exam room, 20 minutes and 45 minutes following the stressor. In order to prevent any contaminations or spike in cortisol levels, parents were asked to not feed their infants throughout the experiment. The mouth was rinsed with water prior to sample collection when participants had taken food or put an object (i.e. toys, pacifier) in their mouth. Only five participants ate during the testing and two participants took medication (i.e., acetaminophen or antibiotics) the day of the testing. Stress measures of these participants were not statically different from the other participants ($Z < 3$). Inter-assay CV for our analyses varied from 2.75 to 6.53%, while only two samples had a CV over 15%. Single cortisol values were used in 12.4 % of samples and no sample included in the analyses were rerun at dilution since the samples that were rerun still showed significant outlying values.

To reduce bacterial growth, saliva samples were frozen at -80°C until further analysis. Samples were then brought to room temperature and centrifuged at 15000g x 15 minutes. Saliva was analysed with a high sensitivity enzyme immunoassay kit (Salimetric State College, PA,

catalogue number 1-3102.) according to manufacturer's instructions. Detection ranged from 0.0012 $\mu\text{g}/\text{dl}$ to 3 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Samples showing an out of curve reading were rerun at a 1:4 dilution. Samples were also rerun if the intra assay coefficients of variation (CV) were $> 15\%$, unless the difference between the two values was below 0.03 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Samples with enough volume were run in duplicate. All samples for a participant were run in the same batch, and each batch included samples from male and female infants of different ages.

2.2.2 EEG learning task

The task consisted of audio-visual stimuli featuring a woman and a man alternating in the articulation of the vowels /a/ or /i/ (Basirat et al., 2014). The audio-visual design served to maximize infants' attention. Stimuli were generated by a Dell optiplex 790 PC using E-Prime 2.0 software (Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, PA, USA) on a 17" screen placed at a viewing distance of 60 cm. The sounds were delivered through two speakers located laterally at 30 cm from the infants' ears. Infants were seated on their parents' lap. The onset of the auditory vowel coincided with a visual clip lasting 200 ms of the mouth fully opened (frame 1). Following the end of the sound, two frames of 60 ms showing the mouth gradually closing were presented. During the next 280 ms, the face with a closed mouth was presented followed by the onset of the next vowel (Figure 1). The initial learning phase comprised 16 trials respecting a xxxY (aaaI) specific rule, called "standard". During the test phase, out of 80 trials, 75% followed the xxxY (aaaI) specific rule. The other 25% followed a xxxx (aaaa) rule, called "deviant". To facilitate learning, all deviant trials were followed by a standard trial. To assess repetition suppression response, the first three /a/ of each "standard" trial, apart from those following a "deviant" trial, were analysed.

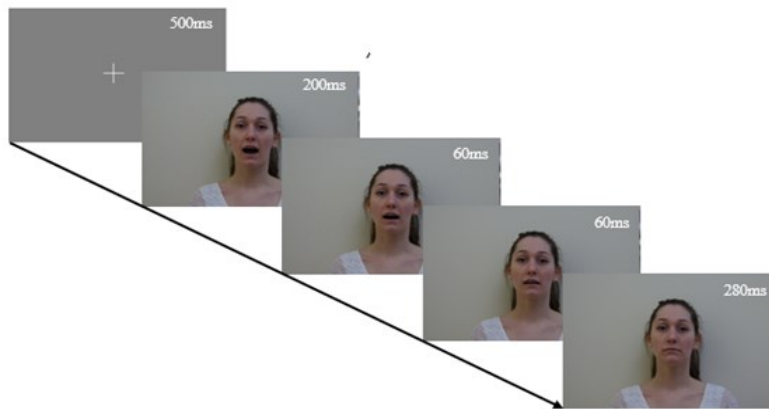


Figure 1. Experimental design.

Description. Task consisted of man or a woman (pictured) articulating the vowel /a/. On each trial, infants were presented with three consecutive /a/ while the fourth vowel could be either /a/ or /i/. The sound lasted 200 ms, in synchrony with the first frame (mouth opened). Following the end of the sound, two frames of a mouth gradually closing was presented (60 ms). Finally, during the last 280 ms, a face with a closed mouth was presented.

