

Université de Montréal

Utilisation des potentiels évoqués visuels stationnaires pour mieux évaluer la neurotoxicité visuelle chez les enfants exposés au vigabatrin

par

Noémie Hébert-Lalonde

Département de psychologie

Faculté des arts et sciences

Thèse présentée à la Faculté des arts et des sciences
en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph.D.)
en psychologie – recherche et intervention
option neuropsychologie clinique

juillet, 2014

© Noémie Hébert-Lalonde, 2014

Résumé

Le traitement de l'épilepsie chez le jeune enfant représente un enjeu majeur pour le développement de ce dernier. Chez la grande majorité des enfants atteints de spasmes infantiles et chez plusieurs atteints de crises partielles complexes réfractaires, le vigabatrin (VGB) représente un traitement incontournable. Cette médication, ayant démontré un haut taux d'efficacité chez cette population, semble toutefois mener à une atteinte du champ visuel périphérique souvent asymptomatique. L'évaluation clinique des champs visuels avec la périmétrie chez les patients de moins de neuf ans d'âge développemental est toutefois très difficile, voire impossible. Les études électrophysiologiques classiques menées auprès de la population épileptique pédiatrique suggèrent l'atteinte des structures liées aux cônes de la rétine. Les protocoles standards ne sont toutefois pas spécifiques aux champs visuels et les déficits soulignés ne concordent pas avec l'atteinte périphérique observée. Cette thèse vise donc à élaborer une tâche adaptée à l'évaluation des champs visuels chez les enfants en utilisant un protocole objectif, rapide et spécifique aux champs visuels à partir des potentiels évoqués visuels (PEVs) et à évaluer, à l'aide de cette méthode, les effets neurotoxiques à long terme du VGB chez des enfants épileptiques exposés en bas âge.

La validation de la méthode est présentée dans le premier article. La stimulation est constituée de deux cercles concentriques faits de damiers à renversement de phase alternant à différentes fréquences temporelles. La passation de la tâche chez l'adulte permet de constater qu'une seule électrode corticale (Oz) est nécessaire à l'enregistrement simultané des réponses du champ visuel central et périphérique et qu'il est possible de recueillir les réponses électrophysiologiques très rapidement grâce à l'utilisation de l'état-stationnaire (*steady-state*). La comparaison des données d'enfants et d'adultes normaux permet de constater que les réponses recueillies au sein des deux régions visuelles ne dépendent ni de l'âge ni du sexe. Les réponses centrales sont aussi corrélées à l'acuité visuelle. De plus, la validité de cette méthode est corroborée auprès d'adolescents ayant reçu un diagnostic clinique d'un déficit visuel central ou périphérique. En somme, la méthode validée permet d'évaluer adéquatement les champs visuels corticaux central et périphérique simultanément et rapidement, tant chez les adultes que chez les enfants.

Le second article de cette thèse porte sur l'évaluation des champs visuels, grâce à la méthode préalablement validée, d'enfants épileptiques exposés au VGB en jeune âge en comparaison avec des enfants épileptiques exposés à d'autres antiépileptiques et à des enfants neurologiquement sains. La méthode a été bonifiée grâce à la variation du contraste et à l'enregistrement simultané de la réponse rétinienne. On trouve que la réponse corticale centrale est diminuée à haut et à moyen contrastes chez les enfants exposés au VGB et à haut contraste chez les enfants exposés à d'autres antiépileptiques. Le gain de contraste est altéré au sein des deux groupes d'enfants épileptiques. Par contre, l'absence de différences entre les deux groupes neurologiquement atteints ne permet pas de faire la distinction entre l'effet de la médication et celui de la maladie. De plus, la réponse rétinienne périphérique est atteinte chez les enfants épileptiques exposés au Sabril® en comparaison avec les enfants neurologiquement sains. La réponse rétinienne périphérique semble liée à la durée d'exposition à la médication. Ces résultats corroborent ceux rapportés dans la littérature.

En somme, les résultats de cette thèse offrent une méthode complémentaire, rapide, fiable, objective à celles connues pour l'évaluation des champs visuels chez les enfants. Ils apportent aussi un éclairage nouveau sur les impacts à long terme possibles chez les enfants exposés au VGB dans la petite enfance.

Mots clés : potentiels évoqués visuels; électrorétinographie; champs visuels; état stationnaire; épilepsie; vigabatrin; développement

Abstract

Epilepsy control is a major issue for the normal development in children. For the vast majority of children with infantile spasms and for some with refractory complex partial seizures, vigabatrin (VGB) represents the main treatment. VGB, which have shown high efficiency rate in this population, may, however, induce a peripheral visual field deficit, often asymptomatic. Clinical visual field assessment with perimetry is practically impossible in patients less than nine years of developmental age. Electrophysiological studies in epileptic children suggest an impact on the retinal structures related to the cones. However, standard protocols are not field-specific and the deficits reported in the literature are not coherent with the peripheral deficit observed. Thus, this thesis aims to develop a fast and efficient electrophysiological protocol to examine the visual field's integrity, which would be useful in pediatric testing and to assess the visual field long-term effects of the VGB in school-aged epileptic children exposed early in life.

The first article concerns the method's validation. The stimulation is made of two high-contrast radial checks reversing at two different temporal frequencies. Adult testing reveals that only one electrode (Oz) is needed to record simultaneously both central and peripheral visual fields and that steady-state use allows fast gathering of both electrophysiological responses. No effect of age or sex was found in the comparison of adult and child' responses. Moreover, the visual acuity, as calculated by the binocular visual acuity index, was related to the central signal when comparing healthy participants with central visual impaired adolescents. Our method presents several advantages in evaluating visual fields integrity, as it is fast, reliable and efficient, and applicable in children.

The aim of the second article of the thesis is the assessment of the long term visual effect on the visual field in children exposed to VGB in infancy in comparison to epileptic children exposed to other antiepileptics and with healthy children using the previously validated electrophysiology method with the addition of contrast variation and simultaneous recording of electroretinograms. Results reveal a cortical central deficit at high and mid-range contrast in VGB exposed-children and at high contrast in other antiepileptic exposed group. The contrast gain is also affected in both epileptic groups. The absence of difference between both epileptic groups does not allow distinguishing the impact of medication and/or seizure

disorder. The peripheral retinal response is also altered in the VGB-exposed group in comparison to the healthy group. The peripheral retinal response is related to the exposition duration. This result concurs with previous studies in the literature.

Finally, the results of the thesis offer an objective, fast, efficient and alternative method to assess visual fields in children. They also bring a new point of view on the likely long term impacts of the VGB in children exposed in infancy.

Keywords: visual evoked potential; electroretinogram; visual field; steady-state; epilepsy; vigabatrin; development

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	i
Abstract.....	iii
Liste des tableaux	vi
Liste des figures	vii
Liste des abréviations.....	viii
Remerciements	ix
Introduction générale.....	1
L'épilepsie	2
Les crises et les syndromes.....	2
Les thérapies	7
La pharmacothérapie par l'ACTH	8
La pharmacothérapie par VGB	9
L'évaluation de la vision.....	11
La périmétrie.....	12
L'électrophysiologie	13
Objectifs et hypothèses	23
Article 1	23
Article 2	25
Articles de la thèse.....	27
Article 1	28
Article 2	52
Conclusion et discussion.....	77
Synthèse des résultats	78
Article 1	78
Article 2	80
Une méthode adaptée... et améliorée	81
L'évaluation des champs visuels grâce à notre méthode... qu'en est-il?	84
À chacun son rythme	88
Limites, implications cliniques et perspectives	89
Références pour l'introduction et la discussion générale.....	92

Liste des tableaux

Article 1: **A frequency-tagging electrophysiological method to identify central and peripheral visual field deficits**

Table 1. Sociodemographic data of five visually impaired adolescents42

Article 2: **Electrophysiological evidences of visual field alterations in school-age children exposed to vigabatrin early in life**

Table 1. Sociodemographic data of epileptic children exposed to VGB71

Table 2. Sociodemographic data of epileptic children exposed to AEDs other than VGB72

Liste des figures

Introduction générale

Figure 1: Représentation tridimensionnelle d'un champ visuel monoculaire.....	12
Figure 2: Structures de la rétine.....	14
Figure 3: La stimulation du groupe de Harding et collègues.....	21
Figure 4: Système international 10-20.....	24

Article 1: **A frequency-tagging electrophysiological method to identify central and peripheral visual field deficits**

Figure 1: The stimulation.....	43
Figure 2: Signal's amplitude at each electrode.....	44
Figure 3: Regard deviation at each electrode.....	45
Figure 4: Responses in visually impaired adolescents.....	46

Article 2: **Electrophysiological evidences of visual field alterations in school-age children exposed to vigabatrin early in life**

Figure 1: The stimulation.....	67
Figure 2: Central and peripheral cortical responses in the three groups.....	68
Figure 3: Central and peripheral retinal responses in the three groups.....	69
Figure 4: Correlation between mean daily dose, exposition duration and the peripheral eye response	70

Liste des abréviations

EEG : électroencéphalogramme

ILAE : International League Against Epilepsy

AAN: American Academy of Neurology

ACTH : hormone adrénocorticotropique

VGB : vigabatrin

GABA : acide gamma-aminobutyrique

GABA-T : GABA-transminase

IRM : imagerie par résonance magnétique

ERG : électrorétinographie

pERG : pattern ERG

ERGmf : électrorétinographie multifocale

PEV : potentiel évoqué visuel

PEVmf : potentiels évoqués visuels multifocaux

PEVss : potentiel évoqué visuel stationnaire

Remerciements

C'est avec grand honneur que je dépose cette thèse, le fruit d'un long parcours parsemé d'embûches et de joies. J'ai eu l'immense plaisir de mener à bien cet ouvrage en compagnie de gens formidables. Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, Dave Saint-Amour, qui a toujours été disponible et à l'écoute, tant dans les moments ardues que dans les bons moments. Il a su être attentif à mes besoins, tant sur le plan professionnel que sur le plan personnel. Une grande part de cet accomplissement lui est due. On dit aussi que derrière chaque grand homme, il y a une grande femme. Eh bien, dans le laboratoire Saint-Amour, c'est Mathieu Simard qui fait office de grande femme. Mathieu, le bras droit de Dave et professionnel de recherche du labo, a été d'une aide inestimable depuis son arrivée au laboratoire. Ses compétences approfondies pour faire des macros et son amour des renouvellements éthiques auront contribué à alléger mon travail de recherche. Son enthousiasme et sa passion pour les illusions d'optique m'auront aussi permis de passer d'agréables journées à faire des analyses au laboratoire. Dans le même ordre d'idée, j'aimerais remercier madame Maryse Lassonde, pour son support professionnel, et Phetsamone Vannasing pour le support technique lors des analyses en EEG. Je souhaite aussi souligner la collaboration des Drs Lionel Carmant et Philippe Major pour le recrutement de leurs patients épileptiques au cours des six dernières années, ainsi que la collaboration de Mmes Marie-Sylvie Roy et Lucie Couturier pour le recrutement des enfants du département d'ophtalmologie.

Le passage au travers d'un doctorat qui s'échelonne sur de nombreuses années ne saurait être plaisant sans la présence des collègues du laboratoire et des amies. La présence des grandes dames du laboratoire a su égayer mes journées et a su me motiver dans les moments où j'en avais le plus besoin. Piquer un brin de jasette ou partager un café en bonne compagnie entre la lecture de deux articles, ça fait toujours du bien au moral! Judith, Laura, Audrey-Anne (les doyennes du labo), Claudia, Laurie-Anne et toutes les autres, votre présence tout au long de ce parcours aura été des plus précieuses. Votre support, vos encouragements et votre compréhension auront été ma motivation quotidienne. Au-delà des frontières du laboratoire, vous aurez été des amies, des confidentes. Je salue aussi la présence irremplaçable de mes amies (Karen, Jacinthe, Stéphanie, Alexandra et d'autres) qui m'auront fourni un support et une écoute sans égal et avec qui je partage le bonheur incommensurable de la fin de mes études. Votre présence dans ma vie est inestimable.

Je tiens aussi à remercier du fond du cœur toute ma famille qui a été présente et qui m'a offert du soutien tout au long de mon parcours. Papa, maman, c'est avec grande fierté que je peux enfin dire que j'ai travaillé avec acharnement et que j'ai mené à bien ce travail. J'ai su mettre à profit toute la rigueur que vous m'avez inculquée. Je tiens aussi à souligner le support et les encouragements offerts par mes frères, ma sœur et leur conjoint(e), Philippe, Charles-Étienne,

Maude, Karine et Vincent. Je vous remercie et vous souhaite plein de bonheur avec votre nouvelle petite famille respective. Je souligne aussi la présence de ma belle-famille, Serge, Lucie et Mikäel, tout au long de mon parcours. Finalement, l'accomplissement de ce travail n'aurait pas été possible sans la présence et le support des deux amours de ma vie et de mon fidèle compagnon. Julien, le bonheur que je vis à accomplir mes études doctorales, je le partage avec toi. Tu auras été un phare, un guide, une source de lumière tout au long du chemin. Tu as su m'éclairer, m'écouter, me comprendre et m'aimer dans les bons et les moins bons moments. Sans toi, tout ça n'aurait pas été possible, tu le sais. Aujourd'hui, une nouvelle vie s'ouvre devant nous, avec notre petit garçon Elliot, la prunelle de nos yeux. Quant à toi, petite Peanut, tu auras été le dernier vent qui a soufflé dans ma voile pour m'aider à arriver à bon port. Ta présence dans ma vie aura été une grande motivation et j'espère pouvoir te rendre cette aide au centuple tout au long de ta vie.

Pour ma part, mes études doctorales auront été comme une boîte de chocolats. Je ne savais jamais sur quoi j'allais tomber... et j'en ai attrapés des bons et des moins bons, mais je n'en regrette aucun. Sur ce, je vous souhaite bonne lecture!

Introduction générale

L'épilepsie

L'épilepsie est une condition qui se manifeste chez un peu moins de 1% de la population, dont la moitié est détectée dans la population pédiatrique. L'incidence annuelle de l'épilepsie est évaluée à 4 à 10 cas par 1000 individus (Organisation Mondiale de la Santé, site internet). L'épilepsie est un trouble du cerveau caractérisé par une prédisposition persistante à générer des crises et ayant des conséquences possibles de nature neurobiologique, cognitive, psychologique et sociale. Tel que proposé par Fisher et al. (2014), la définition de l'épilepsie repose sur trois facteurs possibles, soit la présence d'au moins deux crises non provoquées survenant en plus de 24 heures; la survenue d'une crise non provoquée avec un grand risque de récurrence (> 60%) au cours des dix prochaines années, ou le diagnostic d'un syndrome épileptique. Les crises épileptiques se définissent comme une apparition transitoire de signes et/ou symptômes et résultent de patrons spécifiques anormaux d'excitabilité ou de synchronie entre les neurones dans des aires particulières du cerveau, incluant habituellement, mais pas nécessairement, le cortex (Engel, 2006b; Fisher, van Emde Boas, et al., 2005; Treiman, 2001). Les crises d'épilepsie peuvent s'inscrire dans le cadre d'un syndrome épileptique, c'est-à-dire un ensemble de signes et symptômes qui définissent une condition épileptique unique pouvant provenir de différentes étiologies (Engel & International League Against, 2001).

Les crises et les syndromes

Il existe différents types de crises épileptiques et les causes sous-jacentes évoluent souvent dans le temps. De plus, plusieurs critères sont utilisés pour émettre un diagnostic quant au type de crise épileptique : les mécanismes pathophysiologiques (caractéristiques électrophysiologiques, les réseaux neuronaux, les signes liés aux neurotransmetteurs), les substrats neuronaux, les réponses aux antiépileptiques, les patrons d'électroencéphalographie (EEG) lors des crises, les patrons de propagation et les caractéristiques postictales ainsi que les syndromes associés aux types de crises d'épilepsie. On distingue aussi les crises qui débutent dans une partie d'un hémisphère de celles qui commencent dans les deux hémisphères ainsi que la présence ou non d'une propagation (focale ou partielle vs généralisée). On note aussi la différence entre les crises avec ou sans altération de l'état de conscience (complexe ou non)

(Engel, 2006b). Le groupe de classification de l'*International League Against Epilepsy* (ILAE) parvient à décrire 3 grandes classes de crises d'épilepsie restreintes (*self-limited*) comportant elles-mêmes plusieurs sous-types.

La première grande classe est celle des crises épileptiques généralisées d'emblée. On y retrouve : 1- les crises avec des manifestations toniques et/ou cloniques, soit les crises tonico-cloniques, les crises toniques et les crises cloniques; 2- les absences, soit les absences typiques, les absences atypiques, les absences myocloniques; 3- les crises de type myoclonique, soit les crises myocloniques, les crises myocloniques astatiques, les myoclonies des paupières; 4- les spasmes épileptiques; 5- les crises atoniques.

La seconde grande classe représente les crises focales ou partielles, i.e. : 1- les crises locales néocorticales, soit sans étalement local, avec étalement local, hippocampales ou parahippocampales; 2- les crises focales avec propagation ipsilatérale soit au néocortex ou aux aires limbiques; 3- les crises focales avec propagation contralatérale soit au néocortex ou aux aires limbiques; 4- les crises focales évoluant vers une crise bilatérale convulsive (secondairement généralisée), soit les crises tonico-cloniques, les absences ou les spasmes épileptiques.

Les crises néonatales représentent la troisième grande classe (Berg et al., 2010; Engel, 2006b). Notons que les spasmes n'étaient pas formellement reconnus dans la classification antérieure. Ceux-ci, aussi connus sous le nom de spasmes infantiles, peuvent continuer au-delà ou même apparaître de novo après l'enfance, ainsi, le terme général de « spasmes épileptiques » peut aussi être utilisé. Ils sont un mouvement soudain de flexion, d'extension ou un mélange des deux, des muscles tronculaires ou proximaux, généralement plus soutenu que les crises myocloniques, mais moins que les crises toniques (i.e. \approx 1 seconde). Les spasmes épileptiques surviennent fréquemment en bouffées (Blume et al., 2001). Les connaissances actuelles sont insuffisantes pour trancher quant à la classification de ces crises en tant que focales, généralisées ou les deux; par conséquent, elles ont été placées dans une catégorie à part en tant qu' « inconnues ». Pour les crises focales, la distinction entre les différents types de crises a été retirée (partielle complexe ou partielle simple). Il est important toutefois de reconnaître que l'état de conscience, la localisation et la progression des symptômes critiques peuvent être d'une importance primordiale dans l'évaluation de chaque patient (Berg et al., 2010).

On distingue aussi tout un volet de crises appelées *status epilepticus*. Le *status epilepticus* se définit par plus de 30 minutes d'activité épileptique continue ou par deux crises épileptiques subséquentes ou plus, sans reprise complète de conscience entre les crises ("Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus," 1993).

À leur tour, les syndromes épileptiques sont évalués à partir du type de crise épileptique, de l'âge de survenue, de la nature progressive, de l'EEG interictal, des signes et symptômes interictaux associés, des mécanismes pathophysiologiques, des substrats anatomiques, des catégories étiologiques et des bases génétiques (Engel, 2006a). Ainsi, une fois que le diagnostic d'épilepsie est établi, la classification d'un syndrome est envisagée afin d'établir le meilleur plan de traitement possible. Selon l'ILAE, la classification est subdivisée en trois parties hiérarchiques. Il faut d'abord circonscrire le type de crises épileptiques, puis, la seconde partie classe les crises épileptiques selon leur étiologie pour finalement identifier un syndrome spécifique (MacAllister & Schaffer, 2007). Dans sa nouvelle formule, l'ILAE stipule qu'il existe trois grandes catégories étiologiques dont la première est génétique. Cette épilepsie est le résultat direct d'une cause génétique connue ou présumée. Les crises épileptiques associées à ce concept représentent le symptôme principal du trouble. Cette catégorie d'épilepsie est connue pour répondre plus adéquatement à la médication. Les causes de nature structurale ou métabolique représentent la deuxième catégorie étiologique. Celle-ci suppose qu'une maladie ou une condition autre est associée à un risque d'augmentation substantielle de développer une épilepsie. Les causes inconnues sont la troisième catégorie. Dans ces cas, la nature de la cause sous-jacente à l'épilepsie est inconnue, mais elle peut être autant de nature génétique que structurale ou métabolique. Ces deux dernières catégories étiologiques sont connues pour être plus réfractaires à la pharmacothérapie traditionnelle (Berg et al., 2010). Les crises d'épilepsie peuvent causer des modifications à la fois morphologiques et fonctionnelles dans le cerveau, occasionnant des changements cognitifs et neuropsychologiques chez environ 15 à 30% des enfants atteints d'épilepsie. Les conséquences à court et à long terme peuvent être influencées par divers facteurs, mais tout particulièrement par le syndrome épileptique (Berg, Shinnar, Levy, & Testa, 1999; MacAllister & Schaffer, 2007; van Rijkevorsel, 2006).

Il existe plusieurs syndromes épileptiques de la petite enfance et de l'enfance. Parmi ceux-ci, les syndromes d'encéphalopathies épileptiques sont sans doute les plus difficiles à traiter. Les crises épileptiques associées à ces syndromes sont généralement très réfractaires aux anticonvulsivants conventionnels. Ce sont cependant les comorbidités cognitives et comportementales qui inquiètent davantage. En effet, les détériorations cognitives et comportementales sont une conséquence directe des crises fréquentes et des décharges épileptiformes. Parmi les encéphalopathies épileptiques, on compte l'encéphalopathie myoclonique précoce, le syndrome d'Ohtahara, l'épilepsie partielle migratoire de l'enfance, le syndrome de West, le syndrome de Dravet, le syndrome Lennox-Gastaut, l'épilepsie myoclonique-astatique, l'épilepsie partielle bénigne atypique, le syndrome Landau-Kleffner et le status épilepticus électrique dans le sommeil à onde lente. Certaines d'entre elles surviennent à un âge très précoce, soit dans la première année de vie (p. ex. le syndrome de West), alors que d'autres ont un âge de survenue plus tardif dans l'enfance (p. ex. syndrome Landau-Kleffner) (Wirrell, Farrell, & Whiting, 2005).

Le syndrome de West, dont le taux d'incidence est de 2 à 4,5 par 10 000 chez les enfants, émerge souvent entre quatre et six mois de vie et la plupart des cas résultent d'une atteinte neurologique antérieure (ex. une hypoxie-ischémique), d'une malformation du développement du cortex, d'un syndrome neurocutané (ex. la sclérose tubéreuse) ou d'un trouble génétique. Le syndrome de West se définit par une triade de symptômes, soit l'hypsarythmie, le retard du développement psychomoteur et les spasmes infantiles. L'hypsarythmie est un patron d'EEG interictal à haut-voltage et diffus, qui peut aussi être observé durant le sommeil non REM. Par ailleurs, le patron EEG durant la crise est marqué par des ondes lentes de haute amplitude souvent suivies par des rythmes rapides et diffus. Même si environ un tiers des enfants se développent normalement avant la survenue du syndrome de West, la plupart montre une stagnation ou même une régression de leur développement suite à l'émergence des crises (Cowan, 2002; van Rijkevorsel, 2006; Wirrell et al., 2005). Plusieurs études suggèrent que les enfants atteints du syndrome de West développent des handicaps mentaux. Les premiers signes de détérioration cognitive incluent souvent la diminution de l'état d'alerte et des habiletés sensorielles, de même qu'un contact social pauvre (Guzzetta, 2006). Des déficits de la coordination visuomotrice sont aussi observés dès la survenue du syndrome de West, même chez les enfants qui semblaient bien se

développer (Rando et al., 2005). Des détériorations au plan de l'acuité visuelle, de la motilité oculaire, des champs visuels, de l'attention visuelle et auditive et des habiletés de recherche visuelle sont aussi possibles (Guzzetta, 2006; Guzzetta et al., 2008; Guzzetta, Frisone, Ricci, Rando, & Guzzetta, 2002; Jambaque, Chiron, Dulac, Raynaud, & Syrota, 1993; Rando et al., 2004). On remarque généralement que le pronostic cognitif dépend de l'étiologie du syndrome, même si environ 80% des gens atteints du syndrome de West présentent un retard mental (Guzzetta, 2006). En effet, on note qu'une cause indéterminée est souvent plus prometteuse. Dans un groupe de 214 enfants avec un syndrome de West suivis pour une période de 25-30 ans (ou jusqu'au décès), l'étude de Riikonen (2001) montre que le tiers d'entre eux sont décédés avant l'âge de trois ans. Un quart d'entre eux a un développement normal, même s'il y avait présence de déficits spécifiques. Un tiers des patients ne présente plus de crises alors que les autres manifestent des crises occasionnelles à fréquentes. Dans cette étude, les facteurs associés à un bon pronostic sont l'étiologie indéterminée, le développement normal avant la survenue des crises, un délai court pour le début du traitement ainsi qu'une bonne réponse au traitement. Les patients ayant un fonctionnement intellectuel bas répondent habituellement moins bien à la pharmacothérapie. Par ailleurs, d'autres études suggèrent que les patients atteints d'un syndrome dont la cause est indéterminée et dont les crises sont complètement contrôlées au cours de la première année de traitement sont sujets à des déficits soit à moyen ou à long terme. Des déficits sont notés au plan de l'attention, de l'apprentissage et de la mémoire, et ce, même si le fonctionnement est normal. En outre, les performances de perception visuelle et auditive, tout comme la motricité fine semblent être des prédicteurs importants du fonctionnement cognitif ultérieur (Gaily et al., 1999; Guzzetta et al., 2008). Des cas d'autisme ont aussi été rapportés chez 13 à 33% des enfants ayant des spasmes infantiles (Askalan et al., 2003; Riikonen & Amnell, 1981) et chez 17 à 63% des enfants atteints d'une sclérose tubéreuse (de Vries, Hunt, & Bolton, 2007; Spurling Jeste et al., 2014; Wong, 2006). En somme, le pronostic des enfants ayant des spasmes infantiles s'avère plutôt variable et dépend, en partie, de l'étiologie des crises. Certaines étiologies mèneront assurément au retard mental ou au décès. Toutefois, les enfants présentant des spasmes dus à des causes remédiables peuvent espérer avoir un développement normal ou quasi-normal si les crises sont rapidement contrôlées. C'est pourquoi la thérapie vise à contrôler le plus vite et le

mieux possible les crises, particulièrement chez les enfants qui ont le potentiel de se développer normalement (Shields, 2006).

Les thérapies

Il existe une panoplie de traitements disponibles, d'ordre pharmacologique ou non. Les recommandations de l'*American Academy of Neurology* (AAN) quant au choix du traitement veulent que le praticien tienne compte du type d'épilepsie et/ou du syndrome, de l'âge du patient, des traitements concomitants, de la tolérabilité, de la sécurité et de l'efficacité du traitement. Le choix du traitement de l'épilepsie chez les enfants devrait favoriser la rémission maximale sans effet secondaire, tout en tenant compte que ce traitement pourrait être administré à vie. Ceci étant dit, il peut arriver que le traitement sélectionné par le praticien ne donne pas l'effet escompté chez le patient; auquel cas, on peut parler d'épilepsie réfractaire, c'est-à-dire lorsqu'on constate l'échec du contrôle des crises suite à l'administration d'au moins trois traitements. Dans plusieurs de ces cas, le praticien peut choisir d'opter pour une combinaison de traitements (polythérapie) (Brodie, 2005; French et al., 2004).