2.2.3 EEG recordings

EEG recordings took place in a dark soundproof experimental chamber. EEG was recorded continuously with a high-density EEG system containing 128 electrodes (Electrical Geodesics System Inc., Eugene, OR, USA). Signals were acquired and processed by a G4 Macintosh computer using NetStation EEG Software (Version 4.5.4). Data were acquired at a 1000 Hz sampling rate and analog bandpass filter of 0.1-4000 Hz was applied. Impedances were kept below 40 k Ω (Tucker, 1993). Off-line signal processing and analyses were performed using MATLAB (Mathworks, Inc., Natick, MA) and the EEGLAB toolbox (Delorme and Makeig, 2004). Data were digitally filtered with a lower-bound 0.5 Hz and a 60 Hz notch filter. Twenty-eight electrodes containing muscular artefacts placed around the neck and face were excluded. Channels presenting voltage lower than 2 μ V and higher than 200 μ V were rejected. Data was re-referenced to an average reference. Eye movement artefacts were rejected using semi-automatic independent component analysis (ICA) as implemented in EEGLAB toolbox (Delorme and Makeig, 2004). Visual inspection of the segmented data (-1000 to 2500 ms related

to onset of the first vowel in a trial) was performed to manually reject epochs with significant artefacts. Following epochs exclusion, an average of 57/80 ($SD = 10.9$) epochs were kept for analyses.

2.2.4 Event-related potentials

Auditory evoked potentials analyses were conducted as they are widely used in developmental studies. In infants, the most prominent auditory response is a large positive component (P2) with a maximum amplitude recorded at frontocentral sites at around 200-250 ms (Lippé et al., 2009; Picton and Taylor, 2007), followed by a large negative component (N2) (Lippé et al., 2009). Thereby, ERP analyses were conducted on the auditory P2 and N2 components. We first segmented and cleaned the data in 3500 ms time windows to ensure that each /a/ had the same numbers of segments. Each epoch was then segmented into three segments representing the time-window of each stimulus (a_1 : 0–600 ms, a_2 : 600–1200 ms and a_3 : 1200–1800 ms) and a baseline correction (-200-0 ms) was applied on the 800 ms time window. Peaks were obtained by averaging separately the first, second and third /a/ (a_1 - a_2 - a_3). A region of interest (ROI) was created by selecting five electrodes in the FCz region (E6, E7, E13, E106, E112) since this region showed the highest P2 amplitude. Amplitudes were defined using a peak-to-peak measure between P2 and N2 and amplitudes were measured at the mean value extracted from the ROI. Since one participant had an extreme P2/N2 peak-to-peak amplitude value on the first /a/, instead of excluding it from the analyses, we chose to winsorized the data, so the value was lowered to the highest normal value of the set.

3. Statistics

3.1 Preliminary analyses

Preliminary analyses were conducted to assure there were no differences between male and female regarding important variables such as age and saliva protocol characteristics. T-tests were used to verify if the stressor produced a significant increase in cortisol concentrations. Finally, Pearson's r correlations were performed to see if age was correlated with the mean amplitude of each /a/ on the two components and with cortisol measure.

3.2 Cortisol analyses

The averaged cortisol concentration was used for samples run in duplicates and single concentration was used for samples with insufficient volume for duplication. Due to the small sample size, values of saliva samples with abnormally high concentration were also winsorized. To assess stress reactivity, area under the curve with respect to increase (Pruessner et al., 2003) was used as stress measures. The area under the curve with respect to increase (AUC_I) is calculated by using a derived of the trapezoid formula in which cortisol levels for each sample and time between each measurement is considered (Reinhardt and Soeder, 2001). Advantages of using an AUC_I formula include using cortisol levels of the first sample as the baseline, thus assessing the change in reactivity over time rather than the total hormonal response and controlling for individual differences in baseline cortisol levels and cortisol's circadian rhythm. In order to test our hypothesis of an inverted-U shape relationship between cortisol levels and EEG repetition suppression, the AUC_I measure was squared. For all stress measures, positive values indicate an increase while negative values indicate a decrease in cortisol concentrations. Higher absolute values suggest greater changes in cortisol concentrations throughout the experiment.

3.3 Linear mixed model

Statistical analyses were performed using SPSS statistics, version 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Linear mixed models (LMM) were used to assess how cortisol level predicted changes in cerebral activity across repetitions. LMM analyses were chosen because they can deal easily with small sample size, in addition to enabling random intercepts and slopes, allowing for nonlinear modeling (quadratic and cubic) and selecting appropriate covariance structures (Field, 2013; West, 2009).

Linear trajectories were modeled individually to estimate the participant's initial cerebral activity (intercept), the slope of participant's cerebral activity trajectory and error. Each measure of cortisol level was tested in a different model. Maximum likelihood (ML) was used to estimates all the models and the identity covariance structure was used, which is a scaled identity matrix, since it had the best model fit compared to other available structures. Also, the best model fit was found while allowing the intercept but not the slope to vary randomly in our models. Finally, age and sex were added sequentially to the models and a chi-square likelihood ratio was used to verify model fit improvement.

4. Results

4.1 Preliminary analyses

Preliminary analyses showed no significant differences between male and female infants regarding age, time of the day when testing was conducted, time before the stressor, total time of testing and cortisol variables. Results of the T-tests showed a general decrease in cortisol concentrations over time, though the difference were not significant, suggesting that infants' cortisol concentrations were stable throughout the experiment. Age was not correlated either with the mean amplitude of each /a/ on the two components and cortisol measure.

Table 1. Descriptive statistics of cortisol predictors.

	Mean	Standard deviation
AUC ₁	-0.32	3.66
AUC ₁ ²	13.15	25.09

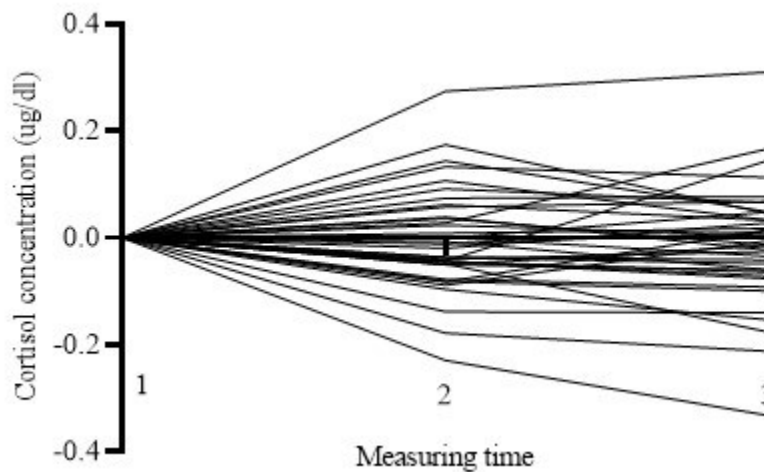


Figure 2. Spaghetti plot of cortisol concentrations across the experiment.

Description. This graphic shows the plotted curve of each participant's cortisol concentrations across the three measuring times. The model was baseline-adjusted (Sample 1 = 0) and show differences in cortisol concentrations between the three measuring times (Sample 2 = sample 2-sample 1, Sample 3 = sample 3-sample 2).

4.2 Linear mixed models

4.2.1 Baseline models

We first tested the unconditional mean model to serve as baseline in order to examine individual differences in amplitude across stimulus repetition without including time as a variable. This model gives the intraclass correlation coefficient (ICC), which indicate the amount of variance in the outcome that is related to interindividual differences. The interclass correlation coefficient was 0.25, indicating that 25% of the total variation in amplitude was due to interindividual differences, thus justifying the use of linear growth model (Heinrich and Lynn Jr, 2001).

Secondly, we tested the unconditional linear growth curve model. This model focused on individual growth curves, more specifically individual change over time and served as a baseline for comparing the subsequent models. By using the chi-square likelihood ratio test to compare the mode fit, the best model was found by allowing the intercept but not the slope to vary randomly so only this parameter was retained in the following models. The average (*SE*) initial P2/N2 peak-to-peak amplitude was 6.47 μ V (0.75) (intercept) and the average (*SE*) slope was -0.86 (0.32).