Parmi les options non pharmacologiques du traitement de l'épilepsie, on retrouve la diète cétogène et le stimulateur du nerf vague. La diète cétogène favorise une haute teneur en gras et une faible teneur en carbohydrates, simulant ainsi un jeûne métabolique. Cette approche est basée sur le concept selon lequel, durant le jeûne, les exigences d'énergie du corps sont remplies par la lipolyse et l'oxydation d'un acide gras plutôt que par la décomposition des hydrates de carbone, qui entraîne la cétose. Le mécanisme par lequel la concentration forte de cétone permet le contrôle des crises est encore mal compris. Les cétones pourraient avoir des effets anticonvulsivants qui produisent des changements dans le métabolisme cérébral, dans les fonctions des neurotransmetteurs, dans l'espace extracellulaire ou la diminution de l'excitabilité cellulaire (Freeman et al., 2006). Ce traitement fait preuve d'une certaine efficacité dans le traitement d'épilepsies réfractaires chez l'enfant. Dans une méta-analyse, Li, Zou, and Ding (2013) rapportent un taux de succès d'arrêt des crises de 58,4% dans les six premiers mois et de 30,1% à un an de traitement peu importe l'étiologie des crises. Pour sa part, le stimulateur du nerf vague gauche consiste à : 1- implanter un générateur de signaux programmable dans la partie supérieure gauche de la poitrine du

patient ; 2- relier le générateur au nerf vague gauche dans le cou via un fil bipolaire ; 3- utiliser une télécommande utilisant des ondes radios pour communiquer de façon non invasive avec le générateur et 4- utiliser un aimant de poche servant au patient pour éteindre ou allumer le stimulateur. Peu d'études ont été réalisées chez les enfants, mais l'étude de Zamponi et al. (2002) chez 13 enfants souffrant d'une épilepsie partielle réfractaire permet d'observer une diminution des crises de l'ordre de > 50% chez plus de la moitié des patients, trois mois après l'installation du stimulateur. Le résultat se maintient un an plus tard.

Les traitements pharmacologiques reposent sur trois grands mécanismes, qui permettent une classification de trois grandes classes. La première classe est représentée par les antiépileptiques qui bloquent les décharges soutenues et répétitives de neurones individuels, générées principalement par le blocage des canaux sodium ou calcium voltage-dépendants. On y retrouve les antiépileptiques suivants : carbamazépine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoin, topiramate, acide valproïque; lesquels sont principalement efficaces contre les crises tonico-cloniques généralisées et les crises partielles.

La seconde classe augmente les événements inhibiteurs associés à l'acide γ -aminobutyrique (GABA). On y retrouve : les benzodiazépines, gabapentin, phénobarbital, tiagabine, topiramate, vigabatrin et acide valproïque et peuvent être utilisés dans la majorité des crises.

La troisième classe bloque les canaux calcium type-T et contient exclusivement l'éthosuximide pour contrer les absences (Czapinski, Blaszczyk, & Czuczwar, 2005; Deckers et al., 2000; Perucca, 2005).

Enfin, il existe deux médicaments reconnus pour le traitement des spasmes infantiles : l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et le vigabatrin (VGB).

La pharmacothérapie par l'ACTH

L'ACTH est utilisée pour contrer les spasmes infantiles depuis plus de 50 ans, pour preuve Sorel and Dusaucy-Bauloye (1958) rapportent le contrôle complet des crises en quelques jours chez quatre de leurs patients. Depuis, plusieurs études révèlent un haut taux d'efficacité (> 70%) et un faible taux de rechute (< 20%) (Cossette, Riviello, & Carmant, 1999; Vigeveno &

Cilio, 1997). Malgré une utilisation de longue date, il semble qu'un désaccord persiste sur la dose et la durée de l'administration de l'ACTH (Snead et al., 1989). De plus, les effets secondaires de cette médication sont importants puisque la majorité des enfants exposés à ce traitement souffrent d'obésité cushingoïde (syndrome de Cushing) et deviennent très irritables. Plus sévèrement, les enfants exposés à cette hormone peuvent développer de l'hypertension artérielle, un déséquilibre électrolytique, des ulcères gastriques, un retard de croissance, une cardiomyopathie, du glaucome et de l'immunosuppression pouvant entraîner la mort due à une infection (Overby & Kossoff, 2006; Shields, 2006). En raison de ces effets secondaires redoutés, certains cliniciens privilégient un autre choix pour initier le traitement (Chiron, Dumas, Jambaque, Mumford, & Dulac, 1997; Desguerre, Nabbout, & Dulac, 2008; Vigevano & Cilio, 1997) : le VGB.

La pharmacothérapie par VGB

Le VGB, aussi connu sous le nom commercial Sabril®, est un antiépileptique très efficace pour le contrôle des spasmes infantiles et des crises partielles réfractaires (Michelucci & Tassinari, 1989; Wheless et al., 2009; Wheless, Ramsay, & Collins, 2007). Ce médicament fut introduit sur le marché canadien à la toute fin des années 1990. Il fait partie de la nouvelle génération d'antiépileptiques et agit directement sur le GABA, un neurotransmetteur inhibiteur principal dans le cerveau et la rétine. Le GABA est dégradé par l'enzyme GABA-transaminase (GABA-T). Le VGB inhibe donc de façon irréversible l'action du GABA-T puisqu'une fois le VGB lié au GABA-T, l'enzyme doit être synthétisée à nouveau (Schechter, 1989). L'inhibition du GABA-T résulte en une augmentation de 200 à 300% du taux de GABA dans le système nerveux central et augmente du même coup la neurotransmission inhibitrice. En somme, le VGB sert à interrompre la synchronie de l'activation neuronale présente lors d'une manifestation épileptique (Guberman, 1996; Harding, Robertson, Edson, Barnes, & Wild, 1998; Jung & Palfreyman, 1995).

Au tout début de son utilisation en clinique, certains effets neurotoxiques potentiels du VGB ont été soulevés. Les études chez les animaux ont démontré qu'une dose aussi faible que 30 mg/kg pouvait causer des vacuolisations intramyéliniques (vacuoles qui séparent la gaine de myéline) ou de l'œdème dans des régions spécifiques du cerveau telles que l'hippocampe,

le cervelet et les voies visuelles, chez le rat et le chien, mais pas chez le primate (Graham, 1989). Avec l'usage clinique, les patients suivis avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont montré soit l'absence de micro-vacuolisation (Ben-Menachem, 1995) ou la résorption de celle-ci (Wheless et al., 2009).

Le VGB, habituellement prescrit en polythérapie chez les individus atteints d'épilepsie partielle, peut aussi être administré en monothérapie de façon précoce chez les jeunes enfants atteints de spasmes infantiles. La dose moyenne recommandée est de 40 à 80 mg/kg/jour, mais peut facilement être haussée à plus de 150 mg/kg/jour dans les cas les plus réfractaires (Coppola, Terraciano, & Pascotto, 1997; Elterman et al., 2010; Hwang & Kim, 2008). Lors de la mise en marché, plusieurs études se sont penchées sur le taux d'efficacité du VGB. Ces études établissent à plus de 50% le taux d'efficacité du VGB en ce qui a trait à la réduction des crises pour au moins 50% des cas de crises partielles et plus de 65% pour les cas de spasmes infantiles, allant même jusqu'à 95% chez les enfants souffrant de sclérose tubéreuse (Appleton, Peters, Mumford, & Shaw, 1999; Chiron et al., 1991; Curatolo, Verdecchia, & Bombardieri, 2001; Hancock & Osborne, 1999; Hemming, Maguire, Hutton, & Marson, 2013; Lux et al., 2004; Lux et al., 2005; Mitchell & Shah, 2002; Wheless, Clarke, Arzimanoglou, & Carpenter, 2007; Wheless, Ramsay, et al., 2007). Quelques effets secondaires ont été notés dont les principaux sont la somnolence, l'ataxie, les céphalées, l'irritabilité, les étourdissements et l'instabilité. Ces symptômes sont principalement observés au commencement de la pharmacothérapie et tendent à s'amenuiser au cours du traitement (Belanger, Coulombe, & Carmant, 1998; Guberman, 1996; Guberman & Bruni, 2000; Hemming et al., 2013; Lortie, Chiron, Dumas, Mumford, & Dulac, 1997). La prise du VGB ne semble pas créer d'atteintes cognitives ou de l'humeur (Dodrill, Arnett, Sommerville, & Sussman, 1993). Le Sabril® paraît donc être un agent pharmacologique bien toléré (Marson, Kadir, Hutton, & Chadwick, 1997).

L'étude d'Eke, Talbot, and Lawden (1997) a rapporté, par contre, trois cas de constriction du champ visuel en lien avec l'administration prolongée du VGB chez les adultes. Une multitude d'autres cas ont été rapportés suite à ces observations (Daneshvar et al., 1999; Harding, Spencer, Wild, Conway, & Bohn, 2002; Harding, Wild, Robertson, Rietbrock, & Martinez, 2000; Hardus et al., 2000a, 2000b; Kalviainen et al., 1999). Il appert que plus de

30% des patients adultes exposés au VGB ont une constriction du champ visuel. On observe toutefois des prévalences variables de ce déficit périphérique puisqu'aucun consensus n'a été établi quant à la méthode à utiliser ni au critère de détection de la constriction (Kalviainen & Nousiainen, 2001). De plus, cette vision en tunnel est plus souvent asymptomatique et donc rarement rapportée, mais elle peut quand même parfois mener à des plaintes sévères de pertes de vision périphérique. De manière générale, cette constriction s'installe d'abord en nasal puis s'étend vers le côté temporal du champ visuel. Ultimement, la constriction du champ visuel atteint un anneau au-delà des 30 degrés d'angle visuel central. Dans ces cas, les individus atteints peuvent se plaindre d'entrer en collision avec les objets situés en périphérie (Harding et al., 2002). Il semble y avoir une discordance quant aux liens possibles entre la dose totale reçue, la durée de l'exposition au Sabril®, l'âge, le sexe et le type d'épilepsie (Hardus et al., 2000a; Kinirons et al., 2006; Manucheri, Goodman, Siviter, & Nightingale, 2000; Wild et al., 2009; Wild, Martinez, Reinshagen, & Harding, 1999). Plusieurs études suggèrent que les altérations visuelles sont irréversibles (Kjellstrom, Andreasson, & Ponjavic, 2013; Lhatoo & Sander, 1999; Malmgren, Ben-Menachem, & Frisen, 2001; Paul et al., 2001) et pourraient même se dégrader avec l'usage (Hardus et al., 2000a), quoique d'autres études soulignent l'aspect réversible des effets sur la vision suite à une diminution de la dose ou à l'arrêt total de la thérapie (Fledelius, 2003; Giordano, Valseriati, Vignoli, Morescalchi, & Gandolfo, 2000; Krakow et al., 2000).

L'évaluation de la vision

Tel que mentionné précédemment, l'exposition au VGB est souvent synonyme d'une atteinte asymptomatique du champ visuel périphérique chez un bon nombre de patients. L'atteinte bilatérale nasale peut progresser jusqu'à une atteinte bilatérale concentrique où la vision centrale semble épargnée. L'évaluation des champs visuels est cruciale dans le diagnostic des troubles neurologiques et ophtalmiques. Le champ visuel peut être représenté en trois dimensions comme une « montagne de vision » où la ligne marginale de la montagne caractérise la superficie du champ visuel et où la hauteur est représentation de la sensibilité du système visuel respectivement à chaque point de localisation. Dans cette perspective, le sommet de la montagne, là où la sensibilité visuelle est à son plus fort, représente le centre de

la fovéa. Le champ visuel normal s'étend d'environ 100° en temporal, 60° en nasal, 60° dans les quadrants supérieurs et 75° dans les quadrants inférieurs (Kalviainen & Nousiainen, 2001) (Figure 1). L'évaluation de la vision peut donc tenir compte de la superficie (champ visuel) et/ou de la sensibilité.

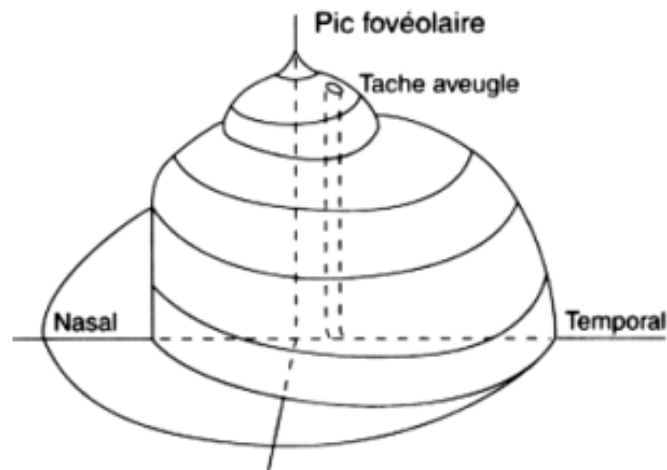


Figure 1 : Représentation tridimensionnelle d'un champ visuel monoculaire.

Source : http://theses.univ-lyon2.fr/documents/getpart.php?id=lyon2.2002.mazoyer_v&part=63121

La périmétrie

Plusieurs méthodes d'évaluation de l'intégrité du champ visuel existent, mais deux d'entre elles sont davantage reconnues sur le plan clinique. Il s'agit de la périmétrie statique et de la périmétrie dynamique.

Lors de l'utilisation de la périmétrie statique de Humphrey, la luminance d'un point fixe sur une coupole au fond blanc varie afin de mesurer le seuil de détection de chaque point. Cette technique informatisée semble davantage utile pour l'identification de déficits centraux (p. ex. des glaucomes). D'un autre côté, la périmétrie dynamique de Goldmann n'est pas informatisée et doit être manipulée par un technicien. Celle-ci permet de mesurer le champ visuel à l'aide de points lumineux en mouvement sur l'écran blanc tout en faisant varier soit la grosseur du point, soit son intensité lumineuse. Cette technique est plus spécifique au champ

visuel périphérique puisque ce dernier est sensible au mouvement (Walsh, 2010). La périmétrie a donc été largement utilisée dans l'évaluation des champs visuels chez les adultes présentant une constriction visuelle due à l'utilisation du VGB. Quelques études portant strictement sur l'évaluation de l'intégrité des champs visuels par la périmétrie montrent que le champ périphérique est réduit de plus de 10% chez des adultes exposés au VGB (Hardus et al., 2000a, 2000b; Kinirons et al., 2006; Manucheri et al., 2000; Wild et al., 1999). Bien que la périmétrie permette une mesure de l'intégrité du champ visuel, elle n'est pas fiable chez une population âgée de moins de neuf ans d'âge développemental, ce qui restreint grandement son utilisation (Kalviainen & Nousiainen, 2001). En effet, cette technique, bien que souvent considérée comme le « gold standard » de l'évaluation des champs visuels, s'avère longue, fastidieuse et requiert une réponse subjective du patient. On comprendra donc que la périmétrie est optimale chez les adultes coopératifs, mais difficilement utilisable chez une population pédiatrique malade ou présentant des limites cognitives. Quelques études utilisant uniquement la périmétrie ont toutefois été tentées chez de plus grands enfants exposés au VGB. Les résultats démontrent les mêmes symptômes que chez les adultes, mais en moins grande proportion (Agrawal, Mayer, Hansen, & Fulton, 2009; Ascaso, Lopez, Mauri, & Cristobal, 2003; Gaily, Jonsson, & Lappi, 2009; Iannetti et al., 2000; Maguire, Hemming, Wild, Hutton, & Marson, 2010; Vanhatalo, Paakkonen, & Nousiainen, 1999; Wild et al., 2009). Il est néanmoins possible que la plus faible prévalence de déficits visuels chez les enfants soit attribuable, du moins en partie, à la méthode d'évaluation. Ce sont donc les limites de la périmétrie qui ont motivé quelques équipes de recherche à se tourner vers une approche plus objective et rapide de l'évaluation du champ visuel, soit l'électrophysiologie.

L'électrophysiologie

L'électrophysiologie est une méthode objective (qui ne requiert pas de réponse du participant), rapide et présentant une résolution temporelle inégalable. Cette technique se prête donc bien à l'étude des champs visuels. L'électrorétinographie (ERG) identifie le potentiel biologique généré par la rétine en réponse à une stimulation lumineuse. Les signaux enregistrés proviennent de la mise en activité initiale des photorécepteurs par la lumière, puis de toute une chaîne de sources génératrices. L'enregistrement du signal rétinien peut se faire à partir de

plusieurs protocoles qui visent tous à évaluer l'intégrité de diverses structures de la rétine (Figure 2).

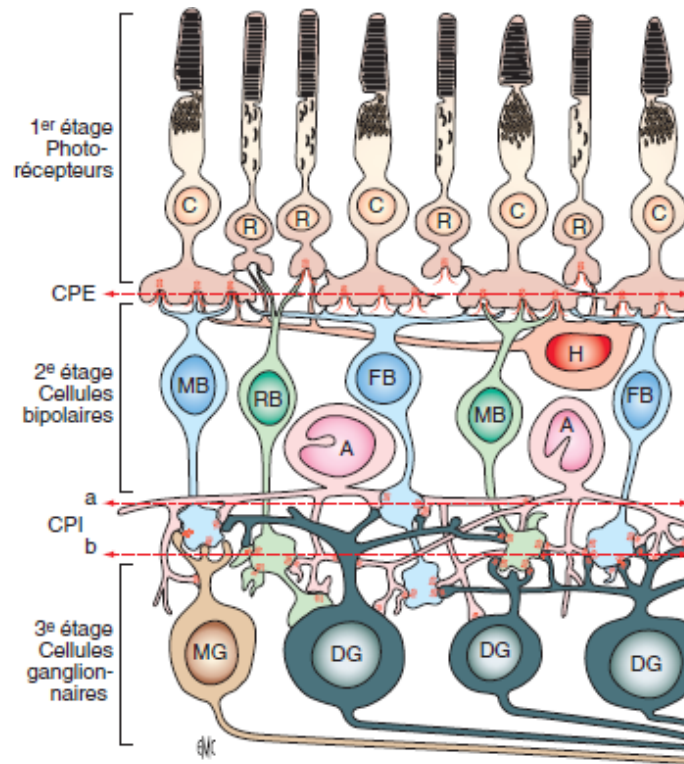


Figure 2: Structures de la rétine. C : cônes, R : bâtonnets, CPE : couche plexiforme externe (entre les cellules bipolaires et les cellules horizontales), CPI : couche plexiforme interne (cellules amacrines), FB : cellules bipolaires des cônes diffus, MB : cellules bipolaires des cônes naines, A : cellules amacrines, MG : cellules ganglionnaires naines, DG : cellules ganglionnaires diffus. D'après Dowling and Boycott (1966).

Les photorécepteurs sont distribués différemment au sein de la rétine puisque les cônes ont une densité maximale au centre de la rétine (fovéa). Toutefois, la grande majorité des cônes se trouvent au-delà de la fovéa au sein de la rétine périphérique. Ils se distribuent de façon éparse entre les bâtonnets qui sont beaucoup plus nombreux. Il est possible de dissocier la réponse du système des cônes (photopique) de celle du système des bâtonnets (scotopique) en se plaçant dans des conditions où le premier répond de façon graduelle alors que le second (scotopique) répond en mode saturé. Lorsqu'un sujet est placé dans une ambiance lumineuse

modérée (30 cd/m² ou éclairage de l'ordre de 120 lux), ses cônes et bâtonnets sont hyperpolarisés. Si, dans cette ambiance, on induit une stimulation flash de niveau lumineux supérieur à celui de l'ambiance, les bâtonnets ne peuvent pas s'hyperpolariser davantage car ils fonctionnent en mode saturé. En revanche, les cônes présentent un supplément d'hyperpolarisation, enregistrable en surface, à distance des sources génératrices, reflet de la seule réponse du système photopique. Aussi, lorsqu'un individu est placé dans une chambre obscure et qu'on lui présente des flashes lumineux d'intensité photopique, les deux systèmes peuvent être mis à profit simultanément. Ces deux protocoles induisent un potentiel biologique composé de trois ondes, soit l'onde a, l'onde b et les potentiels oscillatoires. Les potentiels oscillatoires semblent particulièrement sensibles à l'altération de l'environnement rétinien et représentent davantage le potentiel électrique des cellules bipolaires. De plus, le *flicker* 30 Hz stimule plus rapidement la rétine et permet d'isoler plus précisément le signal provenant des cônes. Les protocoles de flash ERG ne ciblent pas les réponses reliées aux cellules ganglionnaires ou à toute autre structure au-delà de celles-ci. L'ERG-flash reflète donc un niveau de fonctionnement des récepteurs (cônes et/ou bâtonnets) ou post-réceptoral et celui d'un système (cônes ou bâtonnets) ou des deux. Il traduit le fonctionnement global des deux premiers étages de la rétine. De son côté, le protocole du pattern ERG (pERG) consiste en la présentation d'une stimulation structurée, typiquement des réseaux de luminance (*grating*) ou des damiers. Ces derniers sont constitués de carreaux d'une grosseur donnée (fréquence spatiale) et oscillent du noir au blanc à une vitesse déterminée (fréquence temporelle). L'onde issue du pERG émane des cellules ganglionnaires et/ou du nerf optique et est constituée de deux composantes, soit la P50, une onde positive dont l'amplitude est maximale environ 50 ms après l'apparition du stimulus et la N95, une onde négative dont l'amplitude est maximale environ 95 ms après l'apparition du stimulus. Alors que la P50 est plus sensible à la luminance et semble être générée par les mêmes structures que le flash ERG standard, la N95, dépendante des cellules ganglionnaires, est plus sensible au contraste et à la fréquence spatiale. Le choix de la taille des cases du damier permet de mettre en activité tous les corps des cellules ganglionnaires présents dans la zone stimulée. Finalement, l'ERG multifocal (ERGmf) est une technique récente selon laquelle des hexagones alternant indépendamment du noir au blanc sont présentés dans une séquence rapide pseudo-aléatoire (*m sequence*). Cette stimulation permet la production d'ondes ERG focales d'amplitudes similaires

indépendamment de l'endroit qui est stimulé. La réponse évoquée émane des deux premiers étages de la rétine. Cette technique nécessite cependant une grande coopération du participant puisqu'il doit fixer, sans bouger, le centre de la stimulation (Hood et al., 2008; Marmor et al., 2009; Rigaudière & Gargasson, 2007) .

L'enregistrement du potentiel électrique de la rétine peut aussi être concomitant avec l'enregistrement du signal électrique cortical. Le potentiel biologique cortical enregistré s'appelle alors un potentiel évoqué visuel (PEV). L'enregistrement des PEV à l'aide d'électrodes de surface permet d'évaluer l'intégrité du système visuel primaire et/ou de haut niveau selon la complexité de la stimulation choisie (p. ex. un damier vs. un visage). Les fonctions visuelles de bas niveau, par exemple l'acuité visuelle et la sensibilité aux contrastes, sont traitées au sein des aires visuelles primaires. La région rétinienne maculaire y est magnifiée et traitée principalement au pôle occipital alors que les aires rétiniennes périphériques sont traitées plus en profondeur le long de la fissure calcarine. La réponse corticale à une stimulation de damiers à renversement de phase correspond à un *pattern-reversal* PEV (pPEV). Au sein d'un protocole à renversement de phase, les carreaux noirs et blancs changent de phase de façon abrupte à une fréquence/seconde prédéterminée. Lorsque les damiers oscillent au tour de 1 à 2Hz, les pPEV sont dits transitoires (*transients*). La réponse recueillie correspond à une onde triphasique où l'on retrouve les composantes N75, P100 et N150. Chacune des composantes représente l'intégrité des différentes structures de la voie visuelle entre les cellules ganglionnaires de la rétine et le cortex visuel. Afin d'obtenir une réponse fiable, il faut faire la sommation de plusieurs essais répétitifs (Odom et al., 2010; Rigaudière & Gargasson, 2007). Lorsque les damiers oscillent au-delà de 4Hz, les pPEV sont appelés stationnaires (*steady-state*). Sous cette condition, les cellules du système visuel ne peuvent pas revenir à un état de repos et adoptent donc la fréquence de stimulation. La réponse est recueillie beaucoup plus rapidement que dans le protocole transitoire. Elle est analysée en termes de fréquences et décomposée en harmoniques (Regan, 1982).

Aussi, l'utilisation des protocoles multifocaux (ERGmf et PEVmf), connus pour l'évaluation des champs visuels, demeure toutefois très limitée en clinique, surtout chez les enfants. D'abord, ces protocoles couvrent un champ visuel restreint (20-30° de chaque côté du point de fixation). De plus, ces deux techniques requièrent une fixation stable du regard. Une déviation du regard aussi petite qu'un degré d'angle visuel en PEVmf et six degrés d'angle en

ERGmf peut créer une diminution importante de l'amplitude de la réponse fovéale. Cette diminution pourrait sans doute être injustement interprétée comme une atteinte de la fonction maculaire. La déviation du regard peut aussi créer des effets de saturation et de dérive (*drift*) dans le signal ainsi que des réponses erronées à différents endroits du champ visuel (Hood et al., 2008; Hood & Greenstein, 2003; Hood, Odel, & Winn, 2003; Menz, Sutter, & Menz, 2004). Certaines études ont aussi soulignées l'incongruité des réponses aux protocoles multifocaux comparées à celles de l'évaluation traditionnelle des champs visuels chez certaines populations cliniques. On note, entre autres, des discordances entre le ERGmf et la périmétrie chez les patients atteints de retinite pigmentaire, de rétinopathie et de maculopathie et des écarts entre le PEVmf et la périmétrie chez les patients atteints de glaucome, d'amblyopie et d'hémianopsie (Bengtsson, 2002; Gerth, Wright, Heon, & Westall, 2007; Greenstein, Eggers, & Hood, 2008; Kellner, Kraus, & Foerster, 2000; Penrose et al., 2003; Watanabe et al., 2007).

L'impact du VGB sur le système visuel humain est plus ou moins bien connu. Les effets du VGB sur le GABA rétinien ont tout de même été étudiés chez l'animal via des méthodes d'immunocytochimie. L'immunoréactivité du GABA a été observée dans les corps cellulaires des cellules amacrines, dans les cellules gliales de Müller et dans la couche plexiforme interne chez les animaux exposés au VGB. On suggère donc que l'administration du VGB pourrait occasionner l'accumulation du GABA dans les cellules rétiniennes qui ne possèdent habituellement pas assez de GABA endogène pour être détectées par immunocytochimie (Cubells, Blanchard, & Makman, 1987; Neal, Cunningham, Shah, & Yazulla, 1989). Il a aussi été démontré que le traitement au VGB est associé à une diminution de l'activité du GABA-T dans différentes régions du cerveau, mais que cet effet est jusqu'à cinq fois plus marqué au niveau de la rétine (Sills et al., 2003; Sills et al., 2001). Cependant, ni les cellules horizontales ni les cellules ganglionnaires de la rétine n'accumulent le VGB, peu importe l'espèce exposée. Il est plutôt suggéré qu'une exposition à long terme au VGB entraînerait une accumulation du GABA dans les cellules gliales de Müller à un taux qui pourrait surpasser le taux de catabolisme (Neal et al., 1989).