4.2.2 Predictors

Age. When adding age to the unconditional model, model fit was significantly improved ($\chi^2(2) = 7.3, p < 0.05$). Age was not a significant predictor of the linear changes in amplitude across repetitions ($F(1, 105.2) = 0.994, p = 0.321$). However, age was significantly associated with the intercept ($F(1, 106.7) = 5.5, p = 0.021$), suggesting that the initial P2/N2 peak-to-peak amplitude was higher for older infants. Therefore, age was retained in the subsequent models.

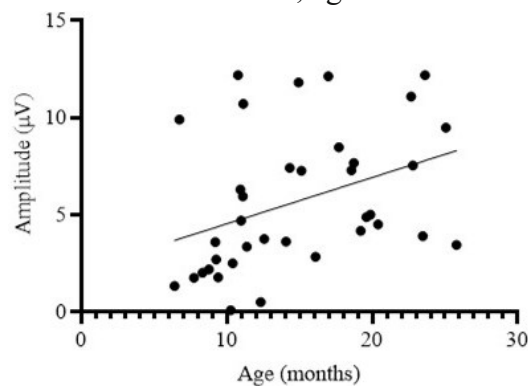


Figure 3. Effect of age on the auditory P2/N2 peak-to-peak measures on the first /a/ of each trial.

AUC₁. AUC₁ was added as a predictor in the unconditional model as well as the interaction between repetitions and AUC₁. Adding AUC₁ as a predictor improved the model significantly ($\chi^2(2) = 15.5, p < 0.001$). Results indicated that change in cortisol response was positively associated with the intercept ($F(1, 104.8) = 15.15, p < 0.000$). Results also indicated the predictor had a significant negative effect on the linear changes in amplitude across repetitions ($F(1, 74) = 8, p = 0.006$). Age was still significantly associated with the intercept ($F(1, 104.8) = 7.8, p = 0.006$).

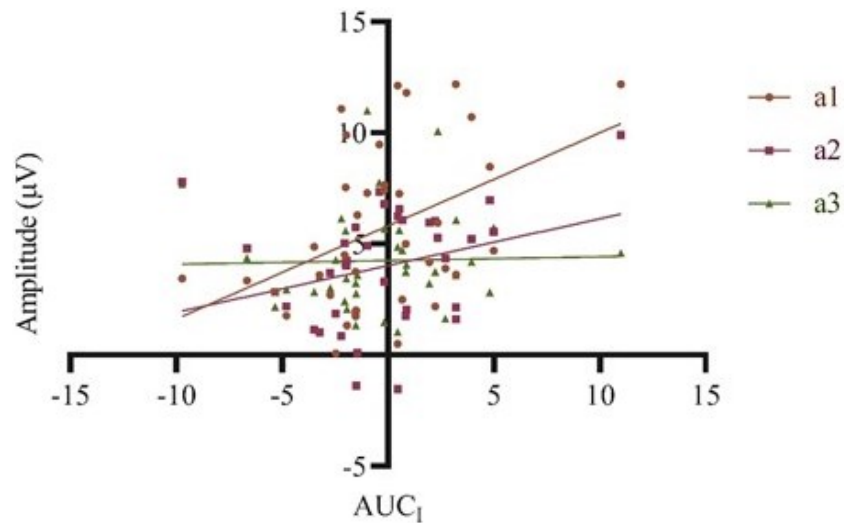


Figure 4. Effect of cortisol AUCI on the three presentation of the stimulus.

Description. This figure shows that infants with greater increases in cortisol concentration had greater repetition suppression response. Thereby, infants with greater increases in cortisol concentration showed greater amplitude decreases across the three presentation of the stimulus.

AUC₁². AUC₁² was added as a predictor in the unconditional model as well as the interaction between repetitions and AUC₁². Adding AUC₁² as a predictor did not improved the model significantly ($\chi^2(2) = 3.4, p > 0.05$). Moreover, AUC₁² was not associated with the intercept ($F(1, 105.2) = 0.994, p = 0.321$) and was not found to be a significant predictor of the linear changes in amplitude across repetitions ($F(1, 74) = 0.015, p = 0.904$).

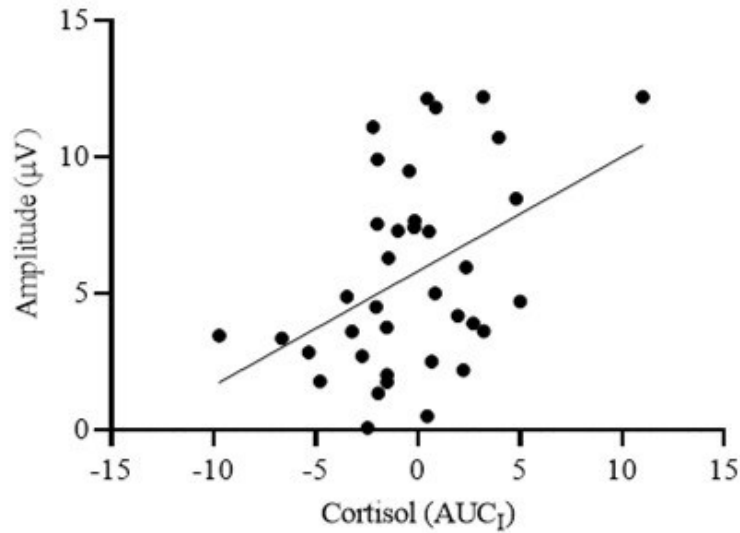


Figure 5. Effect of cortisol concentrations on the auditory P2/N2 peak-to-peak measures on the first /a/ of each trial.

Description. This figure shows that infants with greater increases in cortisol concentrations during the experiment, as measured with the AUC₁, had amplest P2/N2 peak-to-peak measures on the first /a/ of each trial, while infants with smaller increases in cortisol concentrations during the experiment showed less ample P2/N2 peak-to-peak measures on the first /a/ of each trial.

Sex. Sex was added to the models as a predictor as well as the interaction between sex, stress measures and repetitions. This predictor did not improve model fit for any of the models. Moreover, sex was not associated with the intercept and was not found to be a significant predictor of the linear changes in amplitude across repetitions in any model.

5. Discussion

The aim of this study was to investigate how acute stress in infants affects the EEG learning response. Learning was measured using a repetition suppression paradigm and acute stress was assessed by salivary cortisol. Our results first suggested that our experiment did not induce elevated levels of stress in our participants, suggesting that EEG was not a significant stressor for the infants. Nevertheless, our results indicated that elevations of stress hormones within the normal range was associated with higher auditory P2/N2 peak-to-peak measures on the first /a/ of each trial. Hence, we posit that increases in cortisol concentration during the

experiment resulted in an augmented orientation response. Our results also suggested that elevations of stress hormones within the normal range was associated with a stronger repetition suppression response and that this relation did not follow an inverted-U shape. Further, the results indicated that infants showed a repetition suppression response that was not affected by age nor by sex.

5.1 Repetition suppression

Our results suggested that in healthy infants, repetition of the same auditory stimulus generated an EEG repetition suppression response, which attenuated after the second presentation of the stimulus. This finding is in accordance with the existing literature positing that the second presentation of the same syllable results in a decreased component amplitude, whereas additional presentations of the syllable do not lead to further decrease (Dehaene-Lambertz and Dehaene, 1994). Several factors are believed to influence the repetition response, such as attention, expectation, stimulus recognition, explicit memory and learning (Segaert et al., 2013) and the number of repetitions (Müller et al., 2012). The direction of the repetition response can also vary between infants depending on their processing capacities (Nordt et al., 2016). Our study demonstrated that elevations of stress hormones within the normal range are another factor influencing EEG repetition effect in infants, more specifically on the first presentation of the stimulus.

5.2 Orienting response

Our results indicated that greater increases in cortisol concentration were generally associated with amplest auditory P2/N2 peak-to-peak amplitudes in response to the first /a/ of each trial. In our study, infants with greater increases in cortisol concentration during the experiment showed an elevated response to the first /a/ of each trial compared to infants with smaller increases in cortisol concentration. This result could be explained by the role of the HPA axis in vigilance. Participants with greater increases in cortisol concentration might have been more vigilant towards their environment and more alert to the new stimulus whereas participants with smaller increases in cortisol concentration might have been less vigilant and displayed the usual decreased amplitude associated with decreased vigilance (Oken et al., 2006). This would mean that the first stimulus of each trial elicited a stronger orientating response in infants with greater increases in cortisol concentration, suggesting that increases in cortisol concentration following exposure to a novel event were associated with the orienting response.