La grande majorité des études ayant pour but l'évaluation électrophysiologique de la vision chez les patients exposés au VGB combine plusieurs indices visuels en utilisant soit la

périmétrie, les PEV, les ERG flash en photopique et en scotopique, le *flicker* 30 Hz, l'ERGmf et/ou les pERG (Arndt, Derambure, Defoort-Dhellemmes, & Hache, 1999; Besch et al., 2002; Comaish et al., 2002; Daneshvar et al., 1999; Graniewski-Wijnands & van der Torren, 2002; Harding et al., 1998; Harding, Wild, Robertson, Rietbrock, et al., 2000; Kalviainen et al., 1999; Krauss, Johnson, & Miller, 1998; Krauss, Johnson, Sheth, & Miller, 2003; Lawden, Eke, Degg, Harding, & Wild, 1999; van der Torren, Graniewski-Wijnands, & Polak, 2002). Il appert cependant que l'utilisation d'autant de méthodes soulève un manque de consensus quant aux déficits observés.

Dans son étude comparative impliquant des adultes exposés au VGB, des adultes exposés à d'autres antiépileptiques et des adultes sains, Kalviainen et al. (1999) constate une constriction du champ visuel périphérique chez 40% des patients exposés au VGB lors de la passation de la périmétrie. Il souligne aussi une diminution des potentiels oscillatoires ainsi que des ondes a et b, tant en photopique qu'en scotopique. D'autre part, Krauss et al. (2003) et Comaish et al. (2002) détectent une atteinte du champ visuel périphérique grâce à la périmétrie chez plus de 50% des patients exposés au VGB en comparaison avec des patients exposés à d'autres antiépileptiques. Ils dénotent aussi une forte corrélation avec la diminution de l'onde b en photopique tout en percevant une diminution de l'onde b en scotopique et des potentiels oscillatoires. En outre, l'étude d'Arndt et al. (1999) rapporte une constriction visuelle généralement asymptomatique chez 60% de leurs participants. Les résultats provenant d'un protocole flash ERG montrent aussi une diminution des potentiels oscillatoires. Les auteurs de ces études soutiennent que la toxicité liée à la prise du VGB affecte les structures de la rétine liées aux cônes, telles que les cellules amacrines, les cellules bipolaires ou les cellules ganglionnaires. Les résultats de l'étude de Besch et al. (2002) et de Harding, Wild, Robertson, Lawden, et al. (2000) sont similaires, même si l'utilisation de l'ERGmf ne corrobore que partiellement la constriction du champ visuel observée chez les patients.

Par ailleurs, l'étude de Daneshvar et al. (1999) souligne une constriction symptomatique chez 66% des participants. Les résultats obtenus suite à un enregistrement électrophysiologique montrent une plus grande latence de l'onde PEV chez 33% des individus, alors que tous affichent une diminution de l'onde-b en scotopique en ERG, sans atteinte des potentiels oscillatoires. À la lumière de ces résultats, ces auteurs suggèrent un déficit situé au niveau des cellules de Müller. Quant à eux, les résultats de l'étude de van der

Torren et al. (2002) chez 29 adultes exposés au VGB révèlent que 32% n'ont pas de constriction du champ visuel, mais présentent tout de même des altérations des ondes-b tant en photopique qu'en scotopique. Chez 68% des candidats présentant une constriction du champ visuel, 90% d'entre eux présentaient aussi une altération de l'onde-b en scotopique. Les auteurs déduisent donc que l'électrophysiologie s'avère sans doute un paramètre plus sensible pour évaluer les impacts du VGB sur la rétine. Toutefois, dans une seconde étude, ce groupe a aussi démontré que les indices ERG retournaient à la normale après l'arrêt de la médication, ce qui n'était pas le cas des champs visuels. La constriction des champs visuels représenterait donc un effet neurotoxique irréversible sur la rétine alors que l'électrophysiologie serait davantage révélatrice d'un effet direct de la médication sur les cellules gliales de la rétine. En revanche, une étude de Kjellstrom et al. (2013) portant sur un suivi cinq ans après l'arrêt de la médication montre que les champs visuels et les indices ERG, i.e. ondes en photopiques, en scotopiques et potentiels oscillatoires, demeurent atteints, suggérant du même coup une irréversibilité de la neurotoxicité au sein de la rétine.

En somme, on observe un faible consensus au sein de la littérature quant aux mécanismes sous-jacents de la constriction visuelle associée à l'exposition du VGB. Toutefois plusieurs auteurs affirment que la constriction visuelle observée est liée à un dysfonctionnement des cellules de la rétine. De plus, les études comparant les patients exposés au VGB par rapport à ceux exposés à d'autres antiépileptiques GABAergiques suggèrent que les effets seraient spécifiques au VGB plutôt qu'à la classe d'antiépileptiques (Comaish et al., 2002; Harding et al., 1998; Harding, Wild, Robertson, Rietbrock, et al., 2000; Kalviainen et al., 1999; Krauss et al., 2003), même si d'autres antiépileptiques peuvent aussi causer des atteintes visuelles, tels que le gabapentin, le carbamazépine, le lamotrigine, l'acide valproïque et les benzodiazépines qui peuvent créer des altérations électrophysiologiques (Harding, Wild, Robertson, Rietbrock, et al., 2000; Hilton, Hosking, & Betts, 2004). Il semble par ailleurs que les indices ERG mettent davantage en évidence les effets du blocage de l'enzyme GABA-T ou les effets du VGB sur les récepteurs GABA auxquels il se lie de façon covalente sans être spécifiques aux champs visuels. Selon une étude de Harding et al. (1998), l'altération des indices ERG est présente même chez les patients ne présentant aucune constriction du champ visuel périphérique. Les processus de constriction et leurs causes demeurent donc toujours inconnus. Aucune étude n'a établi un lien clair entre une variante

électrophysiologique et les observations de constriction visuelle même si l'équipe de Wild et al. (1999) met l'emphasis sur l'importance de ces données.

Chez les enfants, le manque de consensus est tout aussi important. Dans des études longitudinales, Morong et al. (2003) et Westall et al. (2002) font état des atteintes des potentiels oscillatoires et de l'onde-b des cônes, mais pas des bâtonnets. Il semble cependant que les indices ERG reviennent à la normale après l'arrêt de la médication (Westall et al., 2003). D'autre part, l'exposition au VGB altérerait aussi les PEV chez certains enfants (Koul, Chacko, Ganesh, Bulusu, & Al Riyami, 2001). Malgré la grande dissension au sein de la littérature, on considère tout de même que l'enfant souffre de toxicité visuelle liée au VGB s'il présente deux examens ERG anormaux de suite. Selon certains, une définition plus rigoureuse requerrait à la fois une diminution de l'amplitude des *flicker* 30 Hz et l'onde-b des cônes (Harding, Wild, Robertson, Rietbrock, et al., 2000). Aussi, plusieurs auteurs affirment que le risque de constriction visuelle périphérique semble moindre lorsque la médication est prescrite en bas âge, ce qui est en accord avec la plus faible prévalence de la constriction visuelle chez les enfants comparativement aux adultes (Ascaso et al., 2003; Willmore, Abelson, Ben-Menachem, Pellock, & Shields, 2009). Un seul groupe a tenté d'évaluer le champ visuel périphérique à l'aide des ERG et des PEV chez les enfants. Harding et al. (2002) et Spencer and Harding (2003) ont utilisé une méthode spécifique aux champs visuels à l'aide des PEV tout en y ajoutant des ERG flash standards et *flicker* 30 Hz ainsi que la périmétrie statique de Humphrey. En effet, même si la périmétrie permet d'évaluer adéquatement les champs visuels, cette méthode est rarement fiable en-deçà de l'âge développemental de neuf ans. De plus, la vision centrale semble demeurer intacte lors de l'exposition au Sabril® (Besch et al., 2011) et les réponses aux PEV standards des patients atteints de déficits périphériques sont souvent peu concluantes. Toutefois, si un protocole PEV pouvait dissocier les champs visuels central et périphérique, on pourrait alors créer un test diagnostique potentiellement utilisable chez les enfants. C'est ce que les auteurs ont tenté de faire. Le stimulus utilisé (Figure 3) contient une aire centrale circulaire de 5 degrés d'angles visuels ainsi qu'un anneau s'étendant de 30 à 60 degrés d'angles visuels entourant l'aire centrale, tous deux constitués de damiers radiaux à renversement de phase différent.

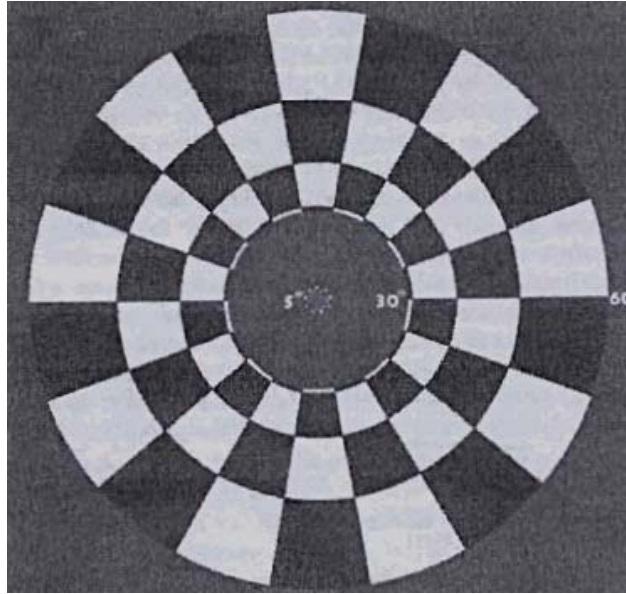


Figure 3: La stimulation du groupe de Harding et collègues (Harding, Robertson, & Holliday, 2000).

L'aire entre la stimulation centrale et périphérique consiste en un anneau neutre de luminance égale à celle de l'aire centrale. La luminance moyenne de 115 cd/m^2 et le contraste à 60% demeurent constants tout au long de la stimulation. Ainsi, la présence d'une réponse en PEV à la stimulation centrale indiquerait la préservation de l'acuité visuelle dans ce champ alors que la présence d'une réponse à la stimulation périphérique indiquerait son bon fonctionnement. Sur les 78 enfants recrutés pour ces deux études, 70 ont été soumis au test PEV alors que seulement 52 enfants ont pu se prêter également aux tests ERG. Seulement 11 enfants ont pu faire la périmétrie de Humphrey (Spencer & Harding, 2003) et 12 ont toléré la périmétrie de Goldmann (Harding et al., 2002). Cette observation illustre bien la pertinence d'un protocole plus court et objectif et la plus grande faisabilité des PEV. Parmi les enfants qui ont pu effectuer les trois tests ($n = 23$), la stimulation PEV a permis d'identifier correctement trois des quatre enfants (75% de sensibilité) qui ont bel et bien présenté une constriction du champ visuel tel que mesuré par la périmétrie et le test a démontré une spécificité de 87,5% chez les enfants visuellement sains selon le critère d'amplitude jugé anormal. Parmi les autres protocoles, seul le flash 30 Hz semble être une mesure adéquate pour évaluer les déficits visuels chez les enfants (diminution de l'amplitude). En somme, les

résultats de ces études sont prometteurs, mais demeurent peu reconnus dans la communauté scientifique.

La méthode du groupe de Harding permet en effet d'envisager une plus grande possibilité d'évaluation des champs chez les enfants ayant des déficits visuels. Cette méthode comporte toutefois quelques lacunes. Certains paramètres de stimulation semblent plus propices à l'évaluation de la neurotoxicité visuelle. C'est ce que conclue l'étude de Saint-Amour et al. (2006) dans laquelle une large population d'enfants Inuits du Grand Nord du Québec a été testée selon un protocole de PEV avec des contrastes variés. Les résultats de cette étude suggèrent que l'utilisation de stimuli à faibles contrastes permet d'évaluer plus adéquatement l'intégrité du système visuel chez les jeunes enfants exposés à des agents neurotoxiques. La sensibilité aux contrastes semble donc être un indice visuel non négligeable lors de l'évaluation de l'intégrité du système visuel chez les individus pour qui l'on soupçonne une neurotoxicité visuelle. C'est d'ailleurs selon les mêmes prémisses que l'étude de Mirabella et al. (2007) évalue l'intégrité du système visuel de jeunes enfants. L'étude compare l'acuité visuelle et la sensibilité aux contrastes d'enfants ayant des spasmes infantiles exposés au VGB, d'enfants ayant des spasmes infantiles non exposés au VGB, d'enfants souffrant d'autres manifestations épileptiques exposés au VGB, d'enfants souffrant d'autres manifestations épileptiques non exposés au VGB et d'enfants sains. Cette étude emploie une stimulation PEV de sensibilité aux contrastes par balayage (*sweep VEP*) plein champ. En somme, les résultats indiquent que les enfants ayant des spasmes infantiles, qu'ils soient exposés au non au VGB, ont une plus faible sensibilité aux contrastes que les autres groupes, ce qui n'est pas le cas d'enfants ayant d'autres manifestations épileptiques peu importe leur traitement pharmacologique. Sur la base de leurs résultats, les auteurs affirment que les spasmes infantiles sont un plus grand facteur de risque des déficits visuels observés plutôt que l'exposition au VGB. De plus, les auteurs notent un effet cortical important qui pourrait être relié au débalancement du GABA dans le système nerveux central au cours du développement précoce de l'enfant. Cette étude, différente en soi, apporte certainement un nouvel angle d'étude de l'intégrité du système visuel chez les enfants atteints de spasmes infantiles, exposés ou non au VGB, mais elle soulève d'autant plus de questionnements puisqu'elle mène à des conclusions divergentes par rapport aux études précédentes. L'utilisation du VGB pour le contrôle des spasmes infantiles et des crises partielles complexes semble limitée par les

diverses observations de toxicité visuelle. Il faut en comprendre que la littérature en pédiatrie n'est absolument pas concluante quant à l'incidence des déficits visuels, la localisation de l'effet neurotoxique (rétine ou cortex) ou la méthode adéquate à utiliser (périmétrie vs. électrophysiologie). Bien que les difficultés méthodologiques reliées à l'évaluation de la vision chez les enfants soient probablement responsables en grand partie du manque de données et de consensus, il importe de s'attarder au problème en développant de nouvelles méthodes d'investigation puisque les enfants sont la principale population visée par la médication du Sabril®. De plus, il est crucial de statuer sur l'aspect réversible ou non de l'impact du VGB. Si l'impact s'estompe à l'arrêt de la médication, comme semblent le suggérer certaines études (Graniewski-Wijnands & van der Torren, 2002; Westall et al., 2003), alors il ne serait que transitoire et représenterait un moindre risque. Toutefois, si l'impact persiste même après l'arrêt de la médication, comme le suggèrent d'autres analyses (Hardus et al., 2000b; Kjellstrom et al., 2013), alors la toxicité du VGB représenterait un plus grand risque potentiel et les recommandations cliniques devraient en tenir compte.

Objectifs et hypothèses

Les objectifs de cette thèse sont donc, premièrement, d'élaborer une tâche adaptée à l'évaluation des champs visuels chez les enfants en utilisant un protocole objectif, rapide et spécifique aux champs visuels (article 1) et, deuxièmement, d'évaluer, à l'aide de cette méthode, les effets neurotoxiques visuels à long terme du VGB reçue en bas âge chez des enfants épileptiques (article 2). La stratégie privilégiée pour atteindre ces objectifs sera l'utilisation des potentiels évoqués visuels stationnaires.

Article 1

La première étude a pour objectif d'élaborer et de valider une tâche électrophysiologique adaptée à l'évaluation des champs visuels en pédiatrie en enregistrant l'activité électrique corticale. La stimulation consiste en deux cercles concentriques de damiers radiaux à renversement de phase différent à haut contraste. Cette méthode permet de discerner simultanément les réponses centrale et périphérique au cortex visuel. La stimulation, qui sera détaillée ultérieurement, est utilisée pour deux volets visant une validation complète de la

tâche. La première partie de cette étude vise à vérifier, auprès d'adultes sains, l'efficacité de l'emplacement des électrodes servant à recueillir le signal électrique du cerveau, la précision de la fixation des participants au point central, la reproductibilité des données et le ratio signal-bruit. L'utilisation des électrodes placées à O1, O2, Oz et POz (selon le système international 10-20 (Jasper, 1958); Figure 4) permet de choisir les électrodes les plus pertinentes et de restreindre le nombre d'électrodes lors de la passation du test chez les enfants.

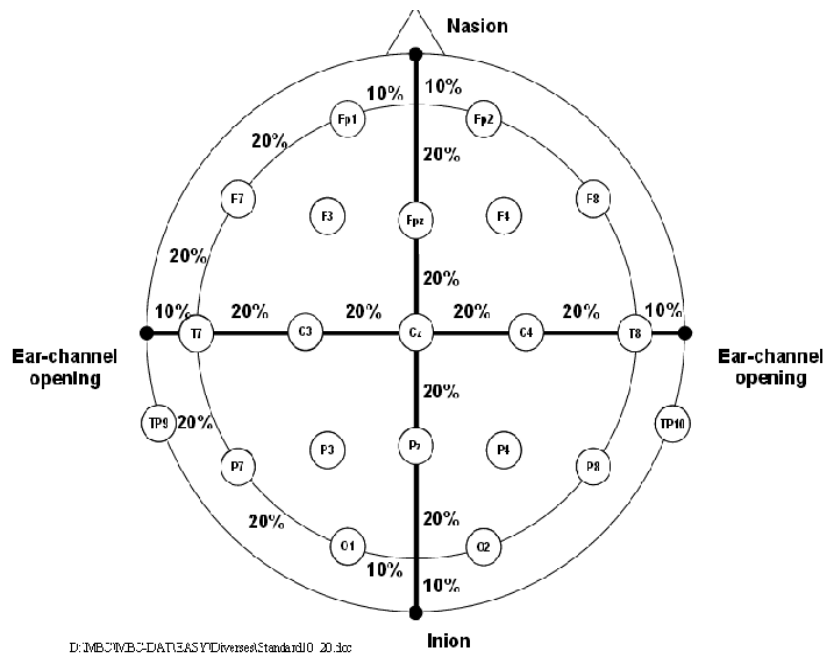


Figure 4: Système international 10-20.

http://www.easycap.de/easycap/e/downloads/info_Standard_10_20.pdf

La précision de la fixation est quantifiée lors d'une tâche où le participant adulte doit déroger du point de fixation central, ce qui permet de mesurer l'amplitude de la réponse aux stimulations centrale et périphérique lors d'un mouvement oculaire marqué. Finalement, le ratio signal-bruit est calculé pour l'ensemble du signal, mais aussi sur des portions du signal afin de vérifier la fidélité de l'acquisition du signal. Si le ratio est adéquat pour une plus petite portion du signal, on pourra réduire le temps d'acquisition du signal chez les enfants. En somme, nous chercherons à optimiser une stimulation rapide et objective des champs visuels afin de l'utiliser chez une population infantile.

C'est d'ailleurs ce que vise le deuxième volet de cette étude. Un groupe d'adolescents ayant des atteintes visuelles soit centrale, soit périphérique est testé avec la même stimulation. Les adolescents sélectionnés au sein du département d'ophtalmologie du CHU Sainte-Justine ont déjà reçu un diagnostic relié à l'atteinte spécifique de leur champ visuel. L'objectif de cette deuxième partie est donc de vérifier la concordance des examens préalablement effectués en ophtalmologie (champs visuels et acuité visuelle) et des données électrophysiologiques recueillies lors de l'application de notre méthode et de comparer leurs réponses à celles d'un groupe d'enfants et d'adultes sains. On peut s'attendre à une diminution du signal central chez un enfant ayant un déficit maculaire tout comme on anticipe la diminution du signal périphérique chez un jeune présentant un trouble visuel périphérique. Ceci permet de confirmer la capacité de notre méthode à dissocier les champs visuels central et périphérique. La présentation de la stimulation à un groupe d'enfants sains permettra de vérifier la faisabilité de la tâche dans une population infantile de tous âges et, conséquemment, de comparer les données du groupe ayant une atteinte visuelle différentielle. Les enfants sains seront recrutés au sein de la communauté et exposés à la même stimulation que les enfants ayant des atteintes visuelles.

Les hypothèses de cette première étude sont :

- 1- L'activation corticale telle que mesurée aux électrodes Oz, POz, O1 et O2 sera comparable, tant en centrale qu'en périphérie.
- 2- Les données acquises lors de deux passations distinctes, mais subséquentes ne différeront pas significativement entre elles au sein du groupe d'adultes et le ratio signal-bruit sera semblable, attestant de leur reproductibilité.
- 3- La déviation du regard vers la périphérie du stimulus aura un impact inversement proportionnel sur les réponses centrales et périphériques.
- 4- L'amplitude des réponses PEV enregistrés chez les participants ayant un diagnostic visuel préétabli variera en fonction du déficit du champ visuel et de l'acuité visuelle.

Article 2

Le deuxième article vise directement l'étude de la neurotoxicité visuelle liée au VGB. C'est au cours de cette étude qu'un groupe d'enfants d'âge scolaire ayant été exposé au VGB en jeune

âge est comparé à un premier groupe contrôle d'enfants épileptiques non exposés au VGB et à un second groupe contrôle d'enfants sains. C'est grâce à la stimulation préalablement validée que l'évaluation des champs visuels sera comparée. L'étude du dossier médical permet aussi d'extraire toutes les informations visuelles préalablement recueillies chez ces enfants. Les réponses électrophysiologiques recueillies dans les trois groupes seront comparées afin de circonscrire les effets du VGB chez les enfants épileptiques. En raison de la revue de littérature ci-dessus, on peut énoncer les hypothèses suivantes :

- 1- Les enfants atteints de spasmes infantiles présenteront un déficit sur tout le champ visuel en comparaison aux autres enfants.
- 2- Il y aura un déficit visuel plus sévèrement marqué en périphérie chez les enfants ayant des spasmes infantiles et ayant été exposés au VGB.
- 3- Il n'y aura pas de déficit visuel chez les enfants épileptiques non exposés au VGB si ceux-ci ne sont pas affectés par des spasmes infantiles.
- 4- Les déficits trouvés seront à la fois d'origine rétinienne et corticale.

Articles de la thèse

Article 1

Apport de chaque coauteur

Noémie Hébert-Lalonde a fait la revue de la littérature, élaboré les objectifs et hypothèses de la recherche, créé la tâche expérimentale, recruté et testé les participants, analysé les données et rédigé l'article.

Lionel Carmant a participé au recrutement du groupe d'adolescents ayant une atteinte visuelle.

Dima Safi a participé à la rédaction de l'article.

Marie-Sylvie Roy a participé au recrutement du groupe d'adolescents ayant une atteinte visuelle.

Maryse Lassonde a été impliquée, en tant que co-directrice, de recherche à la correction de l'article.

Dave Saint-Amour a été impliquée, en tant que directeur de recherche, à chacune des étapes énumérées ci-haut.

**A frequency-tagging electrophysiological method to identify central and peripheral
visual field deficits**

Noémie Hébert-Lalonde, BSc^{1,3}, Lionel Carmant MD³, Dima Safi PhD^{3,4}, Marie-Sylvie Roy PhD³, Maryse Lassonde PhD^{1,3}, Dave Saint-Amour PhD^{2,3,4}

¹Département de psychologie de l'Université de Montréal ²Département d'ophtalmologie de l'Université de Montréal ³Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine ⁴Département de psychologie de l'Université du Québec à Montréal

Article publié dans Documenta Ophthalmologia.

Hebert-Lalonde, N., Carmant, L., Safi, D., Roy, M. S., Lassonde, M., & Saint-Amour, D. (2014). A frequency-tagging electrophysiological method to identify central and peripheral visual field deficits. *Doc Ophthalmol.* doi: 10.1007/s10633-014-9439-9

Abstract

Background: The aim of this study was to develop a fast and efficient electrophysiological protocol to examine the visual field's integrity, which would be useful in pediatric testing.

Methods: Steady-state visual evoked potentials (ssVEPs) to field-specific radial checkerboards flickering at two cycle frequencies (7.5 and 6 Hz for central and peripheral stimulations, respectively) recorded at Oz were collected from 22 participants from 5 to 34 years old and from 5 visually impaired adolescents (12 to 16 years old). Responses from additional leads (POz, O1, O2), and the impact of gaze deviation on the signals, were also investigated in a sub-group of participants.

Results: SsVEP responses were similar at all electrode sites, although the signal from the central stimulation was significantly higher at Oz and was highly sensitive in detecting gaze deviation. No effect of age or sex was found, indicating similar ssVEP responses between adults and healthy children. Visual acuity was related to the central signal when comparing healthy participants with four central visual impaired adolescents. Clinical validation of our electrophysiological protocol was also achieved in a 15-year-old adolescent with a severe peripheral visual deficit, as assessed with Goldmann perimetry.

Conclusions: A single electrode over Oz is sufficient to gather both central and peripheral visual signals and also to control for gaze deviation. Our method presents several advantages in evaluating visual fields integrity, as it is fast, reliable and efficient, and applicable in children as young as 5 years old. However, a larger sample of healthy children should be tested to establish clinical norms.

Keywords: Visual evoked potential; Field-specific; Steady-state; School-aged children

Introduction

Several medical conditions such as optic nerve disease, pharmacotherapy-related neurotoxicity or retinopathy might provoke visual field deficits [1-4]. For example, current treatment in severe acute-phase of the retinopathy of prematurity involves circumferential ablation of the avascular peripheral retina which might reduce peripheral vision [5]. In the clinic, the visual field's integrity is commonly investigated by perimetry: Patients are presented with bright visual stimuli (either static or dynamic) varying in intensity and location and instructed to report when the stimuli are detected [6]. Although perimetry is considered to be the "gold standard" in visual field assessment, it has several limitations, such as test-retest variability, potential subjective biases (either from the patient or the examiner), and the difficulty of using it in children, as it requires active cooperation and relatively long testing duration [7-9].

Electrophysiological methods for investigating the visual field, such as multifocal electroretinogram (mfERG) and multifocal visual evoked potential (mfVEP), have been proposed [10-20]. MfERG's and mfVEP's clinical use is nevertheless not optimal, particularly in pediatric populations, since they require relatively long testing time (up to 30 minutes), they cover a relatively small area of the visual field (up to 30 degrees on either side of the fixation point) and may therefore undervalue the integrity of the peripheral field [21]; and, again, they require active and steady fixation. Indeed, unstable fixation with small fixation errors (as little as one degree in mfVEP and 6 degrees in mfERG) can cause a dramatic decrease in the foveal signal's amplitude, which can be misinterpreted as a loss of macular function. Eye movement artefacts can also cause saturation of the amplifiers, aberrant drifting, smearing of the responses among different loci, or fluctuation in the central signal [13,16,22-24]. Alternately, it has been shown that field-specific VEP provides a more global evaluation of the visual field and its feasibility in children. For instance, field-specific VEPs have been successfully used by Harding et al. [25] and Spencer, Harding [26] to assess the integrity of central and peripheral visual fields in epileptic children treated with vigabatrin, an anti-epileptic drug known for its potential to alter peripheral vision. Stimuli consisted of black and white checks reversing at 0.92 Hz centrally and 1 Hz peripherally, and increasing in size to account for cortical

magnification with eccentricity up to 120 degrees of field size. Monocular transient VEPs were recorded from O1 and O2 according to the 10-20 international system of electrode placement [27] and compared with either Goldmann [25] or Humphrey [26] perimetry responses. Results showed good sensitivity (75%) and specificity (85%) of VEPs for identifying peripheral visual field impairment. Although this approach is powerful, its current clinical application is not optimal. First, monocular responses were tested one after the other in a counter-balanced manner by recording transient VEPs, which have slow temporal rates of presentation and require a relatively high number of trials to ensure reliable responses. Long testing duration is well known to increase the risk of fatigue and inattention in children. Second, visual fixation in clinical settings is commonly monitored by a technician who identifies periods of poor fixation or lack of concentration, thus interrupting the recordings and prolonging the testing. Finally, the electrode positioning over O1 and O2 in Harding et al.'s studies for central and peripheral visual responses lacked empirical justification. There are currently no standard recommendations regarding electrode placement when different regions of the visual field are involved. The only potential guide in this matter is that the retinotopic organization of V1 dictates that the activation of the central visual field originates from the occipital pole, whereas the representation of the peripheral vision is located deeper along the calcarine sulcus [28,29]. Therefore, one might ask whether an electrode placed over Oz would be sufficient to record central and peripheral responses, or, in other words, are electrodes over O1 and O2 really necessary? This is an important question in testing young children, where a minimal duration for electrode set up is desired.

In an attempt to address these issues, we undertook field-specific electrophysiological assessment by using steady-state visual evoked potentials (ssVEPs). By contrast with the transient approach, ssVEPs permit the measurement of visual functions in a short period of time (in the second scale rather than the minute scale), making it a potentially valuable tool for probing visual processing in individuals of limited attention span [30]. The possibility of presenting different stimulations simultaneously and tracking the respective response through spectral analyses (e.g., Fast Fourier Transformation) makes ssVEPs highly valuable for visual assessment in pediatric population. For example, Allen et al. [31] assessed grating acuity and contrast sensitivity in infants using stimuli flickered at 6 and 8 Hz to target the central and

peripheral visual field. The use of these frequencies was justified for several reasons. First, the authors showed that the estimated visual acuity was the same with either frequency and, in fact, not significantly different with any frequency from 2 to 20 Hz. Second, the use of closely spaced and relatively low temporal frequencies prevents measurement biases (i.e., not related to the visual function) caused by the stimulation of different and/or immature temporal mechanisms. This is in line with previous ssVEP studies showing that stimulations at frequencies close to 10 Hz (in the low range region according to Regan's classification[30]) produce high amplitude responses [32,33].

The goal of the present study was to improve the field-specific VEP assessment initially proposed by Harding and coworkers [25,26,34] by developing and validating a fast and efficient ssVEP protocol that would be useful in pediatric testing. We first aimed to evaluate whether or not responses from an electrode placed over Oz would adequately reflect central and peripheral visual brain activity by carefully controlling for eye movements in adults. The second objective was to specifically apply the protocol in school-aged and visually impaired participants and also to examine how the ssVEPs can predict visual acuity.

Methods

Participants

We recruited 22 healthy participants with normal or corrected vision aged from 5 to 34 years old (Mean = 17.14; SD = 9.05) and five adolescents with a visual deficit from the ophthalmology department at Sainte-Justine Hospital University Center. As shown in Table 1, four of the five adolescents (Mean age = 14.4; SD = 1.5) had a central visual impairment while the fifth one had only a peripheral visual deficit as assessed by Goldmann perimetry due to the presence of tubers in the anterior calcarine cortex and/or vigabatrin intake (Mean dose = 48.91 mg/Kg/day; Duration = 4 years) at young age. Because some participants had unbalanced monocular visual acuities and the ssVEPs in the present study were conducted binocularly, a binocular visual acuity index was estimated based on the algorithm initially proposed by the American Academy of Ophthalmology [35]: $((3 \times \text{best eye value}) + \text{worse eye value})/4$. Although this index is still recognized to provide a good quantitative estimation of the visual function impairment, it does not take into account binocular interactions (summation or

inhibition) [36-38]. This study was approved by the Ethic's Committee of the Sainte-Justine Hospital University Center. Informed consent was obtained in writing from all participants or their guardians, or assent from the participant themselves when possible.

Stimuli

Similarly to Harding et al. [25], two high-contrast (96%) radial checks with a central stimulation at 0 to 5 degrees diameter and a peripheral stimulation at 30 to 60 degrees radius were presented to the participants (Figure 1A). Thus, both regions of the stimulation were quite distant, avoiding any lateral interaction [39]. The stimulus mean luminance was 50 cd/m². A colored dot that alternated colors randomly (between yellow and green) was presented in the middle of the computer screen in order to keep the participant's attention, and to ensure quality data. SsVEPs were used for their fast and reliable responses, including in very young children [31,40-46]. The inner and outer stimulus areas flickered at two distinct cycle frequencies, that are 7.5 Hz for the inner checks (corresponding to an alternation frequency of 15 Hz) and 6 Hz for the outer checks (corresponding to an alternation frequency of 12 Hz). These two frequencies evoke good VEP responses in infants and children and yield very similar results for estimating visual function [31].

Experimental procedure

Participants underwent electroencephalogram (EEG) recordings under a meso-to-photopic viewing condition to ensure that no other light source would affect the visual stimulation's contrast. Stimuli were presented binocularly on a 30" LCD monitor (DELL, model 3007WFP) from a distance of 20 cm, using a chin rest and controlled by Presentation software (Neurobehavioral Systems, Inc. San Paolo, CA). VEPs were recorded with Ag-AgCl electrodes using a V-Amp system (BrainVision Products, Inc., Munich, Germany) to measure central and peripheral visual field responses. Electrodes were placed according to the international 10-20 system over the visual cortex at Oz, POz, O1 and O2 in adults, but only at Oz in children (< 18 years old). Reference and ground electrodes were located at Fz and on the forehead, respectively. Left and right ocular electrodes were placed on the lower eyelids and canthi electrodes were added to control for ocular movements in children. During EEG recordings, all participants were instructed to stare at the fixation point located in the center of

the screen during two 30-second blocks. In the adult experiment, participants were instructed to stare at four different fixation points (0, 5, 17 and 42 degrees of eccentricity), one after the other, for 30 seconds (Figure 1B). The task was performed twice in a counterbalanced manner (i.e., from 0 to 42 degrees and from 42 to 0 degrees). Participants were allowed to take breaks between each block if needed.

Data analysis

EEG analyses were performed with Analyzer 2 software (Brain Products, Inc., Munich, Germany). Artefact rejection took place by withdrawing automatically detected segments with high amplitude ($\geq 100 \mu\text{V}$) or blinks. An additional procedure was conducted to remove eye movement artefacts using complex demodulation, which allows the tracking of the signal's amplitude over time as a function of the fixation point deviation. Indeed, signal recorded from central stimulation is known to be a good marker of the gaze deviation [31]. The whole EEG recording was divided into two-second EEG segments (i.e., 15 segments for each 30 s block). An EEG segment was rejected from the analysis if the signal's amplitude from the central stimulation was lower than the signal's amplitude from the peripheral stimulation, or larger than one standard deviation of the mean signal from the central stimulation for more than one second.

The central and peripheral stimulation responses were measured by performing a Fast Fourier Transformation (FFT) at the alternation frequencies or second harmonics (i.e., 12 and 15 Hz, respectively). A Hanning window of 10% was used on the data and the number of data points per sweep was set to 1024. The spectral resolution was 0.5 Hz. FFT allows for the differentiation between the central and peripheral stimulus regions, since the responses are resolvable by the spectrum analysis [32]. The noise level was calculated based on the average of two neutral frequencies close to the frequencies of interest, which are 13.5 and 16.5 Hz [31,47].

Statistical analysis

Statistical analyses were carried out using SPSS software package version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). In all analyses of variance (ANOVAs), if the sphericity assumption was

violated, Greenhouse–Geisser corrected *p* values were reported with original degrees of freedom. Post-hoc analyses were made by using Fisher’s least significant difference among means. Paired *t*-test was used for the test-retest validation since two repeated samples were gathered. Moreover, Cronbach’s alpha coefficient allowed measuring the internal consistency of our method. Comparing healthy participants with the visually impaired ones was possible using Spearman correlation and Mann-Whitney U test.

Results

The effects of electrode sites (Oz, POz, O1 and O2), fixation points (0, 5, 17 and 42 degrees) and alternation frequencies (12 and 15 Hz) on the VEP responses were first assessed in 10 young adults (mean age= 25.9 years; SD= 4.1) using repeated-measure ANOVAs. Results revealed a significant triple interaction Fixation X Electrode X Frequency ($F(9; 81) = 3.97, p = 0.019$). Follow-up ANOVAs revealed two significant interactions. First, an Electrode X Frequency interaction ($F(3; 27) = 5.84, p = 0.002$) with a main effect of Electrode ($F(3; 27) = 3.48, p=0.039$) was found (Figure 2). The central response at Oz (mean = 5.76 μV^2 ; SD = 4.85) was significantly greater than POz (mean = 2.13 μV^2 ; SD = 1.82) and O1 (mean = 2.64 μV^2 ; SD = 3.76), and close to the significance level ($p = 0.06$) in regard to O2 (mean = 2.82 μV^2 ; SD = 2.65). Although the response to peripheral stimulation was lower than the central one at Oz (2.06 vs. 5.76 μV^2), it did not differ from the other electrodes. Second, a Fixation X Frequency interaction ($F(3; 27) = 11.99; p=0.006$) with a main effect of Fixation ($F(3; 27) = 9.75, p = 0.008$) was found (Figure 3). A gaze shift of 5 degrees or more from the central (0 degree) location significantly decreased the amplitude of the central stimulation on all electrodes, but not of the peripheral stimulation. The maximal 0-to-5 degree reduction was observed at Oz with a factor of 6.9 (5.76 vs. 0.84 μV^2). Because Oz responses did not differ from the other electrodes, only Oz was used in further analyses. The reliability of the recordings at Oz was tested using a paired *t*-test to compare the responses collected during the two 30-second blocks. No significant difference between the blocks was found, either for the signal from the peripheral (2.23 vs. 1.88 $\mu\text{V}^2, t(9) = 0.84, p = 0.42$) or the central stimulation (5.86 vs. 5.66 $\mu\text{V}^2, t(9) = 0.52, p = 0.62$), which means they are not correlated. Moreover, the internal consistency measured with Cronbach’s alpha was high for both signals (central = 5.86 vs. 5.66 $\mu\text{V}^2, \alpha = 0.87$ and peripheral = 2.23 vs. 1.88 $\mu\text{V}^2, \alpha = 0.86$), meaning that both part of

the stimulation have good reliability. Mean signal-to-noise ratio (SNR) was 7.6:1 (ranging from 2.9 to 14.9) and 21:1 (ranging from 2.2 to 56.3) for signals from peripheral and central stimulations, respectively.

Based on the results from the adults, only Oz recording was used to test the protocol in child participants. A sample of 12 children from 5 to 15 years old (mean age = 9.8 years; SD= 3.8) underwent the experiment. As found in the adult experiment, no significant difference between the blocks was found, either for the peripheral (1.83 vs. 2.07 μV^2 , $t(11) = -0.774$, $p = 0.46$) or the central stimulation (8.54 vs. 7.09 μV^2 , $t(11) = 1.25$, $p = 0.24$), with a Cronbach's alpha of 0.93 and 0.91, respectively. Mean signal-to-noise ratio (SNR), which is 5.5:1 (ranging from 2 to 16.9) and 14.3:1 (ranging from 1.9 to 59.8) for responses from peripheral and central stimulations respectively, was not significantly different ($p > 0.05$) than those measured in adults. Correlation analyses in all participants revealed that neither age nor sex were related to the signal from the peripheral ($r = -0.124$; $p = 0.58$ and $r = 0.414$; $p = 0.06$, respectively) or the central stimulation ($r = -0.150$; $p = 0.50$ s and $r = -0.010$; $p = 0.963$, respectively).

Since there was no significant correlation between responses, age and sex, all the healthy participants (i.e., adults and children, $n = 20$) were pooled and compared to the four adolescents with central visual deficit in order to test the hypothesis that ssVEPs differ between the two groups. A Mann-Whitney test revealed that the responses from central stimulation between participants with abnormal visual acuity (mean = 0.2 μV^2) and normal visual acuity (mean = 6.3 μV^2) were indeed significantly different ($U = 5.0$, $z = -2.71$, $p = 0.003$). More importantly, spearman correlation showed that the binocular visual acuity was well predicted by the ssVEPs ($\rho = 0.56$; $p = 0.003$). To further verify the validity of our method, electrophysiological testing was administrated to a 15 year-old adolescent with a severe peripheral visual deficit. The ssVEP of the four central visual impaired participants and the peripheral visual impairment patient are illustrated in Figure 4. In accordance with his Goldmann perimetry assessment (Figure 4C), the ssVEP response of the peripheral patient was detectable for central stimulation but not for peripheral stimulation (Figure 4B). Indeed, paired t-tests revealed a significant response to central stimulation compared to the noise level (mean response at 13.5 and 16.5 Hz) ($t(19) = 8.77$, $p < 0.05$), whereas no such a significant difference was found regarding peripheral stimulation ($t(19) = 0.53$, $p = 0.60$). When

compared to normal vision participants, the response from peripheral stimulation in this patient was below the 1st centile.

Discussion

The aim of this study was to develop a fast and efficient electrophysiological protocol, which could be applied to pediatric testing, to examine the visual field's integrity. Results showed that Oz gathered significantly higher signals from the central stimulation and that the responses to the peripheral stimulation were similar on all electrode sites. In addition, Oz appears to be a good proxy to track central fixation, since the reduction of the signal from the center of the stimulation as a function of gaze deviation was maximal. The clinical validation of our electrophysiological protocol was evidenced in visually impaired adolescents where deficits in visual acuity decreased the ssVEP response to central stimulation and where a clinical diagnostic of concentric vision was linked to the absence of brain response in peripheral visual field.

In this study, we examined the impact of ocular movement on signal from peripheral and central stimuli, as it is a crucial aspect in visual field assessment and often represents a major methodological challenge in pediatric testing. The quantification of the ocular movements demonstrated that the central signal was particularly sensitive to gaze deviation starting at 5 degrees of angle. Our results concur with those of Allen et al. [31], who observed a great decrease in the signal-to-noise ratio from the center of the stimulation (by a factor of 3.2), and a smaller increase in the peripheral signal-to-noise ratio (by a factor of 2.3) when the fixation point moved sideways (5 degrees of angle) in child testing. The fact that the central signal is very sensitive to gaze deviation was successfully exploited in the present study to track the signal from the central stimulation over time by using complex demodulation analysis, thus improving the artefact rejection process.

The use of 6 and 7.5 Hz cycle frequency stimulations in our ssVEP protocol was efficient in assessing the integrity of both central and peripheral visual fields in a short amount of time (30 seconds), with consistent test-retest validity in both adults and children. In addition to the fact that these frequencies are associated with good responses [30,32,33], they are desirable in the clinical settings as they are below the alternation frequency limit (15-25 Hz),

which is more likely to induce photic or pattern stimulation seizures [48]. One clinical limitation in our study is that only two main regions of the visual field (central and peripheral) were tested. In a recent ssVEP study in adults, Abdullah et al. [20] succeeded in “dissecting” the visual field into 9 different regions simultaneously, using temporal frequencies ranging from 18.29 to 21.56 Hz. It would be of interest in the future to investigate if a similar approach could be developed with lower temporal frequencies.

By contrast to Harding et al. [25], and in accordance with Abdullah et al. [20], we suggest that one electrode placed at Oz is sufficient to record signals from both central and peripheral visual field stimulations. The use of O1 and O2 to pick up peripheral signal is indeed not necessary considering the absence of significant differences with Oz. Note that the slight imbalance observed between O1 and O2 for the signal from the central stimulation is in agreement with the results of Rebai et al. [49] and Rebai et al. [50], who demonstrated that the right hemisphere tends to show larger VEP amplitude. It is not clear, however, why the amplitudes of the central and peripheral responses at Oz were so different. It is quite possible that activation of the central visual field at the occipital pole is better picked up by the Oz lead, in comparison to the peripheral signal, which originates deeper in the calcarine fissure. Furthermore, the fixation point may have engaged attention at the central stimulus, which can either enhance the ssVEP response of the “attended” (central) stimulus or reduce the ssVEP response of the “unattended” (peripheral) stimulus [51,52]. In line with the latter, a recent study has shown that peripheral response is reduced when the observers are explicitly instructed to pay attention to the center when the peripheral stimulus is contiguous with the central one [53]. Attention modulation in the present study was unlikely since the task was passive (no explicit attention instruction was given) and the two visual stimulations were not contiguous.

Allen et al. [31] also used simultaneous stimulation of central and peripheral visual fields to assess visual acuity and contrast sensitivity in 39 infants. However, these authors found important inter-subject variations, especially when it came to the presentation of small diameter stimuli. We also found this kind of variation. By contrast to the pattern reversal stimulation, as used here, there is some indication in the literature that onset-offset stimulation

might be more effective in reducing variability [54,55], even though some research suggests that pattern reversal is more robust against luminance artifacts [56].

The comparison of adult' and child's responses to our ssVEP field-specific stimulation showed no significant difference between both groups, which indicates that the ssVEP responses are similar across sex and age, at least from 5 years old to adult age. Moreover, responses to the central stimulation predicted the binocular visual acuity. The examination of a peripherally visually impaired adolescent's responses confirmed the validity of our protocol since it concurs with a previous clinical evaluation.

To conclude, our electrophysiological protocol appears to be a promising method to evaluate the visual field's integrity, not only in healthy children and adults but also in a pediatric, visually-impaired population. For example, as Good [57] suggested, follow-up should be considered to investigate the maturation of the retina in infants treated (or not) for retinopathy of the prematurity since its known that rod function is altered [58] and that circumferential ablation of the avascular peripheral retina is common use in that disease [5]. Our protocol presents several advantages, such as the simultaneous assessment of central and peripheral visual fields, with a single electrode placed over Oz, thus rendering the task duration short. It also covers a large visual field (up to 60 degrees in each hemifield) and allows comfortable visual evaluation of gaze deviation. Further investigation in a larger sample of healthy children should help establish clinical norms, as our field-specific VEP method is easily feasible in children as young as five years old and as it is related to visual acuity.

Acknowledgments

We would like to thank Mathieu Simard for his very helpful assistance in data collection and analysis. This research was funded by The Vision Health Research Network of the FRQS and The Quebec Foundation for the Blind.

Table 1. Sociodemographic data of five visually impaired adolescents

Age	Sex	Diagnostic	Snellen VA*		Binocular VA index*
			O.D.	O.S.	
12	M	Best disease	20/32	20/200	-0.325
14	M	Best disease	20/50	20/40	-0.375
15	F	RP [†]	20/50	20/70	-0.4375
16	F	Unspecified Maculopathy	20/400	20/80	-1.075
15	M	West syndrome [‡]	20/20	20/20	0.45

*VA = visual acuity

[†]RP = retinitis pigmentosa;

[‡]Normal central visual acuity with a severe peripheral deficit

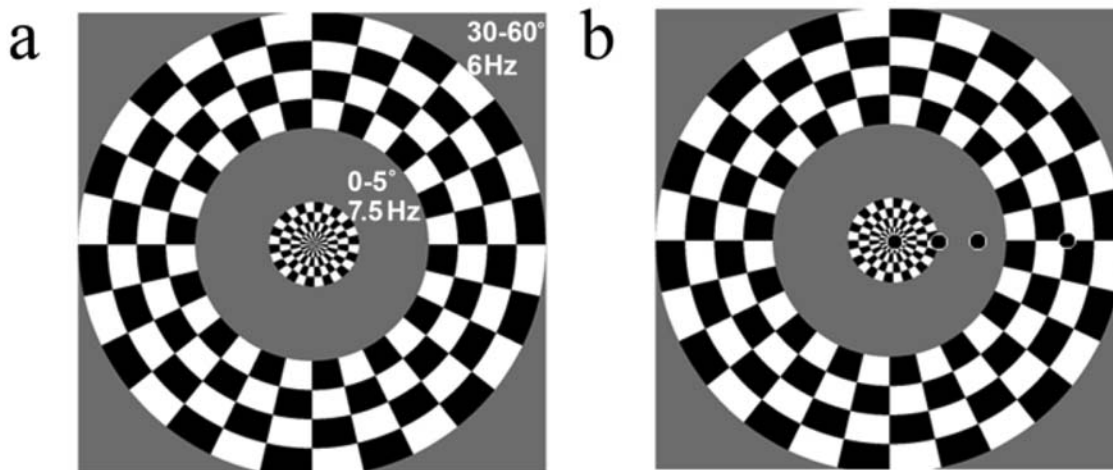


Figure 1: The stimulation

The stimulation (a) was made of two concentric circles (0-5 and 30-60 degrees of angle). Inner circle oscillates at 15 reversals/second (7.5Hz) and outer circle flickers at 12 reversals/second (6 Hz) at high contrast (96%). Adult participants were instructed to stare at each fixation dot (0, 5, 17 and 42 degrees) (b) one after the other for a 30 second block repeated twice.

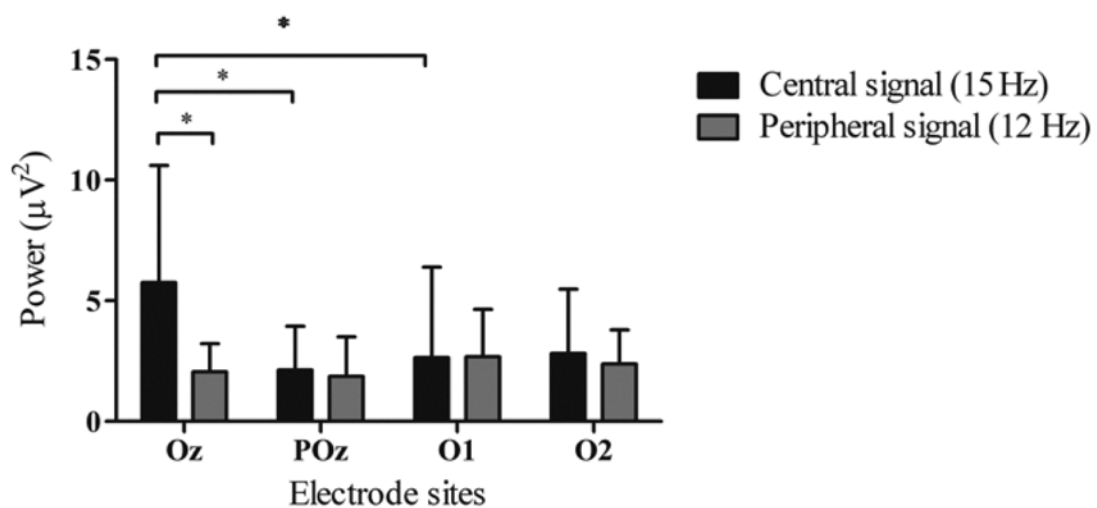


Figure 2: Signal's amplitude at each electrode

Oz shows a higher signal from the central stimulation than POz and O1 but does not differ from O2. Oz is the only electrode site to show a significantly higher central signal than the peripheral one.

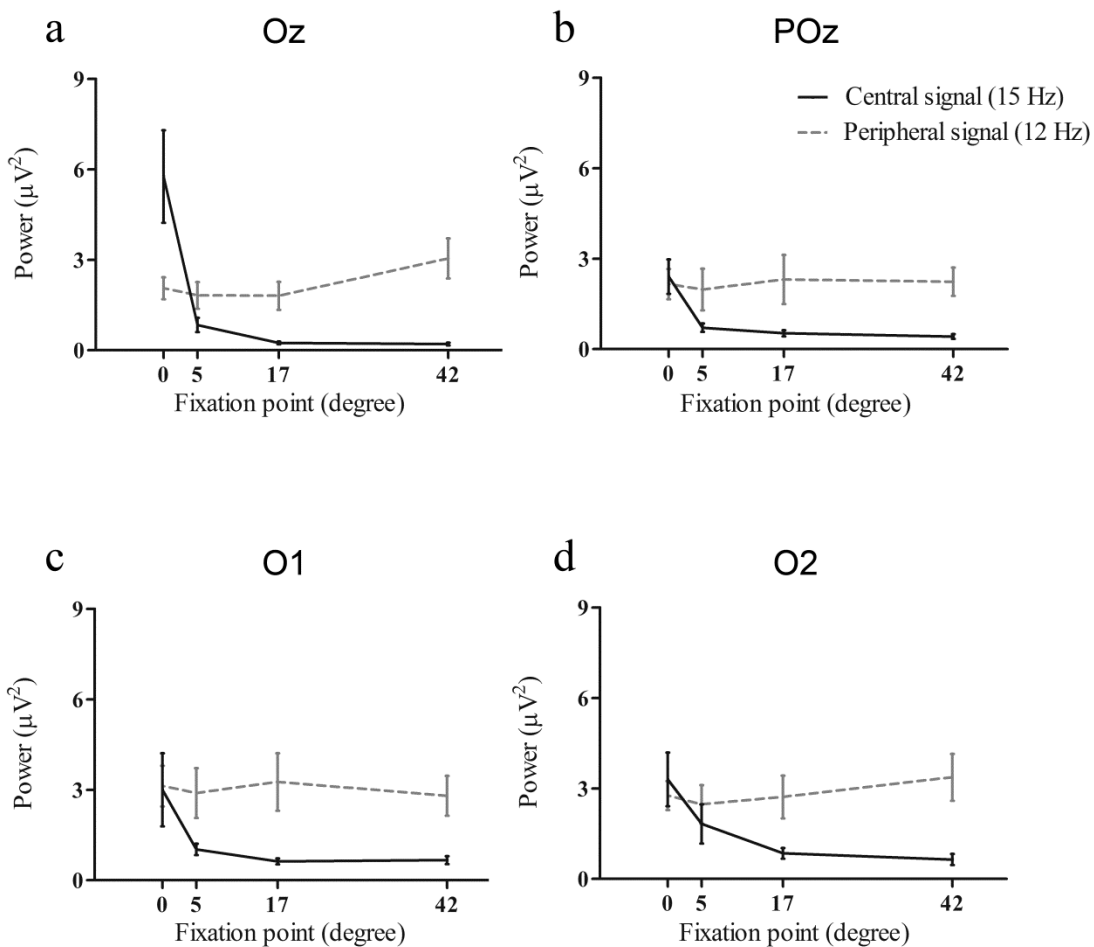


Figure 3: Regard deviation at each electrode

Signal from the central stimulation significantly and drastically drops between the natural fixation point (0 degree) and all of the others (5, 17 and 42 degrees). No such differences are found in peripheral signal, which slowly increases as the regard deviates from the center to the periphery.