Moreover, our results indicated that increases in cortisol concentration influenced the repetition suppression response. Indeed, infants with greater increases in cortisol concentration throughout the experiment showed greater amplitude decreases between each presentation of the stimulus. Thus, learning was enhanced under normal elevation of stress hormones in infants, probably, again, due to the role of the HPA axis in vigilance. Infants who showed greater increases in cortisol concentration also showed amplest auditory P2/N2 peak-to-peak amplitudes in response to the first /a/ of each trial and then habituated faster to the stimulus, resulting in greater repetition suppression responses. It is important to note that in our study, the relationship between cortisol concentration and learning did not follow an inverted-U shape and was instead linear. It has to be taken into account that infants in our study showed no statistically significant cortisol increase, possibly explaining why the inverted-U shape relationship was not found in our very young participants. The adult model results from a significant increase of stress hormones in the system, modulating LTP and LTD in the hippocampus (Pavlidis et al., 1995). Thus, the stress response induced by the EEG net installation might have been too small to modulate these mechanisms.

Despite our effort to limit parental comfort during EEG net installation, parents were still able to comfort their infant during the experimentation (e.g. by talking to them), explaining why infants were not significantly stressed. Indeed, infant's access to supportive adult care helps to buffer the activity of the HPA axis (Gunnar and Quevedo, 2007). A review of Gunnar et al. (2009) looked into the effectiveness of stressor tasks in elevating cortisol levels in infants. For infants between four to nine months of age, stressor paradigms are barely successful in elevating cortisol levels and it is even worse for infants from twelve to twenty-four months of age. During the first year of life, many infants display no cortisol increase to stressors that typically cause important behavioral distress reactions (Gunnar and Quevedo, 2007). Neurodevelopmental changes affecting reactivity and regulation of the HPA system during infancy, such as improved negative feedback regulation of the axis and decreased sensitivity of the adrenal cortex to ACTH, could partially explain the diminution of the HPA responsiveness and the variability in effectiveness of stressor tasks (Lashansky et al., 1991).

5.3 Age effect

In our study, age was also associated with an ampler auditory P2/N2 peak-to-peak amplitude in response to the first /a/ of each trial. Older infants showed a greater P2/N2 peak-

to-peak measure compares to younger infants. These results could be explained by the effect of maturation on the morphology, amplitude and latencies of auditory components (Fox et al., 2010). Indeed, electrophysiological activity is known to change with age (Kushnerenko et al., 2002). As the ERPs peaks sharpen, the peak-to-peak amplitudes increase, explaining the age effect found in our study on the auditory P2/N2 peak-to-peak amplitude in response to the first /a/ of each trial. Moreover, as infants get older, they become more vigilant and alert to their surroundings, meaning that age may also relate with the orienting response (Ruff et al., 1990).

5.4 No sex effects

This study did not find sex to be a significant predictor of the linear changes in amplitude across repetitions, nor was associated with the initial auditory P2/N2 peak-to-peak amplitude. Few controlled stress studies have been conducted in children, and the little available data is contradictory. Some studies find no sex differences in stress response while others seem to find the same pattern of sex differences in infants as in adults (Kudielka and Kirschbaum, 2005). In adults, stress in men is associated with activity in frontal regions and is highly correlated with cortisol levels whereas stress in women principally activates the limbic system and it is less correlated with cortisol levels (Wang et al., 2007).

5.5 Study design and limitations

The use of the repetition suppression paradigms as learning measure provides multiple advantages. First, repetition suppression paradigms follow principles similar to habituation paradigms. In both cases, the aim is to measure the decrease in neural activity following the repeated presentation of the stimulus. Both paradigms suggest that infants build a memory trace for the repeated stimulus and that they can discriminate dimensions and features of the stimulus (Turk-Browne et al., 2008). Moreover, repetition suppression paradigms can be conducted without collecting overt behavioral responses enabling data collection in populations, such as infants, in which active response tasks cannot be realized (Nordt et al., 2016). In developmental studies, salivary cortisol is widely used as a stress measure since it is a non-invasive method for assessing cortisol levels (Gunnar and White, 2001). Precautions were systematically taken (i.e. sustained parental arm restraint, reduced parental support) to increase the stressor effectiveness and to provoke individual differences in stress response. However, our stressor did not succeed in inducing elevated stress in all participants. Future studies should try different types of stressors to verify whether it is possible to generate a stress response large enough to modulate

hippocampus-dependant mechanisms and assess if the increase in cortisol levels has the same inverted-U shape effect on learning as found in adults. Moreover, other stress indicators, such as skin conductance or behavioral measures should be use in addition to cortisol measurements, to assess stress response in infants.