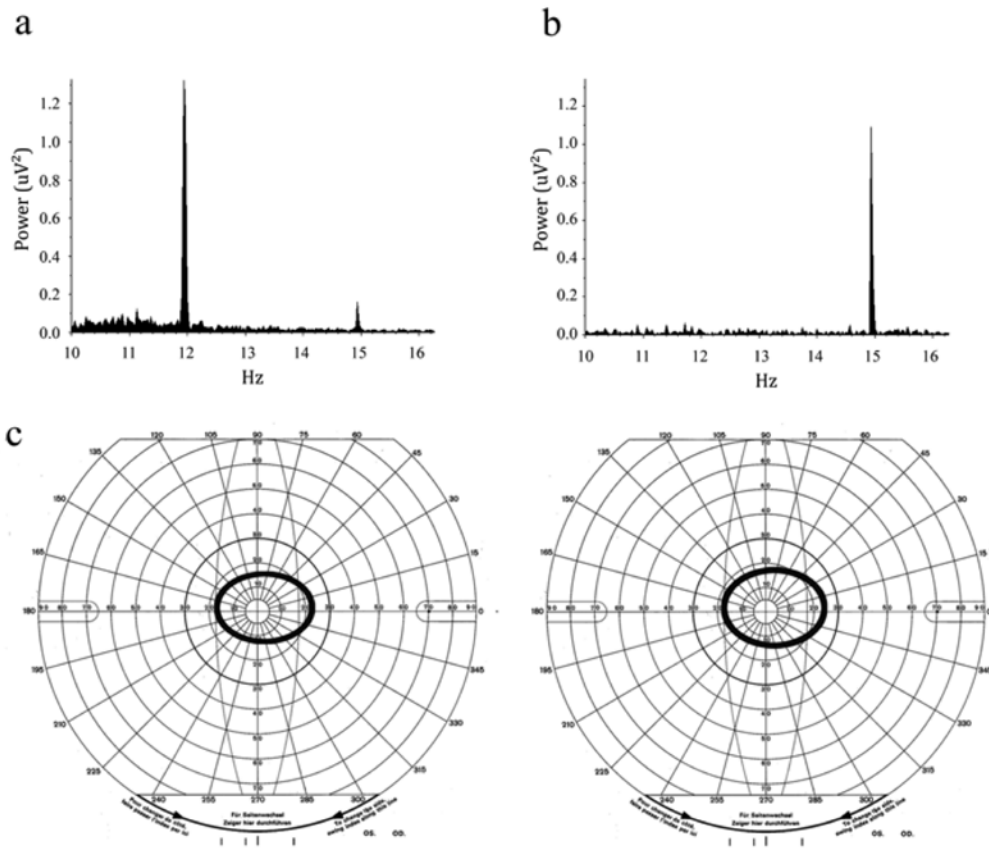


Figure 4: Responses in visually impaired adolescents

FFT from central and peripheral stimulations gathered at Oz for 4 central visually impaired adolescents (a) and one peripheral visual impaired adolescent (b). Clinical assessment (Goldmann perimetry) of peripheral vision conducted in the same adolescent (c).

REFERENCES

1. Eke T, Talbot JF, Lawden MC (1997) Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ* 314 (7075):180-181
2. Thiadens AA, Phan TM, Zekveld-Vroon RC, Leroy BP, van den Born LI, Hoyng CB, Klaver CC, Writing Committee for the Cone Disorders Study Group C, Roosing S, Pott JW, van Schooneveld MJ, van Moll-Ramirez N, van Genderen MM, Boon CJ, den Hollander AI, Bergen AA, De Baere E, Cremers FP, Lotery AJ (2012) Clinical course, genetic etiology, and visual outcome in cone and cone-rod dystrophy. *Ophthalmology* 119 (4):819-826. doi:10.1016/j.ophtha.2011.10.011
3. Heijl A, Buchholz P, Norrgrén G, Bengtsson B (2013) Rates of visual field progression in clinical glaucoma care. *Acta Ophthalmol* 91 (5):406-412. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.02492.x
4. Holl RW, Lang GE, Grabert M, Heinze E, Lang GK, Debatin KM (1998) Diabetic retinopathy in pediatric patients with type-1 diabetes: effect of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *The Journal of pediatrics* 132 (5):790-794
5. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (1984). *Archives of ophthalmology* 102 (8):1130-1134
6. Walsh T (2010) *Visual Fields*. Third edn. Oxford University Press, New York
7. Wall M, Johnson CA, Kutzko KE, Nguyen R, Brito C, Keltner JL (1998) Long- and short-term variability of automated perimetry results in patients with optic neuritis and healthy subjects. *Archives of ophthalmology* 116 (1):53-61
8. Wall M (2004) What's New in Perimetry. *J Neuro-Ophthalmol* 24 (1):46-55
9. Akar Y, Yilmaz A, Yucel I (2008) Assessment of an effective visual field testing strategy for a normal pediatric population. *Ophthalmologica* 222 (5):329-333. doi:10.1159/000144101
10. Sutter E (1991) The fast m-transform: a fast computation of cross-correlations with binary m-sequences. *Soc Ind Appl Math* 20 (4):686-694
11. Baseler HA, Sutter EE, Klein SA, Carney T (1994) The topography of visual evoked response properties across the visual field. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 90 (1):65-81
12. Goldberg I, Graham SL, Klistorner AI (2002) Multifocal objective perimetry in the detection of glaucomatous field loss. *Am J Ophthalmol* 133 (1):29-39

13. Hood DC, Odel JG, Winn BJ (2003) The multifocal visual evoked potential. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* 23 (4):279-289
14. Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Gaskin BJ, Gao A, Gamble GD (2006) Correlation of the multifocal visual evoked potential and standard automated perimetry in compressive optic neuropathies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 (4):1458-1463. doi:10.1167/iops.05-1146
15. Chen JY, Hood DC, Odel JG, Behrens MM (2006) The effects of retinal abnormalities on the multifocal visual evoked potential. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 (10):4378-4385. doi:10.1167/iops.06-0242
16. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, Palmowski-Wolfe AM (2008) ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition). *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 116 (1):1-11. doi:10.1007/s10633-007-9089-2
17. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF, American Academy of O (2011) Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 118 (2):415-422. doi:10.1016/j.ophtha.2010.11.017
18. Yukawa E, Matsuura T, Kim YJ, Taketani F, Hara Y (2008) Usefulness of multifocal VEP in a child requiring perimetry. *Pediatric neurology* 38 (5):360-362. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2008.01.002
19. Abdullah SN, Aldahlawi N, Rosli Y, Vaegan, Boon MY, Maddess T (2012) Effect of contrast, stimulus density, and viewing distance on multifocal steady-state visual evoked potentials (MSVs). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53 (9):5527-5535. doi:10.1167/iops.11-9325
20. Abdullah SN, Vaegan, Boon MY, Maddess T (2012) Contrast-response functions of the multifocal steady-state VEP (MSV). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 123 (9):1865-1871. doi:10.1016/j.clinph.2012.02.067
21. Bjerre A, Grigg JR, Parry NR, Henson DB (2004) Test-retest variability of multifocal visual evoked potential and SITA standard perimetry in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 (11):4035-4040. doi:10.1167/iops.04-0099
22. Hood DC, Greenstein VC (2003) Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 22 (2):201-251
23. Menz M, Sutter E, Menz M (2004) The effect of fixation instability on the multifocal VEP. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 109 (2):147-156
24. Menz MK SE, Menz MD (2003) The effect of fixation instability on the multifocal ERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44

25. Harding GF, Spencer EL, Wild JM, Conway M, Bohn RL (2002) Field-specific visual-evoked potentials: identifying field defects in vigabatrin-treated children. *Neurology* 58 (8):1261-1265
26. Spencer EL, Harding GF (2003) Examining visual field defects in the paediatric population exposed to vigabatrin. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 107 (3):281-287
27. Jasper HH (1958) Report of the Committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 10:370–371
28. Horton JC, Hoyt WF (1991) The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. *Archives of ophthalmology* 109 (6):816-824
29. Wu J, Yan T, Zhang Z, Jin F, Guo Q (2012) Retinotopic mapping of the peripheral visual field to human visual cortex by functional magnetic resonance imaging. *Human brain mapping* 33 (7):1727-1740. doi:10.1002/hbm.21324
30. Regan D (1982) Comparison of transient and steady-state methods. *Annals of the New York Academy of Sciences* 388:45-71
31. Allen D, Tyler CW, Norcia AM (1996) Development of grating acuity and contrast sensitivity in the central and peripheral visual field of the human infant. *Vision Res* 36 (13):1945-1953
32. Regan D (1977) Steady-state evoked potentials. *Journal of the Optical Society of America* 67 (11):1475-1489
33. Porciatti V, Sartucci F (1996) Retinal and cortical evoked responses to chromatic contrast stimuli. Specific losses in both eyes of patients with multiple sclerosis and unilateral optic neuritis. *Brain : a journal of neurology* 119 (Pt 3):723-740
34. Harding GF, Robertson KA, Holliday I (2000) Field specific visual evoked potentials for assessment of peripheral field defect in a paediatric population. *Supplements to Clinical neurophysiology* 53:323-330
35. Spaeth EB FF (1955) Estimation of loss of visual efficiency. *AMA Arch Ophthalmol* 54:462–468
36. Pardhan S (1993) Binocular performance in patients with unilateral cataract using the Regan test: binocular summation and inhibition with low-contrast charts. *Eye (London, England)* 7 (Pt 1):59-62. doi:10.1038/eye.1993.13
37. Pardhan S, Gilchrist J (1992) Binocular contrast summation and inhibition in amblyopia. The influence of the interocular difference on binocular contrast sensitivity. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 82 (3):239-248

38. Rubin GS, Munoz B, Bandeen-Roche K, West SK (2000) Monocular versus binocular visual acuity as measures of vision impairment and predictors of visual disability. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 (11):3327-3334
39. Zemon V, Ratliff F (1982) Visual evoked potentials: evidence for lateral interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 79 (18):5723-5726
40. Gottlob I, Fendick MG, Guo S, Zubcov AA, Odom JV, Reinecke RD (1990) Visual acuity measurements by swept spatial frequency visual-evoked-cortical potentials (VECPs): clinical application in children with various visual disorders. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus* 27 (1):40-47
41. Regan D (1966) An effect of stimulus colour on average steady-state potentials evoked in man. *Nature* 210 (5040):1056-1057
42. Tyler CW, Apkarian P, Levi DM, Nakayama K (1979) Rapid assessment of visual function: an electronic sweep technique for the pattern visual evoked potential. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 18 (7):703-713
43. Norcia AM, Tyler CW (1985) Infant VEP acuity measurements: analysis of individual differences and measurement error. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 61 (5):359-369
44. Norcia AM, Tyler CW, Hamer RD, Wesemann W (1989) Measurement of spatial contrast sensitivity with the swept contrast VEP. *Vision Res* 29 (5):627-637
45. Johansson B, Jakobsson P (2006) Fourier-analysed steady-state VEPs in pre-school children with and without normal binocularity. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 112 (1):13-22. doi:10.1007/s10633-005-5889-4
46. Norcia AM, Tyler CW (1985) Spatial frequency sweep VEP: visual acuity during the first year of life. *Vision Res* 25 (10):1399-1408
47. Bach M, Meigen T (1999) Do's and don'ts in Fourier analysis of steady-state potentials. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 99 (1):69-82
48. Fisher RS, Harding G, Erba G, Barkley GL, Wilkins A, Epilepsy Foundation of America Working G (2005) Photic- and pattern-induced seizures: a review for the Epilepsy Foundation of America Working Group. *Epilepsia* 46 (9):1426-1441. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.31405.x
49. Rebai M, Bagot JD, Viggiano MP (1993) Hemispheric asymmetry in transient visual evoked potentials induced by the spatial factor of the stimulation. *Brain Cogn* 23 (2):263-278. doi:10.1006/breg.1993.1059
50. Rebai M, Bernard C, Lannou J, Jouen F (1998) Spatial frequency and right hemisphere: an electrophysiological investigation. *Brain Cogn* 36 (1):21-29

51. Di Russo F, Spinelli D (2002) Effects of sustained, voluntary attention on amplitude and latency of steady-state visual evoked potential: a costs and benefits analysis. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 113 (11):1771-1777
52. Muller MM, Malinowski P, Gruber T, Hillyard SA (2003) Sustained division of the attentional spotlight. *Nature* 424 (6946):309-312. doi:10.1038/nature01812
53. Kim YJ, Verghese P (2012) The selectivity of task-dependent attention varies with surrounding context. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 32 (35):12180-12191. doi:10.1523/jneurosci.5992-11.2012
54. Parry NR, Murray IJ, Hadjizenonos C (1999) Spatio-temporal tuning of VEPs: effect of mode of stimulation. *Vision Res* 39 (21):3491-3497
55. Strasburger H, Remky A, Murray IJ, Hadjizenonos C, Rentschler I (1996) Objective measurement of contrast sensitivity and visual acuity with the steady-state visual evoked potential. *German journal of ophthalmology* 5 (1):42-52
56. Heine M, Meigen T (2004) The dependency of simultaneously recorded retinal and cortical potentials on temporal frequency. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 108 (1):1-8
57. Good WV (2008) Retinopathy of prematurity and the peripheral retina. *The Journal of pediatrics* 153 (5):591-592. doi:10.1016/j.jpeds.2008.07.002
58. Hamilton R, Bradnam MS, Dudgeon J, Mactier H (2008) Maturation of rod function in preterm infants with and without retinopathy of prematurity. *The Journal of pediatrics* 153 (5):605-611. doi:10.1016/j.jpeds.2008.05.018

Article 2

Apport de chaque coauteur

Noémie Hébert-Lalonde a fait la revue de la littérature, élaboré les objectifs et hypothèses de la recherche, créé la tâche, recruté et testé les participants, analysé les données, et rédigé l'article.

Lionel Carmant a participé au recrutement des groupes d'enfants épileptiques.

Philippe Major a participé au recrutement des groupes d'enfants épileptiques.

Marie-Sylvie Roy a participé au dépistage des profils ERG des enfants épileptiques.

Maryse Lassonde a été impliquée, en tant que co-directrice de recherche, à la correction de l'article.

Dave Saint-Amour a été impliqué, en tant que directeur de recherche, à chacune des étapes énumérées ci-haut.

Electrophysiological evidences of visual field alterations in school-age children exposed to vigabatrin early in life

Noémie Hébert-Lalonde, BSc^{1,3}, Lionel Carmant MD³, Philippe Major MD³, Marie-Sylvie Roy PhD³, Maryse Lassonde PhD^{1,3}, Dave Saint-Amour PhD^{2,3,4}

¹Département de psychologie de l'Université de Montréal ²Département d'ophtalmologie de l'Université de Montréal ³Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine ⁴Département de psychologie de l'Université du Québec à Montréal

Article soumis pour publication dans la revue Epilepsia

Abstract

Objective: This electrophysiological study investigated the integrity of central and peripheral visual field processing in epileptic children exposed to vigabatrin (VGB) in early life, an anti-epileptic drug that may cause visual field constriction.

Methods: Seven VGB-exposed school-aged children were compared with an epileptic-control group (n=9) exposed to other antiepileptic drugs (AED) and a healthy group (n=8). Steady-state pattern visual evoked potentials (sspVEPs) and steady-state pattern electroretinograms (sspERGs) to field-specific radial checkerboards flickering at two different rates (6 and 7.5 Hz for central and peripheral stimulation, respectively) and presented at four contrast levels (96, 64, 32 and 16%) were scalp-recorded at Oz and at the eye from skin electrodes. A contrast-response function was calculated from the cortical responses as an index of contrast gain.

Results: Cortical responses to central stimulations in the VGB group were unexpectedly lower than the other AED and healthy groups, although the differences were significant only with the latter group at mid and high contrast levels. A significant difference was also observed at 96% contrast between the other AED and healthy groups. The contrast gain was lower in both epileptic groups compared to the healthy group. No difference was found regarding the peripheral stimulations. Retinal responses were similar in all groups for central stimulations but not for the peripheral response at the maximal contrast, which was significantly lower in the VGB-exposed group in comparison to the healthy group. A negative correlation between the peripheral retinal response and exposure duration to VGB was found.

Significance: Cortical processing for central vision is impaired in treated epileptic children, with more pronounced effects in children exposed to VGB early in life. An additional deficit, which was dependent on the treatment duration, was found in the VGB-exposed children at the retinal level for peripheral processing. This study suggests that even after discontinuation of VGB therapy for many years, asymptotic long-term visual toxicity is present at school age.

Keywords: Visual evoked potential; Electroretinogram; Field-specific; Steady-state; Epilepsy; Vigabatrin; School-aged children

Introduction

Vigabatrin (VGB) is a γ -aminobutyric acid (GABA) transaminase inhibitor that results in an accumulation of the inhibitory neurotransmitter GABA in the brain and, at higher concentrations, in the retina (Sills et al., 2003). This antiepileptic drug is used either in mono- or in add-on therapy with proven efficacy in the treatment of infantile spasms (IS) and partial seizures (PS) in children (Chiron, Dumas, Jambaque, Mumford, & Dulac, 1997; Greiner et al., 2012). It is often considered the first choice in the treatment of IS in tuberous sclerosis complex as it has demonstrated a high rate of IS control (95%) (Curatolo, Verdecchia, & Bombardieri, 2001; Wheless, Ramsay, & Collins, 2007). However, an important proportion (20–70%) of adult patients undergoing VGB therapy show deleterious secondary effects on peripheral visual fields, which are usually asymptomatic (Eke, Talbot, & Lawden, 1997; Harding, Wild, Robertson, Rietbrock, & Martinez, 2000; Riikonen, 2005). Potential visual toxic effects of VGB in infants and young children is a significant challenge because of the difficulty of testing peripheral vision (perimetry) in pediatric populations, which is often considered unreliable under the developmental age of nine years (Akar, Yilmaz, & Yucel, 2008; Wall, 2004).

Electroretinogram (ERG) abnormalities are found in children treated with VGB, such as reduced cone response b-wave, decreased amplitude of the 30-Hz flicker response, and abnormalities in oscillatory potentials; but some recovery after discontinuation of the therapy is typically observed (Durbin, Mirabella, Buncic, & Westall, 2009; McCoy B, 2011; Morong et al., 2003; Westall et al., 2002; Westall et al., 2003). These effects are mainly driven by cones and amacrine cells, which are not specific to VGB-related field loss. Furthermore, a reduction of rod b-wave amplitude was also found in patients exposed to VGB, either in adults (Coupland, Zackon, Leonard, & Ross, 2001; Graniewski-Wijnands & van der Torren, 2002; van der Torren, Graniewski-Wijnands, & Polak, 2002) or in children (Parisi, Tommasini, Piazza, & Manfredi, 2004).

Very few works have been conducted on the integrity of the visual processing in children exposed to VGB. Contrast sensitivity and grating acuity were measured by Mirabella et al. (2007) using the sweep VEP technique in children exposed to VGB, in children exposed to other antiepileptic drugs (AEDs), and in normally developing children. Results revealed that patients exposed to VGB showed significantly lower contrast sensitivity than did the other AED group and normally developing children. No significant difference in grating acuity was found among the groups. Interestingly, deficits in contrast sensitivity in patients before VGB treatment compared to normally developing children was also observed, suggesting that reduction in contrast sensitivity was primarily associated with IS, not VGB. However, visual functions investigated by Mirabella et al. (2007) were not tested as a function of the visual field, which is an important variable where VGB toxicity is concerned.

In order to distinguish the integrity of central and peripheral visual fields, field-specific VEPs can be used (Harding, Robertson, & Holliday, 2000; Hebert-Lalonde et al., 2014). In comparison with either Goldmann or Humphrey perimetry responses in children exposed to VGB, VEPs can achieve good sensitivity (75%) and specificity (85%) for identifying peripheral visual field impairment (Harding, Spencer, Wild, Conway, & Bohn, 2002; Spencer & Harding, 2003). Although this approach is interesting, its current clinical application is not optimal since Harding and his coworkers did not assess contrast sensitivity and used transient VEPs, which require a relatively high number of trials to ensure reliable responses. We have recently validated, in adults and children, an improved field-specific VEP method by using sspVEPs to assess visual function processing in a short period of time (on the second scale rather than the minute scale), making it a valuable tool for probing visual function in individuals of limited attention span (Hebert-Lalonde et al., 2014). The recording of the central and peripheral stimulations simultaneously from a single electrode (Oz), and their respective response tracking through spectral analyses (Fast Fourier Transformation), makes such a protocol highly valuable for visual field assessment.

The goal of the present study was to investigate the long-term toxicity in children exposed to VGB using a central and peripheral field-specific electrophysiological method,

including contrast sensitivity. Field-specific pattern VEPs and pattern ERGs at different contrast levels were compared in children exposed to VGB, in children exposed to other AEDs, and in healthy participants.

Methods

Participants

The VGB-exposed group was made of seven children (3 girls) aged from 4 to 15 years old (mean = 10.12; SD= 3.49) with epilepsy and exposed to the medication within the first year of life for at least six months (see Table 1). All participants in this group were tested off medication at school age and showed no sign of apparent toxicity through their clinical ERG follow-up during the medication intake, which was based on photopic and 30-Hz flicker ERGs, as recommended by Sergott and Westall (2011). The VGB-exposed group was compared with two control groups. The first control group was made of nine epileptic children (5 girls) exposed to AEDs other than VGB and aged from 5 to 17 years old (mean = 11.37; SD = 3.18) (Table 2). The second control group was made of eight healthy participants (five girls) recruited in the community (mean age = 8.72; SD = 3.94). All participants had normal or corrected vision. Both epileptic groups were recruited from the neurology department at Sainte-Justine's Hospital University Center. Informed consent was obtained in writing from all participants or their guardians, or assent from the participants themselves when possible. This study was approved by the Ethic's Committee of the Sainte-Justine's Hospital Center.

Stimuli

Two radial checks with a central stimulation at zero to five degrees diameter and a peripheral stimulation at 30 to 60 degrees radius varying at four different levels of contrast (96, 64, 32 and 16%) and counterbalanced were presented to the participants (Figure 1). The stimulus mean luminance was 50 cd/m². A colored dot that alternated colors randomly (between yellow and green) was presented in the middle of the computer screen in order to keep the participant's attention, and to ensure quality data. Steady-state stimulation was used for its fast and reliable responses, including in very young children (Allen, Tyler, &

Norcia, 1996; Johansson & Jakobsson, 2006; Regan, 1966; Tyler, Apkarian, Levi, & Nakayama, 1979). The inner and outer stimulus areas alternated at different reversal rates (7.5 Hz or 15 reversals/s for the inner checks and 6 Hz or 12 reversals/s for the outer checks). These two frequencies evoke good VEP responses in infants and children and yield very similar results for estimating visual function (Allen et al., 1996; Norcia & Tyler, 1985). Moreover, they are below the alternation frequency limit (15-25 Hz), which is more likely to induce photic or pattern stimulation seizures (Fisher et al., 2005).

Experimental procedure

Participants underwent electroencephalogram (EEG) recordings under a meso-to-photopic viewing condition to ensure that no other light source would affect the visual stimulation's contrast. Steady-state stimuli were presented binocularly on a 30" LCD monitor (DELL, model 3007WFP) from a distance of 20 cm, using a chin rest and controlled by Presentation software (Neurobehavioral Systems, Inc. San Paolo, CA). VEPs were recorded with Ag–AgCl electrodes and ERGs were recorded with skin electrodes using a V-Amp system (BrainVision Products, Inc., Munich, Germany). Electrodes were placed according to the international 10-20 system over the visual cortex at Oz and on both lower eyelids to record ERGs. Reference and ground electrodes were located at Fz and on the forehead, respectively, for the VEPs, and on the canthi for ERGs. Left and right ocular electrodes and canthi electrodes were also used to control for ocular movements in children. During EEG recordings, all participants were instructed to stare at the fixation point located in the center of the screen for 30 seconds. Participants were allowed to take breaks between each block if needed.

Data analysis

EEG analyses were performed with Analyzer 2 software (Brain Products, Inc., Munich, Germany). Artefact rejection took place by withdrawing automatically detected segments with high amplitude ($\geq 100 \mu\text{V}$) or blinks. The whole EEG recording was divided into two-second EEG segments (i.e., 15 segments for each 30 second block). An EEG segment was rejected from the analysis if the signal's amplitude from the central stimulation was larger than two standard deviations of the mean signal from the central stimulation. EEG

recordings were interrupted if the reflection of the stimulus was not centered over the participant's pupil, as tracked by an observer sitting next to the child.

The central and peripheral stimulation responses were measured by performing a Fast Fourier Transformation (FFT) at the second harmonic level (F2 i.e., 12 and 15 Hz, respectively). A Hanning window of 10% was used on the data and the number of data points per sweep was set to 1024. The spectral resolution was 0.5 Hz. FFT allows for the differentiation between the central and peripheral stimulus regions, since the responses are resolvable by spectrum analysis. The noise level was calculated based on the average of two neutral frequencies close to the frequencies of interest, which were 13.5 and 16.5 Hz (Allen et al., 1996; Bach & Meigen, 1999).

Statistical analysis

Statistical analyses were carried out using the SPSS software package version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Three-way analyses of variance (ANOVA) were conducted separately for cortical and eye responses using the factors Frequency (12 and 15 Hz) and Contrast (96, 64, 32 and 16%) as within-subjects factors, and Group (VGB-exposed, other AED-exposed, and healthy children) as a between factor. One-way ANOVA was used to assess the cortical response contrast gain between the three groups. In all ANOVAs, if the sphericity assumption was violated, Greenhouse–Geisser corrected p values were reported with original degrees of freedom. Post-hoc analyses were made by using Fisher's least significant difference among means. Pearson correlations were used to test the relation between the logarithmic function of the amplitude of the peripheral eye response and the mean daily dose and duration of the exposure to VGB.

Results

All groups were comparable in terms of age ($F(2; 21) = 1.22, p = 0.32$) and sex ($\text{Khi-2} = 0.59; df = 2; p = 0.74$). The cortical responses are shown in Figure 2. The ANOVA revealed a significant triple interaction of frequency, contrast and group ($F(6; 63) = 4.60; p = 0.011$) (Figure 2A). A Follow-up ANOVA revealed a significant interaction between contrast and group ($F(6; 63) = 4.82; p = 0.009$) with a main effect of contrast ($F(3; 63) =$

18.33; $p < 0.001$). Central cortical response at 96% of contrast was significantly lower in the VGB-exposed group (mean = $2.62\mu\text{V}2$; SD = 2.48) and in the other AED-exposed group (mean = $4.23\mu\text{V}2$; SD = 4.01) than in the healthy group (mean = $9.38\mu\text{V}2$; SD=6.12) at 96%. The responses at 64% and 32% were lower in the VGB-exposed group (mean = $2.31\mu\text{V}2$; SD = 2.05 and mean= $1.20\mu\text{V}2$; SD=0.71, respectively) than in the healthy group only (mean = $7.98\mu\text{V}2$; SD = 5.71 and mean = $4.16\mu\text{V}2$; SD = 3.05, respectively). No difference was found at lowest contrast level (16%). A further analysis performed on the contrast-response function revealed that the slope differed significantly among the three groups ($F(1; 21) = 5.66$; $p = 0.011$). Indeed, the contrast gain slopes of the VGB-exposed (mean slope = 0.019; SD = 0.033) and the other AED-exposed groups (mean slope = 0.026; SD = 0.009) were significantly lower than the healthy group (mean slope = 0.094; SD = 0.070) for central stimulation (Figure 2B). No significant difference was observed for peripheral stimulations either in terms of individual contrast levels (Figure 2C) or contrast gain slopes (Figure 2D).

The retinal responses are shown in Figure 3. The ANOVA revealed a significant triple interaction ($F(6; 63) = 5.14$; $p = 0.002$). A follow-up ANOVA revealed a significant interaction between contrast and group ($F(6; 63) = 4.68$; $p = 0.005$) with a main effect of contrast ($F(3; 63) = 38.71$; $p < 0.001$). Peripheral response was significantly lower in the VGB-exposed group (mean = $0.172\mu\text{V}2$; SD = 0.119) than the healthy group (mean = $0.37\mu\text{V}2$; SD = 0.20), but only at 96% contrast. Interestingly, the peripheral retinal response in the VGB children was negatively correlated with the exposure duration ($r^2 = 0.51$; $p = 0.05$), but not with the mean daily dose (dose/kg/day) ($r^2=0.0004$; $p = 0.97$) (Figure 4). The retinal responses to central stimulation were not significantly different between groups.

Discussion

The aim of this study was to assess the long-term visual toxicity in VGB-exposed children using a central and peripheral field-specific electrophysiological approach. Cortical responses to central stimulations in the VGB group were lower than in the other AED and healthy groups, although significant differences were found only in relation to the healthy

group. Although the sspVEPs in AED children were similar to the healthy children, a significant difference was observed at 96% contrast. Both epileptic groups showed abnormal contrast gain. Regarding the sspERG, the peripheral retinal response at 96% contrast was significantly lower in the VGB-exposed group compared to the healthy group. A negative relation between the peripheral eye response and the exposure duration was also observed.

Alterations of cortical visual function processing have been reported earlier in epileptic patients. For example, Geller, Hudnell, Vaughn, Messenheimer, and Boyes (2005) compared the ssVEP responses to onset-offset grating stimuli between controls, complex partial and generalized epilepsy patients, which were treated either with sodium valproate (VPA) or carbamazepine (CBZ) at the time of testing. Results showed that the alteration of the amplitude of the first harmonic response was sensitive to epilepsy type, and the second harmonic response to medication, particularly in complex partial epilepsy patients with VPA. Even 12 months after the therapy, Verrotti et al. (2000) showed that patients treated with CBZ or VPA demonstrated a significant increase of P100 latency when compared to controls. Regarding VGB specifically, the few studies available are inconsistent. While alteration of latency and/or amplitude of the P1 component to pattern stimuli have been shown in adult studies (Daneshvar et al., 1999; Krauss, Johnson, & Miller, 1998), others found normal VEP responses (Harding, Wild, Robertson, Lawden, et al., 2000; Lawden, Eke, Degg, Harding, & Wild, 1999). Hammoudi et al. (2005) showed a reduction of grating acuity and contrast sensitivity in VGB-exposed children with IS in comparison to VGB-exposed children with other seizure disorders or healthy control children, suggesting that the visual loss was primarily related to IS seizure disorder, not VGB. Similarly, Mirabella et al. (2007) showed a reduction of contrast sensitivity in children with IS, regardless of the exposure to VGB. Durbin et al. (2009) also found a deficit of grating acuity and contrast sensitivity in IS VGB-exposed children: While grating acuity was affected only in IS children with signs of VGB-related toxicity, as revealed by the 30-Hz flicker ERG, contrast sensitivity was reduced in all IS VGB-exposed children, regardless of the retinal toxicity. Thus, the authors suggested that the contrast sensitivity impairment was related to the seizure disorder and the grating acuity deficit to drug toxicity. Because

the GABAergic neural circuitry plays an important role in mediating cell function in the visual cortex (Deckers et al., 2000; Lloyd et al., 1986), it is likely that the reduced GABA transmission during critical developmental periods, which is particularly the case for IS since the onset occurs during infancy, may hinder the maturation of visual functions such as acuity and contrast sensitivity.

Our finding of a deficit of the peripheral retinal response in asymptomatic VGB-exposed children is in agreement with previous reports (Daneshvar et al., 1999; Harding, Wild, Robertson, Rietbrock, et al., 2000; Krauss et al., 1998). Many studies have found alterations of cone-driven biomarkers in standard flash protocols during treatment. (Durbin et al., 2009; McCoy B, 2011; Morong et al., 2003; Westall et al., 2002; Westall et al., 2003). These findings are challenging because of the under-representation of cones in periphery, which was the visual field in which we found an sspERG alteration. Interestingly, Coupland et al. (2001) found in a cohort of 40 adult patients, divided into three groups (VGB multitherapy, monotherapy VGB and off-VGB), that scotopic b-wave was significantly reduced in about 33 to 50% of the patients. The authors concluded that VGB has an effect on inner electroretinal functions at the level of the Müller cell. Damage to the Müller cell is likely to be first evident in the periphery, which may contribute to the peripheral visual field loss associated with VGB (Daneshvar et al., 1999; Durbin et al., 2009).

Since most studies in pediatric populations have used electrophysiology in patients while under treatment, not much is known about the long-term effects of VGB exposure on the peripheral visual field defect in children. The assessment of the visual field by the Goldmann kinetic perimetry in 16 children aged from 6 to 12 years old revealed unstable results across time (Gaily, Jonsson, & Lappi, 2009). The results of the first testing were uncertain, abnormal, or borderline in six children at the age of six to thirteen years, but normal fields were obtained when the test was repeated at seven to eleven years. Only one child (6%) showed a mild peripheral visual field defect after all, revealing a lower frequency of visual constriction than expected.

In a multicenter study, Wild et al. (2009) reported that VGB-related visual field constriction in children was positively related to male gender, daily dose (median 1483 mg/day and 2098 mg/day), and duration (median 10.1 and 12.1 months). Gross-Tsur, Banin, Shahar, Shalev, and Lahat (2000) explored photopic and scotopic flash ERGs, flash or pattern VEPs, and perimetry in children from three and a half to 18 years-old. They found a consistent trend between longer treatment (mean duration 3.0 ± 1.6 years) and visual field constriction, ERG and VEP abnormalities. Our results are consistent with these findings, since we find a relation between the duration of exposure to VGB and impairment to the peripheral eye response, but not with the daily dose. Since the probability of peripheral visual field loss seems associated with treatment duration, careful assessment of the risk-benefit ratio of continuing treatment with VGB is recommended in patients currently receiving this drug (Carmant, 2011; Wild et al., 2009).

Using field-specific electrophysiology, our study showed that the long-term effect of VGB on peripheral visual processing might exist in absence of the apparent visual field defect. None of the aforementioned studies recorded simultaneous sspVEPs and sspERGs with the same stimulation as in the present study. Our findings suggest the presence of subclinical neurotoxicity in children exposed to VGB early in life, which is probably not specific to VGB for cortical responses but may be the case for retinal response. The lack of significant differences between both epileptic groups, however, does not allow distinguishing between the effects of medication and/or epileptic disorders. The heterogeneity of the medication in the non-VGB epileptic group and the small number of patients impacted the statistical power of our study. Further investigations using field-specific electrophysiology should include children with IS naïve to VGB, children exposed to VGB, an epileptic control group with medication known to be safe on vision, and a healthy control group, to better distinguish the origin of the visual alterations.

In conclusion, our field-specific sspVEP and sspERG method allowed identifying long term peripheral retinal and central cortical impacts in school-aged children exposed to VGB early in life. It also allowed finding the alteration of the contrast gain in both epileptic groups. The absence of difference between both epileptic groups concerning the contrast gain may be related to a GABAergic dysfunction. The peripheral eye deficit found

is compatible with either permanent damage to the Muller glial cells or to the rod bipolar cells in the peripheral retina, and is related to the duration of exposure to VGB.

Acknowledgments

We would like to thank Mathieu Simard for his very helpful assistance in data collection and analysis. This research was funded by The Vision Health Research Network of the FRQS and The Quebec Foundation for the Blind.

None of the authors has any conflict of interest to disclose. We confirm that we have read the journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

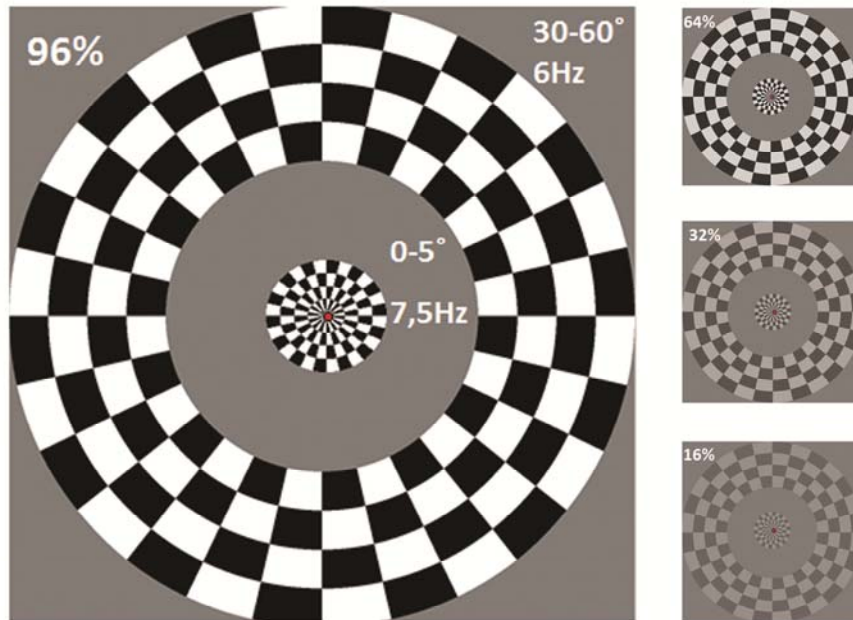


Figure 1: The stimulation

The stimulation was made of two concentric circles (0-5 and 30-60 degrees of angle) presented at four different contrasts (96, 64, 32, 16%). Inner circle oscillates at 15 reversals/second (7.5Hz) and outer circle flickers at 12 reversals/second (6 Hz).

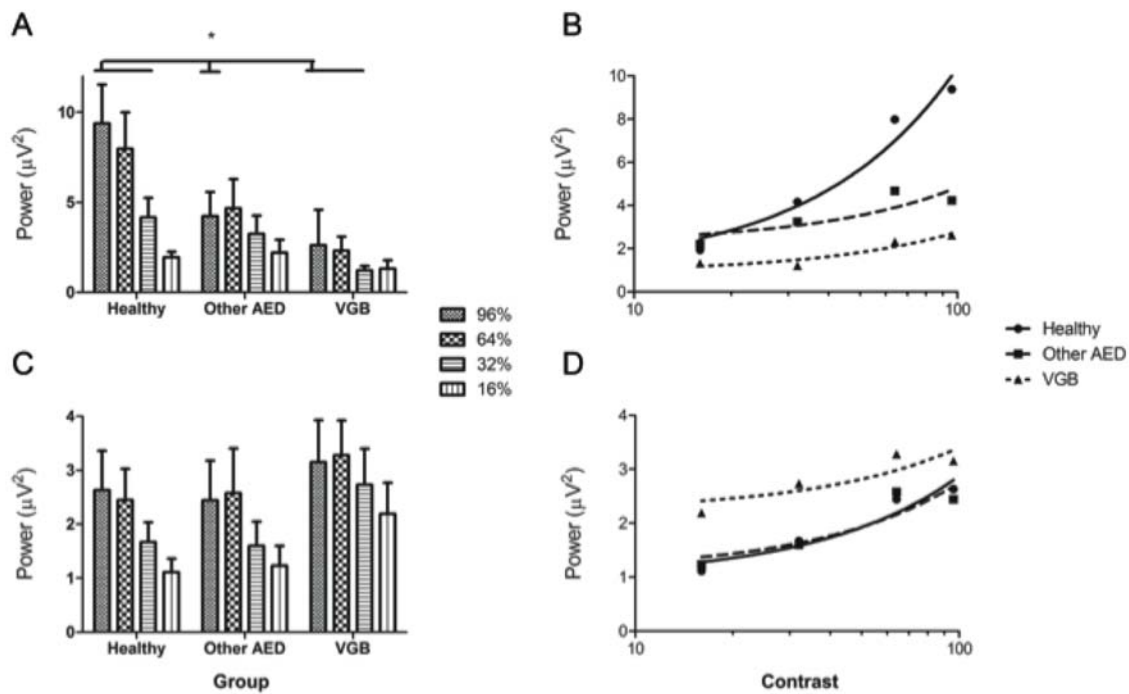


Figure 2: Central and peripheral cortical responses in the three groups. Central (A and B) and peripheral (C and D) cortical responses for all contrasts in the three groups. The responses at 96% significantly differ between the healthy group and both epileptic groups. Responses at 64% and 32% of contrasts also significantly differ between the VGB and the healthy groups. The contrast gain at the central cortical responses is also significantly different between the healthy group and both epileptic groups. * $p < 0.05$

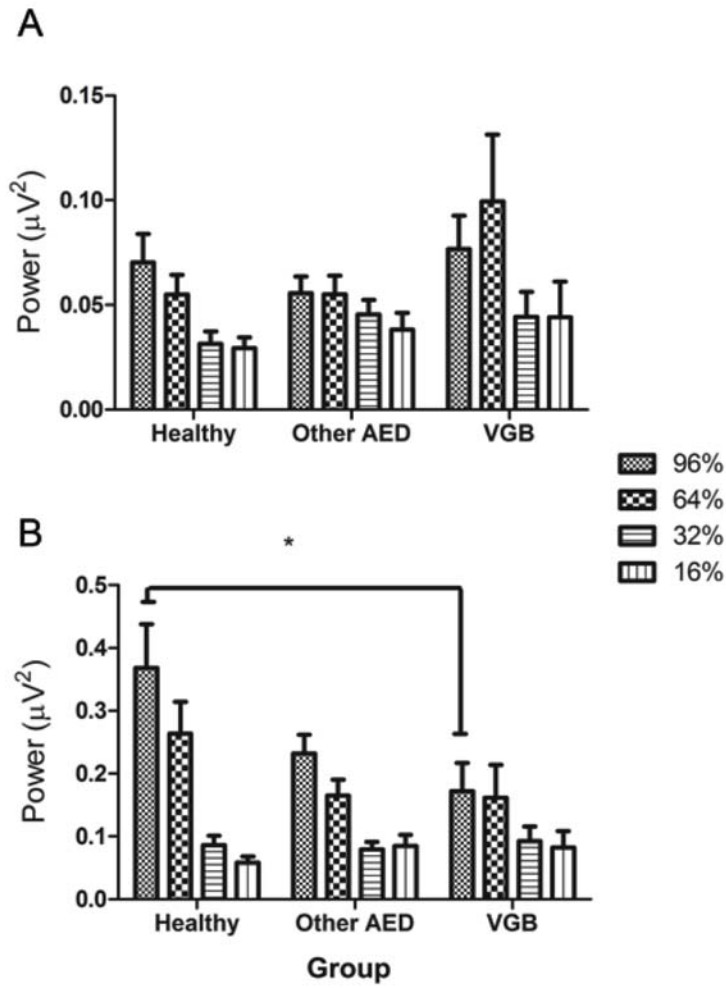


Figure 3: Central and peripheral retinal responses in the three groups. Central (A) and peripheral (B) retinal responses for all contrasts in the three groups. * $p < 0.05$

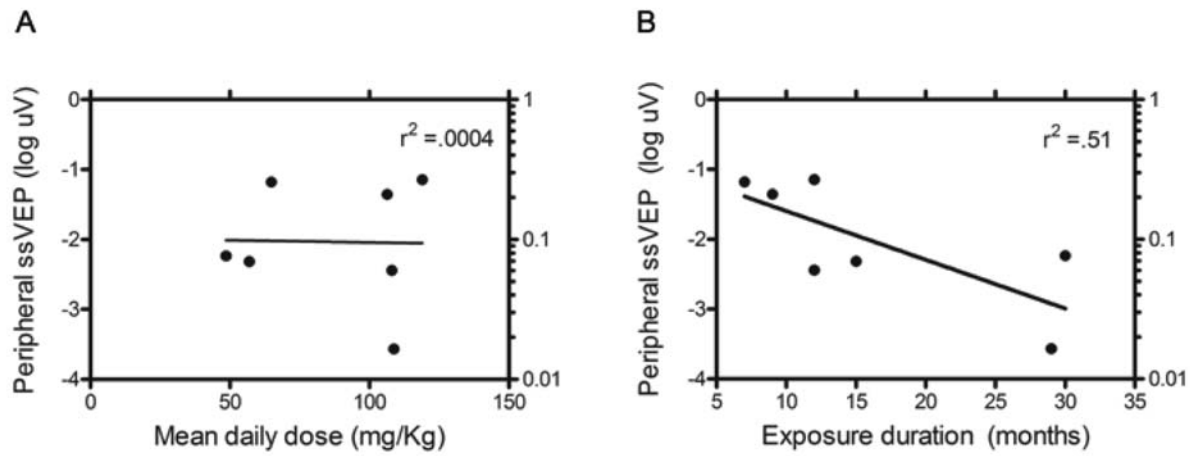


Figure 4: Correlation between mean daily dose, exposition duration and the peripheral eye response. Correlation between mean daily dose (A) and the logarithmic function of the peripheral eye response is not significant. Correlation between exposition duration (B) and the logarithmic function of the peripheral eye response is barely significant.

Table 1. Sociodemographic data of epileptic children exposed to VGB

Participant (sex)	Age at testing (years)	Age at seizure onset (months)	Age at VGB onset (months)	Mean dose/Kg /day	Exposition duration (months)	Off VGB since (months)	Other health problems	Seizure type
1 (F)	11.1	8	8	56.9	15	76	TS	CP
2 (M)	9.8	5	6	108.0	12	111		IS
3 (M)	9.8	5	6	108.9	12	111		IS
4 (M)	13.2	6	7	108.8	29	123	WS	IS
5 (F)*	15.1	17	22	48.6	30	123	TS	CP/Absence
6 (F)	4.8	5	5	64.9	7	45		IS
7 (M)	7.1	12	12	106.4	9	67	Asymptomatic WS	IS
Mean/	10.1/	8.29/	9.4/	86.1/	16.3/	93.7/		
Median	9.8	6	7	106.4	12	111		

*The only participant with other drug exposure: VPA and Lamotrigine

F, female; M, male; IS, infantile spasm; TS, tuberous sclerosis; WS, West syndrome; CP, complex partial.

Table 2. Sociodemographic data of epileptic children exposed to AEDs other than VGB

Participant (sex)	Age at testing (years)	Age at seizure onset (months)	Age at AED onset (months)	AED exposure	Other health problems	Seizure type
1 (F)	5.3	45	45	VPA, CLB		CP
2 (F)	11.8	111	111	CBZ		CP
3 (F)	12.5	30	56	CBZ, CLB, TPM, VPA, NZP, LTG, LEV	ASD vs MDD; ADHD	CP 2 nd generalized
4 (F)	16.8	95	95	CBZ, CLB, LEV, LTG, LCM, TPM	ADHD	CP; Absences
5 (F)	12.1	79	87	CBZ, CLB, LEV, TPM	ADHD	Generalized TC
6 (M)	13.0	36	53	CBZ, VPA, ETH, LEV	ADHD	CP vs Generalized; Absences
7 (M)	10.1	72	101	LEV		TC
8 (M)	9.5	35	107	VPA	ADHD	Absences
9 (M)	12.3	96	111	VPA, CLB, LTG, LEV TPM, CBZ, LCM, OXC	SD	CP 2 nd generalized; Absences
Mean/Median	11.5/12.1	66.6/72	85.1/95			

F, female; M, male; VPA, Valproic acid; CLB, Clobazam; CBZ, Carbamazepine; TPM, Topiramate; NZP, Nitrazepam; LTG, Lamotrigine, LEV, Leviteracetam; LCM, Lacosamide; ETH, Ethosuximide; OXC, Oxcarbazepine; ASD, autism spectrum disorder; MDD, mild developmental delay; ADHD, attention deficit with hyperactivity disorder; SD, speech disorder; CP, complex partial; TC, tonic-clonic.

REFERENCES

- Akar, Y., Yilmaz, A., & Yucel, I. (2008). Assessment of an effective visual field testing strategy for a normal pediatric population. *Ophthalmologica*, 222(5), 329-333. doi: 10.1159/000144101
- Allen, D., Tyler, C. W., & Norcia, A. M. (1996). Development of grating acuity and contrast sensitivity in the central and peripheral visual field of the human infant. *Vision Res*, 36(13), 1945-1953.
- Bach, M., & Meigen, T. (1999). Do's and don'ts in Fourier analysis of steady-state potentials. *Doc Ophthalmol*, 99(1), 69-82.
- Carmant, L. (2011). Vigabatrin therapy for infantile spasms: review of major trials in Europe, Canada, and the United States; and recommendations for dosing. *Acta Neurol Scand Suppl*(192), 36-47. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01599.x
- Chiron, C., Dumas, C., Jambaque, I., Mumford, J., & Dulac, O. (1997). Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res*, 26(2), 389-395.
- Coupland, S. G., Zackon, D. H., Leonard, B. C., & Ross, T. M. (2001). Vigabatrin effect on inner retinal function. *Ophthalmology*, 108(8), 1493-1496; discussion 1497-1498.
- Curatolo, P., Verdecchia, M., & Bombardieri, R. (2001). Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain Dev*, 23(7), 649-653.
- Daneshvar, H., Racette, L., Coupland, S. G., Kertes, P. J., Guberman, A., & Zackon, D. (1999). Symptomatic and asymptomatic visual loss in patients taking vigabatrin. *Ophthalmology*, 106(9), 1792-1798. doi: 10.1016/s0161-6420(99)90345-7
- Deckers, C. L., Czuczwar, S. J., Hekster, Y. A., Keyser, A., Kubova, H., Meinardi, H., . . . Van Rijn, C. M. (2000). Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia*, 41(11), 1364-1374.
- Durbin, S., Mirabella, G., Buncic, J. R., & Westall, C. A. (2009). Reduced grating acuity associated with retinal toxicity in children with infantile spasms on vigabatrin therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 50(8), 4011-4016. doi: 10.1167/iovs.08-3237
- Eke, T., Talbot, J. F., & Lawden, M. C. (1997). Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ*, 314(7075), 180-181.
- Fisher, R. S., Harding, G., Erba, G., Barkley, G. L., Wilkins, A., & Epilepsy Foundation of America Working, G. (2005). Photic- and pattern-induced seizures: a review for the

Epilepsy Foundation of America Working Group. *Epilepsia*, 46(9), 1426-1441. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.31405.x

Gaily, E., Jonsson, H., & Lappi, M. (2009). Visual fields at school-age in children treated with vigabatrin in infancy. *Epilepsia*, 50(2), 206-216. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01961.x

Geller, A. M., Hudnell, H. K., Vaughn, B. V., Messenheimer, J. A., & Boyes, W. K. (2005). Epilepsy and medication effects on the pattern visual evoked potential. *Doc Ophthalmol*, 110(1), 121-131. doi: 10.1007/s10633-005-7350-0

Graniewski-Wijnands, H. S., & van der Torren, K. (2002). Electro-ophthalmological recovery after withdrawal from vigabatrin. *Doc Ophthalmol*, 104(2), 189-194.

Greiner, H. M., Lynch, E. R., Fordyce, S., Agricola, K., Tudor, C., Franz, D. N., & Krueger, D. A. (2012). Vigabatrin for childhood partial-onset epilepsies. *Pediatr Neurol*, 46(2), 83-88. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.11.020

Gross-Tsur, V., Banin, E., Shahar, E., Shalev, R. S., & Lahat, E. (2000). Visual impairment in children with epilepsy treated with vigabatrin. *Ann Neurol*, 48(1), 60-64.

Hammoudi, D. S., Lee, S. S., Madison, A., Mirabella, G., Buncic, J. R., Logan, W. J., . . . Westall, C. A. (2005). Reduced visual function associated with infantile spasms in children on vigabatrin therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46(2), 514-520. doi: 10.1167/iovs.04-0559

Harding, G. F., Robertson, K. A., & Holliday, I. (2000). Field specific visual evoked potentials for assessment of peripheral field defect in a paediatric population. *Suppl Clin Neurophysiol*, 53, 323-330.

Harding, G. F., Spencer, E. L., Wild, J. M., Conway, M., & Bohn, R. L. (2002). Field-specific visual-evoked potentials: identifying field defects in vigabatrin-treated children. *Neurology*, 58(8), 1261-1265.

Harding, G. F., Wild, J. M., Robertson, K. A., Lawden, M. C., Betts, T. A., Barber, C., & Barnes, P. M. (2000). Electro-oculography, electroretinography, visual evoked potentials, and multifocal electroretinography in patients with vigabatrin-attributed visual field constriction. *Epilepsia*, 41(11), 1420-1431.

Harding, G. F., Wild, J. M., Robertson, K. A., Rietbrock, S., & Martinez, C. (2000). Separating the retinal electrophysiologic effects of vigabatrin: treatment versus field loss. *Neurology*, 55(3), 347-352.

Hebert-Lalonde, N., Carmant, L., Safi, D., Roy, M. S., Lassonde, M., & Saint-Amour, D. (2014). A frequency-tagging electrophysiological method to identify central and peripheral visual field deficits. *Doc Ophthalmol*. doi: 10.1007/s10633-014-9439-9

- Johansson, B., & Jakobsson, P. (2006). Fourier-analysed steady-state VEPs in pre-school children with and without normal binocularity. *Doc Ophthalmol*, 112(1), 13-22. doi: 10.1007/s10633-005-5889-4
- Krauss, G. L., Johnson, M. A., & Miller, N. R. (1998). Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction: electroretinogram and ophthalmologic findings. *Neurology*, 50(3), 614-618.
- Lawden, M. C., Eke, T., Degg, C., Harding, G. F., & Wild, J. M. (1999). Visual field defects associated with vigabatrin therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67(6), 716-722.
- Lloyd, K. G., Bossi, L., Morselli, P. L., Munari, C., Rougier, M., & Loiseau, H. (1986). Alterations of GABA-mediated synaptic transmission in human epilepsy. *Adv Neurol*, 44, 1033-1044.
- McCoy B, W. T., Weiss S, Go C, Westall CA. (2011). Electroretinogram Changes in a Pediatric Population With Epilepsy: Is Vigabatrin Acting Alone? *Journal of Child Neurology*, 26(6), 729-733. doi: 10.1177/0883073810390213
- Mirabella, G., Morong, S., Buncic, J. R., Snead, O. C., Logan, W. J., Weiss, S. K., . . . Westall, C. A. (2007). Contrast sensitivity is reduced in children with infantile spasms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48(8), 3610-3615. doi: 10.1167/iovs.06-0755
- Morong, S., Westall, C. A., Nobile, R., Buncic, J. R., Logan, W. J., Pantoni, C. M., & Abdoell, M. (2003). Longitudinal changes in photopic OPs occurring with vigabatrin treatment. *Doc Ophthalmol*, 107(3), 289-297.
- Norcia, A. M., & Tyler, C. W. (1985). Spatial frequency sweep VEP: visual acuity during the first year of life. *Vision Res*, 25(10), 1399-1408.
- Parisi, P., Tommasini, P., Piazza, G., & Manfredi, M. (2004). Scotopic threshold response changes after vigabatrin therapy in a child without visual field defects: a new electroretinographic marker of early damage? *Neurobiol Dis*, 15(3), 573-579. doi: 10.1016/j.nbd.2003.12.004
- Regan, D. (1966). An effect of stimulus colour on average steady-state potentials evoked in man. *Nature*, 210(5040), 1056-1057.
- Riikonen, R. (2005). The latest on infantile spasms. *Curr Opin Neurol*, 18(2), 91-95.
- Sergott, R. C., & Westall, C. A. (2011). Primer on visual field testing, electroretinography, and other visual assessments for patients treated with vigabatrin. *Acta Neurol Scand Suppl*(192), 48-56. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01600.x
- Sills, G. J., Butler, E., Forrest, G., Ratnaraj, N., Patsalos, P. N., & Brodie, M. J. (2003). Vigabatrin, but not gabapentin or topiramate, produces concentration-related effects on enzymes and intermediates of the GABA shunt in rat brain and retina. *Epilepsia*, 44(7), 886-892.