6. Conclusion

This study has shown that elevations of stress hormones within in the normal range affect vigilance and the EEG learning response in infants. Greater increases in cortisol concentration during the experiment were linked to an increased response on the initial stimulus of each trial and were associated with greater EEG repetition suppression responses. Since little is known about acute stress and learning in infants, future studies should keep investigating this relationship in order to better understand the risk factors that can affect this crucial learning period.

References

- Basirat, A., Dehaene, S., Dehaene-Lambertz, G. (2014). A hierarchy of cortical responses to sequence violations in three-month-old infants. *Cognition*, 132(2), 137-150.
- Bouchon, C., Nazzi, T., Gervain, J. (2015). Hemispheric asymmetries in repetition enhancement and suppression effects in the newborn brain. *PloS one*, 10(10), e0140160.
- Dedovic, K., D'Aguiar, C., Pruessner, J.C. (2009). What stress does to your brain: a review of neuroimaging studies. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 54(1), 6-15.
- Dehaene-Lambertz, G., Dehaene, S. (1994). Speed and cerebral correlates of syllable discrimination in infants. *Nature*, 370(6487), 292.
- Delorme, A., Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134(1), 9-21.
- Field, A. (2013). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics 4th Edition*. London: Sage.
- Fox, A.M., Anderson, M., Reid, C., Smith, T., Bishop, D.V. (2010). Maturation of auditory temporal integration and inhibition assessed with event-related potentials (ERPs). *BMC Neuroscience*, 11(1), 49.
- Grill-Spector, K., Henson, R. et Martin, A. (2006). Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects. *Trends in cognitive sciences*, 10(1), 14-23.
- Gunnar, M.R., Quevedo, K. (2007). The neurobiology of stress and development. *Annual Review of Psychology*, 58, 145-173.
- Gunnar, M.R., Talge, N.M., Herrera, A. (2009). Stressor paradigms in developmental studies: What does and does not work to produce mean increases in salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 34(7), 953-967.
- Gunnar, M.R., White, B.P. (2001). *Salivary cortisol measures in infant and child assessment, Biobehavioral assessment of the infant*. Guilford Press, New York, NY, US, pp. 167-189.
- Hancock, P.A. (1989). A dynamic model of stress and sustained attention. *Human Factors*, 31(5), 519-537.

- Heinrich, C.J., Lynn Jr, L.E. (2001). Means and ends: A comparative study of empirical methods for investigating governance and performance. *Journal of Public Administration Research and Theory*, 11(1), 109-138.
- Kim, J.J., Diamond, D.M. (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature Review Neuroscience*, 3(6), 453-462.
- Kudielka, B.M., Kirschbaum, C. (2005). Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biological Psychology*, 69(1), 113-132.
- Kushnerenko, E., Ceponiene, R., Balan, P., Fellman, V., Huotilainen, M., Näätänen, R. (2002). Maturation of the auditory event-related potentials during the first year of life. *Neuroreport*, 13(1), 47-51.
- Lashansky, G., Saenger, P., Fishman, K., Gautier, T., Mayes, D., Berg, G., ..., Reiter, E. (1991). Normative data for adrenal steroidogenesis in a healthy pediatric population: age-and sex-related changes after adrenocorticotropin stimulation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 73(3), 674-686.
- Lippé, S., Martinez-Montes, E., Arcand, C., Lassonde, M. (2009). Electrophysiological study of auditory development. *Neuroscience*, 164(3), 1108-1118.
- Lupien, S.J., Buss, C., Schramek, T.E., Maheu, F., Pruessner, J. (2005). Hormetic influence of glucocorticoids on human memory. *Nonlinearity in Biology, Toxicology, Medicine*, 3(1), 003.
- Lupien, S.J., Lepage, M. (2001). Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it. *Behavioural Brain Research*, 127(1-2), 137-158.
- Lupien, S.J., McEwen, B.S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Research Reviews*, 24(1), 1-27.
- Lupien, S.J., Parent, S., Evans, A.C., Tremblay, R.E., Zelazo, P.D., Corbo, V., ..., Séguin, J.R. (2011). Larger amygdala but no change in hippocampal volume in 10-year-old children exposed to maternal depressive symptomatology since birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(34), 14324-14329.
- Müller, N.G., Strumpf, H., Scholz, M., Baier, B., Melloni, L. (2012). Repetition suppression versus enhancement—it's quantity that matters. *Cerebral Cortex*, 23(2), 315-322.
- Nordt, M., Hoehl, S., Weigelt, S. (2016). The use of repetition suppression paradigms in developmental cognitive neuroscience. *Cortex*, 80, 61-75.