- Spencer, E. L., & Harding, G. F. (2003). Examining visual field defects in the paediatric population exposed to vigabatrin. *Doc Ophthalmol*, 107(3), 281-287.
- Tyler, C. W., Apkarian, P., Levi, D. M., & Nakayama, K. (1979). Rapid assessment of visual function: an electronic sweep technique for the pattern visual evoked potential. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 18(7), 703-713.
- van der Torren, K., Graniewski-Wijnands, H. S., & Polak, B. C. (2002). Visual field and electrophysiological abnormalities due to vigabatrin. *Doc Ophthalmol*, 104(2), 181-188.
- Verrotti, A., Trotta, D., Cutarella, R., Pascarella, R., Morgese, G., & Chiarelli, F. (2000). Effects of antiepileptic drugs on evoked potentials in epileptic children. *Pediatr Neurol*, 23(5), 397-402.
- Wall, M. (2004). What's New in Perimetry. *J Neuro-Ophthalmol*, 24(1), 46-55.
- Westall, C. A., Logan, W. J., Smith, K., Buncic, J. R., Panton, C. M., & Abdoell, M. (2002). The Hospital for Sick Children, Toronto, Longitudinal ERG study of children on vigabatrin. *Doc Ophthalmol*, 104(2), 133-149.
- Westall, C. A., Nobile, R., Morong, S., Buncic, J. R., Logan, W. J., & Panton, C. M. (2003). Changes in the electroretinogram resulting from discontinuation of vigabatrin in children. *Doc Ophthalmol*, 107(3), 299-309.
- Wheless, J. W., Ramsay, R. E., & Collins, S. D. (2007). Vigabatrin. *Neurotherapeutics*, 4(1), 163-172. doi: 10.1016/j.nurt.2006.11.008
- Wild, J. M., Chiron, C., Ahn, H., Baulac, M., Bursztyn, J., Gandolfo, E., . . . Perucca, E. (2009). Visual field loss in patients with refractory partial epilepsy treated with vigabatrin: final results from an open-label, observational, multicentre study. *CNS Drugs*, 23(11), 965-982. doi: 10.2165/11317650-000000000-00000

Conclusion et discussion

Synthèse des résultats

L'objectif général de la thèse consistait à évaluer les effets neurotoxiques visuels à long terme du VGB administré en bas âge chez des enfants épileptiques grâce à une stimulation spécifique aux champs visuels en EEG. L'élaboration de notre protocole EEG spécifique aux champs visuels a été principalement basée sur les études du groupe de Harding et al. (2002) et de Spencer and Harding (2003). Nous avons aussi opté pour l'intégration de différents contrastes suite aux résultats obtenus dans l'étude de Mirabella et al. (2007)..

Dans un premier temps (article 1), nous souhaitions donc vérifier, auprès d'adultes sains, l'efficacité de l'emplacement des électrodes servant à recueillir le signal électrique du cerveau (PEV), la précision de la fixation du regard au point central, la reproductibilité des données et le ratio signal-bruit. Afin de compléter la validation de la tâche, nous nous sommes assurés de sa faisabilité chez des enfants sains ainsi que chez des enfants ayant une atteinte connue du champ visuel (central ou périphérique). En deuxième lieu (article 2), nous avons effectué l'évaluation des champs visuels chez des enfants exposés antérieurement au VGB en comparaison avec deux groupes contrôles, soit un groupe d'enfants épileptiques non exposés au VGB et un groupe d'enfants neurologiquement sains. La stimulation préalablement validée a été bonifiée grâce à une variation des contrastes ainsi qu'à l'enregistrement des potentiels électriques rétiniens (pERG).

Article 1

Le premier article de cette thèse portait sur la validation d'une stimulation élaborée en laboratoire. À l'instar du stimulus de Harding et al. (2002) et de Spencer and Harding (2003), notre stimulation représentait deux cercles concentriques avec des damiers à renversements de phase. Nous stimulions, toutefois, de façon simultanée le centre et la périphérie du champ visuel (0-5° et 30-60° d'angles visuels) à deux fréquences temporelles différentes (7.5 et 6 Hz respectivement). L'extraction de la seconde harmonique des réponses centrale et périphérique, soit 15 et 12 Hz respectivement, permet d'apprécier l'intégrité du champ visuel. Nous avons pour objectif de comparer l'emplacement de quatre électrodes pour recueillir les

réponses tant en central qu'en périphérique. Nous voulions aussi quantifier l'impact des mouvements oculaires sur la réponse et vérifier la qualité du ratio signal-bruit. Finalement, nous désirions valider la tâche chez des enfants sains et des enfants ayant un déficit visuel reconnu cliniquement.

Nous supposons d'abord que l'activation corticale, telle que mesurée par les quatre électrodes, serait comparable entre elles tant en centrale qu'en périphérie. Ensuite, nous prévoyions que les données acquises au sein du groupe d'adultes seraient cohérentes entre deux passations, attestant de leur reproductibilité, et que l'impact de la déviation du regard serait inversement proportionnel sur les réponses centrales et périphériques. Finalement, nous suggérions que l'amplitude des réponses PEV enregistrées chez les participants ayant un diagnostic visuel préétabli varierait en fonction du déficit du champ visuel et de l'acuité visuelle.

À l'instar de nos hypothèses chez les adultes, la comparaison des réponses obtenues aux quatre différents emplacements sur le scalp (Oz, POz, O1 et O2) ne montre aucune différence significative de la réponse périphérique, même si Oz fournit une réponse centrale significativement plus grande que les autres. Ceci suggère que l'utilisation d'Oz seule est suffisante pour recueillir à la fois les réponses centrale et périphérique du champ visuel. On note aussi que la réponse à O2 était significativement plus grande que celle à O1, suggérant ainsi une asymétrie des réponses des hémisphères droit et gauche. De plus, la quantification du signal en lien avec le déplacement du regard vers l'extérieur du stimulus montre la grande sensibilité de la réponse centrale. En effet, la réponse au stimulus central chute drastiquement dès que le regard dévie d'une amplitude de 5 degrés d'angle visuel. En revanche, on trouve une faible sensibilité du signal périphérie qui n'augmente pas de façon significative et n'est pas inversement proportionnelle au signal central. La quantification de la réponse au stimulus central lors d'un mouvement oculaire plus grand que 5 degrés d'angle visuel nous a cependant permis d'utiliser un nouvel outil de rejet d'artefact à posteriori chez les enfants. La démodulation complexe du signal (*complex demodulation*) nous a permis de retracer tout segment de données où la réponse périphérique excédait la réponse centrale et où la réponse centrale diminuait de plus d'un écart type par rapport à la réponse centrale moyenne du participant. Par ailleurs, la qualité du ratio signal-bruit moyen était tout à fait dans les normes

attendues ($\geq 3 : 1$) tant chez les adultes que chez les enfants et les deux essais de 30 secondes étaient comparables entre eux, témoignant de la validité et de la reproductibilité de la tâche.

L'analyse des réponses à Oz chez les enfants ayant un déficit visuel fait aussi état de la cohérence avec le diagnostic connu, attestant de la fidélité de la méthode. On trouve une diminution de la réponse centrale chez les adolescents ayant une atteinte visuelle centrale et une absence de réponse périphérique chez un adolescent avec un déficit périphérique marqué. De plus, nous avons noté que l'amplitude de la réponse corticale à la stimulation centrale était liée à l'index d'acuité visuelle binoculaire, tel que calculé par l'*American Academy of Ophthalmology* (Spaeth EB, 1955). En somme, l'utilisation d'une stimulation en PEVss à 7,5 et 6 Hz a permis d'apprécier de manière simultanée les champs visuels central et périphérique, tant chez les enfants que chez les adultes, en un court laps de temps. Les résultats montrent aussi que les réponses des adultes et des enfants sont similaires, n'étant pas corrélés significativement avec l'âge et le sexe. Nous avons toutefois observé une grande variabilité des réponses entre les individus.

Article 2

Le deuxième article de cette thèse avait pour objectif d'évaluer les impacts à long terme du VGB sur les champs visuels et le gain de contraste chez des enfants épileptiques exposés en bas âge. L'évaluation des champs visuels et le gain de contraste, grâce à la méthode préalablement validée et à l'ajout de quatre degrés de contrastes, ont été comparés à ceux d'enfants épileptiques non exposés au VGB et à ceux d'enfants neurologiquement sains. Les impacts de la dose moyenne quotidienne et de la durée d'exposition au VGB ont aussi été examinés.

Étant donné que les neurologues du CHU Sainte-Justine contrôlent étroitement le mode de prescription du VGB chez les enfants, nous n'avions accès qu'à un nombre restreint de participants. Ainsi, il nous a été impossible de trouver des enfants qui présentaient des spasmes infantiles sans être exposés au VGB, ne permettant pas de comparer l'effet des spasmes infantiles avec ou sans l'exposition au VGB. De plus, nous n'avons pas pu quantifier l'incidence des déficits visuels observés. Nous nous attendions tout de même à trouver un

déficit sur l'ensemble du champ visuel chez les enfants exposés au VGB, comme le souligne l'étude de Mirabella et al. (2007), mais plus sévèrement marqué en périphérie. Nous suggérons aussi que les déficits trouvés chez les enfants exposés au VGB seraient d'origine rétinienne et corticale et qu'il n'y aurait pas de déficit visuel chez les enfants épileptiques non exposés au VGB.

L'utilisation de la méthode électrophysiologique préalablement détaillée a été majorée en raison de l'ajout de l'enregistrement des potentiels réiniens à l'aide d'électrodes de surface. L'acquisition simultanée des potentiels visuels corticaux et réiniens aux stimulations centrale et périphérique a permis de mettre en évidence des différences au sein des champs visuels des enfants exposés au VGB. À l'instar des résultats de Mirabella et al. (2007), une atteinte corticale centrale à haut et à moyen contrastes a été trouvée chez les enfants exposés au VGB. Une différence significative a aussi été trouvée à 96% de contraste entre les enfants exposés à d'autres antiépileptiques et les enfants sains. De plus, on note une altération du gain de contrastes chez les deux groupes d'enfants épileptiques en comparaison avec les enfants neurologiquement sains. L'absence de différence entre les deux groupes d'enfants épileptiques ne permet pas de distinguer l'origine de l'atteinte corticale, que ce soit en lien avec la médication ou la maladie. Quelques hypothèses concernant l'implication possible d'une perturbation du système GABAergique sont envisageables puisque la médication et la maladie altèrent principalement ce circuit.

En outre, la réponse périphérique aux yeux diffère significativement à 96% chez les enfants exposés au VGB par rapport aux enfants normaux. On note aussi une relation négative entre la durée d'exposition au VGB et la réponse périphérique aux yeux, suggérant qu'une plus longue exposition au VGB pourrait causer des effets délétères sur la vision périphérique au sein de la rétine. Aucun lien n'a été trouvé avec la dose moyenne quotidienne. Ces résultats semblent aller de pair avec la littérature.

Une méthode adaptée... et améliorée

La stimulation électrophysiologique spécifique aux champs visuels élaborée au laboratoire intègre les potentiels évoqués visuels stationnaires (PEVss). Ceux-ci permettent de stimuler

simultanément plusieurs régions du champ visuel (Regan, 1977, 1982), assurant du même coup une plus grande faisabilité chez les enfants que les PEV transitoires (*transient VEP*). Des études récentes d'Abdullah, Vaegan, Boon, and Maddess (2012) et d'Abdullah, Aldahlawi, et al. (2012) ont aussi utilisé une stimulation spécifique aux champs visuels tout en intégrant des PEVss chez des adultes. La stimulation visuelle rectangulaire, couvrant 37° d'angles visuels en largeur et 30° d'angles visuels en hauteur à partir du centre, est d'abord subdivisée en neuf (Abdullah, Vaegan, et al., 2012), puis en 17 régions visuelles (Abdullah, Aldahlawi, et al., 2012). Les fréquences spatiales (0,0625 à 0,25 cycle par degré) et temporelles (22,01 à 29,54 Hz de fréquences de cycle), ainsi que les contrastes (3 à 89%) des réseaux de barres sinusoïdales varient au sein des deux stimulations. Dans la première étude, Abdullah, Vaegan, et al. (2012) ont testé huit emplacements d'électrodes différents formant un T se croisant à Pz (système international 10-20). Dans la seconde étude, Abdullah, Aldahlawi, et al. (2012) ont aussi fait varier la distance de visionnement de la stimulation, affectant ainsi la grandeur du champ visuel stimulé. Les résultats de ces études dénotent qu'il est possible d'évaluer les champs visuels et la sensibilité aux contrastes sur différentes parties du champ grâce à leur méthode, même si l'amplitude des réponses diminue avec l'augmentation du nombre de régions visuelles. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été trouvée entre les différentes électrodes, suggérant ainsi que l'utilisation d'Oz est suffisante pour recueillir l'ensemble des réponses.

Les résultats de la validation de notre méthode abondent donc dans le même sens et il serait sans doute pertinent d'envisager l'ajout d'autres régions visuelles, par exemple en subdivisant notre stimulation en quatre quadrants, créant ainsi huit régions visuelles distinctes. Une telle manœuvre créerait sans doute des défis méthodologiques quant aux choix des fréquences temporelles. Il faudrait aussi minimiser le plus possible la variabilité interindividuelle et maximiser le contrôle de la fixation du regard chez les enfants. En effet, le choix des fréquences temporelles des stimuli recensés dans la littérature semble parfois arbitraire. Certains, comme dans les exemples précédents (Abdullah, Aldahlawi, et al., 2012; Abdullah, Vaegan, et al., 2012), utilisent de hautes fréquences temporelles alors que d'autres (Allen, Tyler, & Norcia, 1996; Norcia & Tyler, 1985a, 1985b; Norcia, Tyler, & Hamer, 1990; Norcia, Tyler, Hamer, & Wesemann, 1989; Tyler, Apkarian, Levi, & Nakayama, 1979; Tyler,

Apkarian, & Nakayama, 1978) utilisent de plus basses fréquences (< 20Hz de fréquences de cycle). Il semble plus approprié d'employer de plus basses fréquences dans les stimuli à renversement de phase lors du testing chez les enfants puisque celles-ci susciteraient des réponses plus amples (Regan, 1977, 1982). Il semble aussi préférable d'utiliser des fréquences plus basses puisque les fréquences de 15 à 25 Hz sont les plus susceptibles d'induire des crises d'épilepsie chez les enfants photosensibles (Fisher, Harding, et al., 2005). De plus, Heine and Meigen (2004) suggèrent qu'il est plus optimal de se servir de fréquences entre 8 et 16 renversements/seconde (i.e. 4 à 8 Hz de fréquences de cycles) lors d'un enregistrement simultané des réponses PEVss et pERG.

Par ailleurs, l'intégration de plusieurs fréquences temporelles au sein d'une même stimulation semble affecter l'amplitude des réponses à chacune d'entre elles, comme le rapportent Abdullah, Aldahlawi, et al. (2012). On pourrait donc prévoir une plus grande possibilité de variabilité interindividuelle des réponses pour chaque fréquence. La gestion de la variabilité interindividuelle représente une embûche lors de l'évaluation de la vision, surtout chez les enfants, où il devient difficile d'établir des normes cliniques. Afin de réduire cette variabilité, Parry, Murray, and Hadjizenonos (1999) suggèrent d'utiliser une stimulation *onset/off-set* qui éliciterait des réponses plus amples et plus robustes qu'une stimulation à renversements de phase. En revanche, Heine and Meigen (2004) soulignent que l'utilisation de stimulation à renversements de phase semble plus fiable contre les artefacts liés à la variation de luminance, qui affectent davantage les pERG.

Finalement, le contrôle de la fixation du regard chez les enfants demeure un défi. L'ajout de plusieurs fréquences dans la stimulation pourrait sans doute accroître cette difficulté et ajouter aux chances de distraire l'enfant. L'inclusion de la démodulation du signal (*complex demodulation*) permettant de retracer l'amplitude de la réponse centrale pallie en partie à cette difficulté. En effet, la déviation du regard de 5 degrés d'angle par rapport au point de fixation altère significativement la réponse corticale associée au stimulus central. Les résultats d'une tâche contrôle d'Allen et al. (1996) font preuve du même genre d'impact. Ceux-ci observent une diminution significative du ratio signal-bruit de la réponse des enfants par un facteur de 3,2 à la stimulation centrale et une augmentation plus faible par un facteur de 2,3 à la stimulation périphérique lorsque la fixation déviait vers l'extérieur. Le retraçage du

signal lié à la stimulation centrale par la démodulation du signal global permet d'identifier et de rejeter les essais où le participant dévie son regard du point de fixation. L'ajout de cet outil pour rejeter les artefacts à posteriori permet d'effectuer la tâche sans interruption et permet d'objectiver les essais erronés. L'inclusion de cette méthode a été bénéfique pour gérer la coopération des participants lors de la passation de la stimulation auprès des enfants sains. L'application de ce rejet d'artefacts a toutefois été délaissée chez des adolescents ayant une atteinte visuelle centrale puisque la réponse centrale était pratiquement absente. Puisque la réponse centrale était aussi altérée chez les enfants du groupe épileptique exposé au VGB, nous avons dû laisser tomber l'application de la démodulation du signal dans la deuxième étude. La démodulation du signal demeure toutefois un paramètre intéressant à considérer pour des populations où les déficits visuels sont mieux documentés. La fixation du regard des enfants a tout de même été contrôlée par des méthodes plus conventionnelles, soit le *tracking* visuel durant la tâche par un observateur assis à côté de l'enfant, en plus du rejet des artefacts (mouvements oculaires et hautes amplitudes) à posteriori. La méthode a tout de même été bonifiée pour le deuxième article alors que la variation du contraste et les pERGs ont été ajoutés. En effet, l'enregistrement concomitant des deux réponses est avantageux puisque les potentiels évoqués sont recueillis sous les mêmes conditions et dans un plus court laps de temps (Matsui, Saito, Okinami, & Oono, 1994). De plus, il permet la distinction des déficits visuels corticaux et rétiniens (Heine & Meigen, 2004).

L'évaluation des champs visuels grâce à notre méthode...qu'en est-il?

L'intégration des pERG et de la sensibilité aux contrastes à la méthode préalablement validée a permis d'apporter certains éléments de réponses aux questions laissées pour compte dans la littérature. Tel que mentionné au préalable, plusieurs indices PEV et ERG semblent affectés par le VGB chez les enfants (Buncic et al., 2004; Durbin, Mirabella, Buncic, & Westall, 2009; Gerth et al., 2007; Hammoudi et al., 2005; Harding, Robertson, et al., 2000; Harding et al., 2002; Mirabella et al., 2007; Morong et al., 2003; Westall et al., 2002; Westall et al., 2003), mais aucun protocole ne permet de dissocier simultanément les régions centrale et

périphérique du champ visuel, tant au cortex qu'à la rétine. La stimulation simultanée corticale et rétinienne permet de distinguer l'intégrité des deux structures sur des bases similaires.

L'évaluation des champs visuels en lien avec la méthode élaborée au laboratoire suggère un impact cortical central et rétinien périphérique à long terme chez les enfants exposés au VGB en début de vie. Les études antérieures concernant les impacts corticaux de l'exposition au VGB chez les adultes révèlent des résultats disparates. Certaines suggèrent une altération de la latence et/ou de l'amplitude la composante P1 dans un protocole de *pattern* PEV (Daneshvar et al., 1999; Krauss et al., 1998) alors que d'autres suggèrent l'absence d'impact cortical (Harding, Wild, Robertson, Lawden, et al., 2000; Lawden et al., 1999). Très peu d'études en PEV ont donc été menées chez les enfants exposés au VGB et toutes rapportent des résultats quelque peu variables. Entre autres, les résultats de Hammoudi et al. (2005) indiquent une diminution de l'acuité visuelle et de la sensibilité aux contrastes chez les enfants ayant des spasmes infantiles exposés au VGB en comparaison avec des enfants souffrant d'autres types d'épilepsie exposés au VGB et des participants sains. Ils concluent donc que l'atteinte visuelle est liée à la maladie plutôt qu'à la médication. Pour sa part, l'étude de Mirabella et al. (2007) rapporte une diminution de la sensibilité aux contrastes chez les enfants ayant des spasmes infantiles, peu importe leur exposition au VGB, concluant à son tour à l'impact de la maladie. Durbin et al. (2009) souligne la diminution de l'acuité visuelle chez les enfants souffrant de spasmes infantiles et présentant une toxicité visuelle liée au VGB, telle que mesurée par l'ERG *flicker* 30-Hz, suggérant la toxicité du VGB. Il note aussi une atteinte de la sensibilité aux contrastes chez les enfants ayant des spasmes infantiles exposés au VGB, peu importe les résultats de l'ERG, concluant cette fois à l'impact de la maladie. Toutes ces études ont cependant testé les enfants avec une stimulation plein champ et n'ont pas dissocié la réponse rétinienne à la même stimulation en comparaison avec des groupes contrôles sains et épileptiques. Nos résultats révèlent un impact cortical à long terme, mais l'altération du gain de contrastes est aussi présente chez les enfants épileptiques exposés à d'autres antiépileptiques. Ce dernier résultat ne permet donc pas de confirmer l'impact de la médication versus celui de la maladie sur la réponse corticale. L'évaluation de plus grands groupes d'enfants ayant un profil plus homogène pourrait sans doute permettre d'éclaircir cet aspect. On pourrait tout de même penser qu'une atteinte visuelle chez des enfants épileptiques

proviennent d'une perturbation du système GABAergique puisqu'une dysfonction du circuit GABAergique dans les interneurons corticaux sous-tend plusieurs types d'épilepsie, que la plupart des antiépileptiques augmentent le GABA dans le cerveau et que le circuit GABAergique neuronal joue un rôle prépondérant dans la médiation des réponses des cellules du cortex visuel et de la rétine (Deckers et al., 2000; Lloyd et al., 1986). Dans le cas des enfants avec des spasmes infantiles exposés au VGB, on pourrait émettre l'hypothèse que la transmission GABAergique est affectée. Une transmission inadéquate du GABA durant une période de développement critique (première année de vie) pourrait altérer le développement des fonctions visuelles. Par exemple, un faible niveau de GABA durant la petite enfance pourrait altérer la structure spatiale des champs récepteurs, ce qui pourrait réduire la sélectivité de la réponse corticale à des stimuli visuels, affectant au passage l'acuité visuelle et la sensibilité aux contrastes.

Ainsi, la médication et le type d'épilepsie peuvent influencer les réponses aux PEVss chez les patients épileptiques. Par exemple, Geller, Hudnell, Vaughn, Messenheimer, and Boyes (2005) ont analysé l'amplitude spectrale des PEVss à 4,09 Hz de fréquences de cycle en fonction de différentes fréquences spatiales d'un réseau de barres sinusoïdales. Ils ont comparé les réponses d'adultes neurologiquement sains ainsi que d'adultes ayant des crises soit complexes partielles ou généralisées et entre des patients exposés soit à l'acide valproïque ou au carbamazépine. Les résultats indiquent que l'amplitude de la première harmonique est plus sensible aux effets de l'épilepsie. En effet, l'amplitude de la fonction des fréquences spatiales chez les patients ayant une épilepsie généralisée montrait un pic décalé vers les plus basses fréquences spatiales par opposition aux adultes sains et aux patients ayant une épilepsie complexe partielle. Ce décalage pourrait être attribuable à une diminution du système inhibiteur chez les patients ayant une épilepsie généralisée. De plus, les résultats soulignent que la réponse de la seconde harmonique est davantage sensible aux effets de la médication. Les patients ayant des crises partielles complexes et étant exposés à l'acide valproïque ont une plus faible amplitude de la seconde harmonique, peu importe la fréquence spatiale. Ceci suggérerait que la seconde harmonique est sensible aux effets du système GABAergique sur les réponses PEV. Par ailleurs, l'étude de Verrotti et al. (2000) suggère une augmentation de la latence de la composante P100 des PEV en comparaison avec le niveau de base et avec des

participants contrôles chez des enfants exposés soit au carbamazépine ou à l'acide valproïque pendant 12 mois. Ces résultats reflètent l'impact potentiel de la médication sur les PEV.

Les résultats de l'évaluation des champs visuels rétiniens grâce à notre méthode vont dans le sens attendu (Harding, Wild, Robertson, Lawden, et al., 2000; Harding, Wild, Robertson, Rietbrock, et al., 2000; Krauss et al., 1998; van der Torren et al., 2002), mais remettent en question les structures potentiellement impliquées. En effet, les études montrant un impact rétinien sur la base des protocoles standards passés chez les enfants, suggèrent une atteinte des structures davantage reliées aux cônes. Les résultats de notre étude vont à l'encontre de cette suggestion puisque les cônes sont beaucoup plus denses au centre de la rétine. Par ailleurs, on peut émettre l'hypothèse qu'il existe une atteinte diffuse des cellules de Müller apparaissant d'abord dans la périphérie. Les cellules de Müller servent à retirer les neurotransmetteurs de l'espace synaptiques et sont beaucoup plus représentées au centre (>30 000 cellules/mm²) qu'en périphérie (6000 cellules/mm²). En outre des cellules bipolaires des bâtonnets, les cellules de Müller sont aussi impliquées dans l'apparition de l'onde-b en scotopique (Barnett, Pow, & Robinson, 2000; Miller & Dowling, 1970) Lors de l'exposition au VGB, les cellules de Müller sont particulièrement immunoréactives, soulignant l'accumulation du GABA dans ces dernières (Neal et al., 1989). Dans leur étude, Daneshvar et al. (1999) et Durbin et al. (2009) trouvent une altération de l'onde-b en scotopique chez un grand nombre de participants exposés au VGB ayant une constriction du champ visuel. Ils concluent donc que la forte présence des cellules de Müller au centre représente un facteur protecteur et que l'atteinte diffuse des cellules de Müller se manifesterait d'abord dans la périphérie de la rétine. Cette hypothèse permettrait aussi d'expliquer la pathophysiologie associée à la constriction du champ visuel..

Plusieurs facteurs de risque semblent associés à la constriction du champ visuel liée au VGB. Dans une méta-analyse recensant trente-deux études, Maguire et al. (2010) rapporte le lien possible avec le genre masculin, la dose cumulative et la dose quotidienne moyenne de VGB ainsi que la durée de la thérapie avec la constriction du champ visuel tel que mesuré par la périmétrie chez les enfants et les adultes. Les résultats de cette analyse montrent que, dans les études contrôlées, les patients exposés au VGB ont trois à six fois plus de risque de développer une constriction du champ visuel que les patients non exposés. Une plus grande

dose cumulative de VGB et l'augmentation de l'âge à l'exposition semblent associées à une plus grande proportion de patients présentant une constriction du champ visuel. On note cependant que plus de 25% des patients exposés au VGB ne peuvent procéder à la périmétrie, nuanciant donc ces résultats. Les résultats de notre étude suggèrent l'absence de lien avec la dose quotidienne moyenne, mais montrent une relation négative entre la durée d'exposition au VGB et la réponse rétinienne périphérique, concordant avec les résultats de l'étude de Gross-Tsur, Banin, Shahar, Shalev, and Lahat (2000). Cette étude menée chez des enfants exposés au VGB rapporte une atteinte du champ visuel telle que mesurée par la périmétrie chez 11 sur 17 enfants capables d'effectuer le test, une latence augmentée de la composante P1 à un protocole PEV chez cinq sur 15 patients et une amplitude diminuée de l'onde-b photopique ou scotopique chez quatre sur 11 enfants épileptiques. On note une forte tendance entre la durée de l'exposition au VGB et les diverses altérations visuelles, mais aucun lien avec la dose moyenne quotidienne ou l'âge.