- Oken, B., Salinsky, M., Elsas, S. (2006). Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement. *Clinical Neurophysiology*, 117(9), 1885-1901.
- Parasuraman, R. (1986). Vigilance, monitoring, and search. In: Boff, Kaufman, Thomas, Eds, *Handbook of Perception and Human Performance*, Wiley, New York, 1986.
- Pavlidis, C., Watanabe, Y., Magarin, A., McEwen, B. (1995). Opposing roles of type I and type II adrenal steroid receptors in hippocampal long-term potentiation. *Neuroscience*, 68(2), 387-394.
- Picton, T.W., Taylor, M.J. (2007). Electrophysiological evaluation of human brain development. *Developmental Neuropsychology*, 31(3), 249-278.
- Pruessner, J.C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., Hellhammer, D.H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, 28(7), 916-931.
- Reinhardt, F., Soeder, H. (2001). *Atlas Mathematik*. Deutscher Taschenbuch Verlag, Munich.
- Ruff, H.A., Capozzoli, M., Dubiner, K., Parrinello, R. (1990). A measure of vigilance in infancy. *Infant Behavior and Development*, 13(1), 1-20.
- Sandman, C.A., Wadhwa, P., Hetrick, W., Porto, M., Peeke, H.V. (1997). Human Fetal Heart Rate Dishabituation between Thirty and Thirty-Two Weeks Gestation. *Child Development*, 68(6), 1031-1040.
- Schacter, D.L., Buckner, R.L. (1998). Priming and the brain. *Neuron*, 20(2), 185-195.
- Segaert, K., Weber, K., de Lange, F.P., Petersson, K.M., Hagoort, P. (2013). The suppression of repetition enhancement: a review of fMRI studies. *Neuropsychologia*, 51(1), 59-66.
- Sirois, S., Mareschal, D. (2002). Models of habituation in infancy. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(7), 293-298.
- Snyder, K.A., Keil, A. (2008). Repetition suppression of induced gamma activity predicts enhanced orienting toward a novel stimulus in 6-month-old infants. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(12), 2137-2152.
- Teyler, T.J., DiScenna, P. (1987). Long-term potentiation. *Annual Review of Neuroscience*, 10(1), 131-161.
- Tucker, D.M. (1993). Spatial sampling of head electrical fields: the geodesic sensor net. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 87(3), 154-163.

- Turk-Browne, N.B., Scholl, B.J., Chun, M.M. (2008). Babies and brains: habituation in infant cognition and functional neuroimaging. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2, 16.
- Wang, J., Korczykowski, M., Rao, H., Fan, Y., Pluta, J., Gur, R.C., ..., Detre, J.A. (2007). Gender difference in neural response to psychological stress. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2(3), 227-239.
- West, B.T. (2009). Analyzing longitudinal data with the linear mixed models procedure in SPSS. *Evaluation & the Health Professions*, 32(3), 207-228.
- Wong, T.P., Howland, J.G., Robillard, J.M., Ge, Y., Yu, W., Titterness, A.K., ..., Christie, B.R. (2007). Hippocampal long-term depression mediates acute stress-induced spatial memory retrieval impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(27), 11471-11476.
- Zoladz, P.R., Diamond, D.M. (2009). Linear and non-linear dose-response functions reveal a hormetic relationship between stress and learning. *Dose-Response*, 7(2), 132-148.