À chacun son rythme

Puisque le diagnostic de l'épilepsie repose, entre autres, sur les anomalies à l'EEG, il est pertinent de se questionner quant à l'impact qu'elles auraient sur les réponses au sein d'une tâche électrophysiologique. Malheureusement, les effets des différents types d'épilepsies sur les tâches en électrophysiologie sont inconnus. Par contre, quelques facteurs ayant un impact probable sur la réponse aux PEVss sont connus. Chez les participants sains, il a été démontré que l'amplitude des réponses à une stimulation lumineuse intermittente (*intermittent photic stimulation*) est significativement diminuée à la fréquence alpha endogène du participant (Rau, Raschka, & Koch, 2002). Aussi, l'amplitude des réponses dans le spectre de la fréquence alpha dépend de la proximité de la fréquence de la stimulation à celle qui est spontanément présente chez le participant (Regan, 1966). De plus, l'amplitude de la réponse EEG évoquée est positivement corrélée avec la puissance du spectre alpha au repos (Lazarev, Simpson, Schubsky, & Deazevedo, 2001). Tout ceci suggère donc que les deux rythmes (évoqué et endogène) présentent des mécanismes d'activité neuronale similaires et qu'il est permis de croire que le rythme alpha endogène de chaque participant ait pu influencer sur les réponses tant centrale que périphérique.

Par ailleurs, le facteur développemental a aussi un impact sur les réponses des participants de différents âges alors que le spectre des fréquences alpha émerge à la fin de la première année de vie et atteint un sommet vers la deuxième année de vie (Marshall, Bar-Haim, & Fox, 2002). Il y aurait aussi un changement de fréquence alpha dominante de 8 Hz vers 3-5 ans à 10-11 Hz vers 10-12 ans et demeurerait stable jusqu'à l'âge adulte (Birca, Carmant, Lortie, & Lassonde, 2006). L'influence de ce dernier facteur semble peu probable puisqu'aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre l'âge et les réponses corticales chez les participants normaux.

Il a aussi été démontré que certains mécanismes peuvent être préalables à l'apparition de l'épilepsie. L'activité gamma (40-120 Hz) semble importante pour la transformation d'un réseau sain en un réseau épileptique (Le Van Quyen, Khalilov, & Ben-Ari, 2006). La diminution de l'amplitude et le décalage de la phase des réponses aux fréquences gamma chez des enfants ayant eus des crises fébriles suggèrent qu'il pourrait y avoir une prédisposition au développement de l'épilepsie chez ces enfants (Birca, Carmant, Lortie, Vannasing, & Lassonde, 2008). De plus, les enfants ayant un historique de crises fébriles atypiques ont de plus faibles réponses alpha et thêta (5-12,5 Hz) lors d'une stimulation lumineuse intermittente. Ces observations suggèrent une réorganisation des réseaux neuronaux, tel que démontré chez le rat, ou encore une immaturité du développement du cerveau chez cette population (Sheppard et al., 2013). Malgré qu'on ne connaisse pas l'impact de chaque pathologie épileptique, il est possible de croire que celle-ci influence les réponses aux PEVss, surtout dans le spectre de fréquences alpha. L'absence de différence entre les groupes d'enfants épileptiques exposés ou non au VGB pourrait être expliquée par l'altération de la bande de fréquence alpha chez cette population, indépendamment de l'étiologie de leur épilepsie.

Limites, implications cliniques et perspectives

L'évaluation des champs visuels chez les enfants demeure un grand défi et aucun protocole connu ne semble offrir la possibilité de mesurer adéquatement les atteintes visuelles potentielles chez les enfants exposés au VGB. La méthode élaborée au laboratoire est novatrice, mais bénéficierait sans doute de quelques améliorations, tel que mentionné

précédemment, i.e. l'augmentation du nombre de zones visuelles au sein de la stimulation ainsi que l'augmentation du nombre et l'homogénéité des participants épileptiques afin de pouvoir comparer différents mécanismes de la maladie versus la médication. De plus, l'étude comparant les enfants neurologiquement sains aux enfants épileptiques exposés ou non au vigabatrin aurait gagné à inclure un protocole standard en ERG et en PEV afin de pouvoir comparer les enfants sur la base d'un protocole déjà bien établi dans la littérature. Ceci étant dit, les enfants exposés au vigabatrin ont pour la majorité été suivis à la clinique d'ophtalmologie du CHU Sainte-Justine durant leur traitement, ne révélant aucune atteinte visuelle à l'ERG. Toutefois, l'inclusion d'un protocole ERG flash 30-Hz aurait sans doute permis de standardiser le testing, d'autant plus que celui-ci s'avère être une recommandation suggérée pour le suivi des enfants exposés au VGB.

En effet, suite à la constatation des impacts probables du VGB sur la vision, le *European Medicines Evaluation Agency Committee for Proprietary Medicinal Products* a présenté des recommandations concernant l'étiquetage du médicament et la prescription exclusive par des neurologues ou des médecins expérimentés dans le traitement de l'épilepsie. Aussi, l'approbation du VGB aux États-Unis en 2009 a été accompagnée d'un programme de soutien du suivi particulier pour l'administration du médicament, soit le *Support Help And Resources for Epilepsy*. En outre, l'approbation du VGB par la *Food and Drug Administration* a été accordée sous la condition de l'application de stratégies d'évaluation des risques (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*). Ce programme de gestion du risque inclut, entre autres, un programme d'utilisation sécuritaire impliquant des restrictions quant à la prescription et à la distribution de ce médicament par les médecins spécialistes et les pharmacies, ainsi que l'évaluation du rapport coûts/bénéfices pour le patient, de même que l'évaluation en ophtalmologie en plus de l'inscription des patients dans une base de données. Un aspect central de ce programme est donc la promotion de l'adhérence au traitement par le patient tout en mesurant les aspects visuels au niveau de base et tout au long du traitement (Sergott, 2010; Sergott & Westall, 2011). Dans leur revue relative aux recommandations, Sergott (2010) et Sergott and Westall (2011) suggèrent d'adapter l'évaluation visuelle en fonction de l'âge et du stade de développement du patient. Selon eux, l'évaluation requiert que le neurologue collabore étroitement avec l'ophtalmologiste, peu importe l'âge du patient. Le neurologue

devrait utiliser les techniques d'observation clinique qualitatives et les observations de la famille ainsi que le test par confrontation. Pour les patients d'âge développemental de plus de neuf ans, il est recommandé d'utiliser, dans la mesure du possible, la périmétrie pour l'évaluation des champs visuels. Pour les enfants et les patients de moins de neuf ans d'âge développemental, il est conseillé d'utiliser l'ERG. À la lumière des résultats du groupe de Westall et al, il semble que la réponse au flicker 30-Hz soit la plus sensible à la perte du champ visuel périphérique. Le déficit de l'ERG se définit comme la diminution de l'onde ERG à deux occasions consécutives. Comme les symptômes du déficit visuel associé au VGB ne sont généralement pas perçus par le patient, il est recommandé de faire un suivi médical régulier. Les patients devraient donc être examinés au moment de débiter la médication, puis à chaque trois mois durant la thérapie, puis de trois à six mois après l'arrêt de la médication. Lorsqu'une anomalie visuelle est détectée, des examens plus poussés devraient être pratiqués. Une décision considérant les risques par rapport aux bénéfices devrait être prise quant à la poursuite de la thérapie.

Malgré la discordance entre les différents résultats obtenus chez les enfants exposés au VGB, l'ERG représente la principale recommandation de suivi en ophtalmologie lorsque la périmétrie n'est pas possible. Toutefois, dans une étude sur un grand groupe de patients exposés au VGB, Moskowitz, Hansen, Eklund, and Fulton (2012) soulignent que les différents indices ERG sont variables d'un participant à l'autre. Ils soutiennent donc que les protocoles ERG, particulièrement le *flicker* 30-Hz, ne sont pas suffisants pour détecter la constriction du champ visuel chez l'enfant et souhaitent le développement d'un test amélioré du champ visuel périphérique qui serait réalisable au sein d'une population pédiatrique et qui serait spécifique aux effets associés au VGB. La méthode élaborée au laboratoire pourrait répondre à cette attente puisqu'elle démontre une grande faisabilité chez les enfants dès l'âge développemental de quatre ans. Cette approche permet d'apprécier plus précocement les champs visuels que la périmétrie et évalue plus spécifiquement la perte visuelle périphérique que les ERG standards.

Références pour l'introduction et la discussion générale

- Abdullah, S. N., Aldahlawi, N., Rosli, Y., Vaegan, Boon, M. Y., & Maddess, T. (2012). Effect of contrast, stimulus density, and viewing distance on multifocal steady-state visual evoked potentials (MSVs). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *53*(9), 5527-5535. doi: 10.1167/iovs.11-9325
- Abdullah, S. N., Vaegan, Boon, M. Y., & Maddess, T. (2012). Contrast-response functions of the multifocal steady-state VEP (MSV). *Clin Neurophysiol*, *123*(9), 1865-1871. doi: 10.1016/j.clinph.2012.02.067
- Agrawal, S., Mayer, D. L., Hansen, R. M., & Fulton, A. B. (2009). Visual fields in young children treated with vigabatrin. *Optom Vis Sci*, *86*(6), 767-773. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181a7b3fc
- Allen, D., Tyler, C. W., & Norcia, A. M. (1996). Development of grating acuity and contrast sensitivity in the central and peripheral visual field of the human infant. *Vision Res*, *36*(13), 1945-1953.
- Appleton, R. E., Peters, A. C., Mumford, J. P., & Shaw, D. E. (1999). Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia*, *40*(11), 1627-1633.
- Arndt, C. F., Derambure, P., Defoort-Dhellemmes, S., & Hache, J. C. (1999). Outer retinal dysfunction in patients treated with vigabatrin. *Neurology*, *52*(6), 1201-1205.
- Ascaso, F. J., Lopez, M. J., Mauri, J. A., & Cristobal, J. A. (2003). Visual field defects in pediatric patients on vigabatrin monotherapy. *Doc Ophthalmol*, *107*(2), 127-130.
- Askalan, R., Mackay, M., Brian, J., Otsubo, H., McDermott, C., Bryson, S., . . . Weiss, S. (2003). Prospective preliminary analysis of the development of autism and epilepsy in children with infantile spasms. *J Child Neurol*, *18*(3), 165-170.
- Barnett, N. L., Pow, D. V., & Robinson, S. R. (2000). Inhibition of Muller cell glutamine synthetase rapidly impairs the retinal response to light. *Glia*, *30*(1), 64-73.
- Belanger, S., Coulombe, G., & Carmant, L. (1998). Role of vigabatrin and lamotrigine in treatment of childhood epileptic syndromes. *Epilepsia*, *39*(8), 878-883.
- Ben-Menachem, E. (1995). Vigabatrin. *Epilepsia*, *36 Suppl 2*, S95-104.
- Bengtsson, B. (2002). Evaluation of VEP perimetry in normal subjects and glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand*, *80*(6), 620-626.
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., . . . Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, *51*(4), 676-685. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
- Berg, A. T., Shinnar, S., Levy, S. R., & Testa, F. M. (1999). Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia*, *40*(4), 445-452.
- Besch, D., Kurtenbach, A., Apfelstedt-Sylla, E., Sadowski, B., Dennig, D., Asenbauer, C., . . . Schiefer, U. (2002). Visual field constriction and electrophysiological changes associated with vigabatrin. *Doc Ophthalmol*, *104*(2), 151-170.
- Besch, D., Schiefer, U., Eter, N., Burth, R., Elger, C. E., Spitznas, M., & Dietz, K. (2011). Modelling the topography of absolute defects in patients exposed to the anti-epileptic drug vigabatrin and in normal subjects using automated static suprathreshold perimetry of the entire 80 degrees visual field. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, *249*(9), 1333-1343. doi: 10.1007/s00417-011-1625-9
- Birca, A., Carmant, L., Lortie, A., & Lassonde, M. (2006). Interaction between the flash evoked SSVEPs and the spontaneous EEG activity in children and adults. *Clin Neurophysiol*, *117*(2), 279-288. doi: 10.1016/j.clinph.2005.10.001
- Birca, A., Carmant, L., Lortie, A., Vannasing, P., & Lassonde, M. (2008). Gamma frequency SSVEP components differentiate children with febrile seizures from normal controls. *Epilepsia*, *49*(11), 1946-1949. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01878.x

- Blume, W. T., Luders, H. O., Mizrahi, E., Tassinari, C., van Emde Boas, W., & Engel, J., Jr. (2001). Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, *42*(9), 1212-1218.
- Brodie, M. J. (2005). Medical therapy of epilepsy: when to initiate treatment and when to combine? *J Neurol*, *252*(2), 125-130. doi: 10.1007/s00415-005-0735-x
- Buncic, J. R., Westall, C. A., Panton, C. M., Munn, J. R., MacKeen, L. D., & Logan, W. J. (2004). Characteristic retinal atrophy with secondary "inverse" optic atrophy identifies vigabatrin toxicity in children. *Ophthalmology*, *111*(10), 1935-1942. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.03.036
- Chiron, C., Dulac, O., Beaumont, D., Palacios, L., Pajot, N., & Mumford, J. (1991). Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *J Child Neurol, Suppl 2*, S52-59.
- Chiron, C., Dumas, C., Jambaque, I., Mumford, J., & Dulac, O. (1997). Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res*, *26*(2), 389-395.
- Comaish, I. F., Gorman, C., Brimlow, G. M., Barber, C., Orr, G. M., & Galloway, N. R. (2002). The effects of vigabatrin on electrophysiology and visual fields in epileptics: a controlled study with a discussion of possible mechanisms. *Doc Ophthalmol*, *104*(2), 195-212.
- Coppola, G., Terraciano, A. M., & Pascotto, A. (1997). Vigabatrin as add-on therapy in children and adolescents with refractory epilepsy: an open trial. *Brain Dev*, *19*(7), 459-463.
- Cossette, P., Riviello, J. J., & Carmant, L. (1999). ACTH versus vigabatrin therapy in infantile spasms: a retrospective study. *Neurology*, *52*(8), 1691-1694.
- Cowan, L. D. (2002). The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, *8*(3), 171-181. doi: 10.1002/mrdd.10035
- Cubells, J. F., Blanchard, J. S., & Makman, M. H. (1987). The effects of in vivo inactivation of GABA-transaminase and glutamic acid decarboxylase on levels of GABA in the rat retina. *Brain Res*, *419*(1-2), 208-215.
- Curatolo, P., Verdecchia, M., & Bombardieri, R. (2001). Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain Dev*, *23*(7), 649-653.
- Czapinski, P., Blaszczyk, B., & Czuczwar, S. J. (2005). Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem*, *5*(1), 3-14.
- Daneshvar, H., Racette, L., Coupland, S. G., Kertes, P. J., Guberman, A., & Zackon, D. (1999). Symptomatic and asymptomatic visual loss in patients taking vigabatrin. *Ophthalmology*, *106*(9), 1792-1798. doi: 10.1016/s0161-6420(99)90345-7
- de Vries, P. J., Hunt, A., & Bolton, P. F. (2007). The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC): a postal survey of UK families. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, *16*(1), 16-24. doi: 10.1007/s00787-006-0570-3
- Deckers, C. L., Czuczwar, S. J., Hekster, Y. A., Keyser, A., Kubova, H., Meinardi, H., . . . Van Rijn, C. M. (2000). Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia*, *41*(11), 1364-1374.
- Desguerre, I., Nabbout, R., & Dulac, O. (2008). The management of infantile spasms. *Arch Dis Child*, *93*(6), 462-463. doi: 10.1136/adc.2006.108803
- Dodrill, C. B., Arnett, J. L., Sommerville, K. W., & Sussman, N. M. (1993). Evaluation of the effects of vigabatrin on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Neurology*, *43*(12), 2501-2507.
- Dowling, J. E., & Boycott, B. B. (1966). Organization of the primate retina: electron microscopy. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, *166*(1002), 80-111.
- Durbin, S., Mirabella, G., Buncic, J. R., & Westall, C. A. (2009). Reduced grating acuity associated with retinal toxicity in children with infantile spasms on vigabatrin therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *50*(8), 4011-4016. doi: 10.1167/iovs.08-3237

- Eke, T., Talbot, J. F., & Lawden, M. C. (1997). Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ*, *314*(7075), 180-181.
- Elterman, R. D., Shields, W. D., Bittman, R. M., Torri, S. A., Sagar, S. M., & Collins, S. D. (2010). Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *J Child Neurol*, *25*(11), 1340-1347. doi: 10.1177/0883073810365103
- Engel, J., Jr. (2006a). ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*, *70 Suppl 1*, S5-10. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2005.11.014
- Engel, J., Jr. (2006b). Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*, *47*(9), 1558-1568. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00215.x
- Engel, J., Jr., & International League Against, E. (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, *42*(6), 796-803.
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., . . . Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, *55*(4), 475-482. doi: 10.1111/epi.12550
- Fisher, R. S., Harding, G., Erba, G., Barkley, G. L., Wilkins, A., & Epilepsy Foundation of America Working, G. (2005). Photic- and pattern-induced seizures: a review for the Epilepsy Foundation of America Working Group. *Epilepsia*, *46*(9), 1426-1441. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.31405.x
- Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J., Jr. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, *46*(4), 470-472. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
- Fledelius, H. C. (2003). Vigabatrin-associated visual field constriction in a longitudinal series. Reversibility suggested after drug withdrawal. *Acta Ophthalmol Scand*, *81*(1), 41-46.
- Freeman, J., Veggiotti, P., Lanzi, G., Tagliabue, A., Perucca, E., & Institute of Neurology, I. C. M. F. (2006). The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res*, *68*(2), 145-180.
- French, J. A., Kanner, A. M., Bautista, J., Abou-Khalil, B., Browne, T., Harden, C. L., . . . American Epilepsy, S. (2004). Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, *62*(8), 1261-1273.
- Gaily, E., Appelqvist, K., Kantola-Sorsa, E., Liukkonen, E., Kyyronen, P., Sarpola, M., . . . Granstrom, M. L. (1999). Cognitive deficits after cryptogenic infantile spasms with benign seizure evolution. *Dev Med Child Neurol*, *41*(10), 660-664.
- Gaily, E., Jonsson, H., & Lappi, M. (2009). Visual fields at school-age in children treated with vigabatrin in infancy. *Epilepsia*, *50*(2), 206-216. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01961.x
- Geller, A. M., Hudnell, H. K., Vaughn, B. V., Messenheimer, J. A., & Boyes, W. K. (2005). Epilepsy and medication effects on the pattern visual evoked potential. *Doc Ophthalmol*, *110*(1), 121-131. doi: 10.1007/s10633-005-7350-0
- Gerth, C., Wright, T., Heon, E., & Westall, C. A. (2007). Assessment of central retinal function in patients with advanced retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *48*(3), 1312-1318. doi: 10.1167/iovs.06-0630
- Giordano, L., Valseriati, D., Vignoli, A., Morescalchi, F., & Gandolfo, E. (2000). Another case of reversibility of visual-field defect induced by vigabatrin monotherapy: is young age a favorable factor? *Neurol Sci*, *21*(3), 185-186.

- Graham, D. (1989). Neuropathology of vigabatrin. *Br J Clin Pharmacol*, 27 Suppl 1, 43S-45S.
- Graniewski-Wijnands, H. S., & van der Torren, K. (2002). Electro-ophthalmological recovery after withdrawal from vigabatrin. *Doc Ophthalmol*, 104(2), 189-194.
- Greenstein, V. C., Eggers, H. M., & Hood, D. C. (2008). Multifocal visual evoked potential and automated perimetry abnormalities in strabismic amblyopes. *J AAPOS*, 12(1), 11-17. doi: 10.1016/j.jaapos.2007.04.017
- Gross-Tsur, V., Banin, E., Shahar, E., Shalev, R. S., & Lahat, E. (2000). Visual impairment in children with epilepsy treated with vigabatrin. *Ann Neurol*, 48(1), 60-64.
- Guberman, A. (1996). Vigabatrin. *Can J Neurol Sci*, 23(4 Suppl 2), S13-17.
- Guberman, A., & Bruni, J. (2000). Long-term open multicentre, add-on trial of vigabatrin in adult resistant partial epilepsy. The Canadian Vigabatrin Study Group. *Seizure*, 9(2), 112-118.
- Guzzetta, F. (2006). Cognitive and behavioral outcome in West syndrome. *Epilepsia*, 47 Suppl 2, 49-52. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00689.x
- Guzzetta, F., Cioni, G., Mercuri, E., Fazzi, E., Biagioni, E., Veggiotti, P., . . . Tinelli, F. (2008). Neurodevelopmental evolution of West syndrome: a 2-year prospective study. *Eur J Paediatr Neurol*, 12(5), 387-397. doi: 10.1016/j.ejpn.2007.10.008
- Guzzetta, F., Frisone, M. F., Ricci, D., Rando, T., & Guzzetta, A. (2002). Development of visual attention in West syndrome. *Epilepsia*, 43(7), 757-763.
- Hammoudi, D. S., Lee, S. S., Madison, A., Mirabella, G., Buncic, J. R., Logan, W. J., . . . Westall, C. A. (2005). Reduced visual function associated with infantile spasms in children on vigabatrin therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46(2), 514-520. doi: 10.1167/iovs.04-0559
- Hancock, E., & Osborne, J. P. (1999). Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol*, 14(2), 71-74.
- Harding, G. F., Robertson, K. A., Edson, A. S., Barnes, P., & Wild, J. (1998). Visual electrophysiological effect of a GABA transaminase blocker. *Doc Ophthalmol*, 97(2), 179-188.
- Harding, G. F., Robertson, K. A., & Holliday, I. (2000). Field specific visual evoked potentials for assessment of peripheral field defect in a paediatric population. *Suppl Clin Neurophysiol*, 53, 323-330.
- Harding, G. F., Spencer, E. L., Wild, J. M., Conway, M., & Bohn, R. L. (2002). Field-specific visual-evoked potentials: identifying field defects in vigabatrin-treated children. *Neurology*, 58(8), 1261-1265.
- Harding, G. F., Wild, J. M., Robertson, K. A., Lawden, M. C., Betts, T. A., Barber, C., & Barnes, P. M. (2000). Electro-oculography, electroretinography, visual evoked potentials, and multifocal electroretinography in patients with vigabatrin-attributed visual field constriction. *Epilepsia*, 41(11), 1420-1431.
- Harding, G. F., Wild, J. M., Robertson, K. A., Rietbrock, S., & Martinez, C. (2000). Separating the retinal electrophysiologic effects of vigabatrin: treatment versus field loss. *Neurology*, 55(3), 347-352.
- Hardus, P., Verduin, W. M., Postma, G., Stilma, J. S., Berendschot, T. T., & van Veelen, C. W. (2000a). Concentric contraction of the visual field in patients with temporal lobe epilepsy and its association with the use of vigabatrin medication. *Epilepsia*, 41(5), 581-587.
- Hardus, P., Verduin, W. M., Postma, G., Stilma, J. S., Berendschot, T. T., & van Veelen, C. W. (2000b). Long term changes in the visual fields of patients with temporal lobe epilepsy using vigabatrin. *Br J Ophthalmol*, 84(7), 788-790.
- Heine, M., & Meigen, T. (2004). The dependency of simultaneously recorded retinal and cortical potentials on temporal frequency. *Doc Ophthalmol*, 108(1), 1-8.

- Hemming, K., Maguire, M. J., Hutton, J. L., & Marson, A. G. (2013). Vigabatrin for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, *1*, CD007302. doi: 10.1002/14651858.CD007302.pub2
- Hilton, E. J., Hosking, S. L., & Betts, T. (2004). The effect of antiepileptic drugs on visual performance. *Seizure*, *13*(2), 113-128.
- Hood, D. C., Bach, M., Brigell, M., Keating, D., Kondo, M., Lyons, J. S., & Palmowski-Wolfe, A. M. (2008). ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition). *Doc Ophthalmol*, *116*(1), 1-11. doi: 10.1007/s10633-007-9089-2
- Hood, D. C., & Greenstein, V. C. (2003). Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Prog Retin Eye Res*, *22*(2), 201-251.
- Hood, D. C., Odel, J. G., & Winn, B. J. (2003). The multifocal visual evoked potential. *J Neuroophthalmol*, *23*(4), 279-289.
- Hwang, H., & Kim, K. J. (2008). New antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev*, *30*(9), 549-555. doi: 10.1016/j.braindev.2008.01.007
- Iannetti, P., Spalice, A., Perla, F. M., Conicella, E., Raucci, U., & Bizzarri, B. (2000). Visual field constriction in children with epilepsy on vigabatrin treatment. *Pediatrics*, *106*(4), 838-842.
- Jambaque, I., Chiron, C., Dulac, O., Raynaud, C., & Syrota, P. (1993). Visual inattention in West syndrome: a neuropsychological and neurofunctional imaging study. *Epilepsia*, *34*(4), 692-700.
- Jasper, H. H. (1958). Report of the Committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, *10*, 370-371.
- Jung, M., & Palfreyman, M. (1995). Vigabatrin: Mechanisms of Action *Antiepileptic Drugs* (Fourth ed., pp. 903-913). New-York: Raven Press.
- Kalviainen, R., & Nousiainen, I. (2001). Visual field defects with vigabatrin: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs*, *15*(3), 217-230.
- Kalviainen, R., Nousiainen, I., Mantyjarvi, M., Nikoskelainen, E., Partanen, J., Partanen, K., & Riekkinen, P., Sr. (1999). Vigabatrin, a gabaergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. *Neurology*, *53*(5), 922-926.
- Kellner, U., Kraus, H., & Foerster, M. H. (2000). Multifocal ERG in chloroquine retinopathy: regional variance of retinal dysfunction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, *238*(1), 94-97.
- Kinirons, P., Cavalleri, G. L., O'Rourke, D., Doherty, C. P., Reid, I., Logan, P., . . . Delanty, N. (2006). Vigabatrin retinopathy in an Irish cohort: lack of correlation with dose. *Epilepsia*, *47*(2), 311-317. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00422.x
- Kjellstrom, U., Andreasson, S., & Ponjavic, V. (2013). Attenuation of the retinal nerve fibre layer and reduced retinal function assessed by optical coherence tomography and full-field electroretinography in patients exposed to vigabatrin medication. *Acta Ophthalmol.* doi: 10.1111/aos.12030
- Koul, R., Chacko, A., Ganesh, A., Bulusu, S., & Al Riyami, K. (2001). Vigabatrin associated retinal dysfunction in children with epilepsy. *Arch Dis Child*, *85*(6), 469-473.
- Krakow, K., Polizzi, G., Riordan-Eva, P., Holder, G., MacLeod, W. N., & Fish, D. R. (2000). Recovery of visual field constriction following discontinuation of vigabatrin. *Seizure*, *9*(4), 287-290. doi: 10.1053/seiz.2000.0397
- Krauss, G. L., Johnson, M. A., & Miller, N. R. (1998). Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction: electroretinogram and ophthalmologic findings. *Neurology*, *50*(3), 614-618.
- Krauss, G. L., Johnson, M. A., Sheth, S., & Miller, N. R. (2003). A controlled study comparing visual function in patients treated with vigabatrin and tiagabine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *74*(3), 339-343.

- Lawden, M. C., Eke, T., Degg, C., Harding, G. F., & Wild, J. M. (1999). Visual field defects associated with vigabatrin therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *67*(6), 716-722.
- Lazarev, V. V., Simpson, D. M., Schubsky, B. M., & Deazevedo, L. C. (2001). Photic driving in the electroencephalogram of children and adolescents: harmonic structure and relation to the resting state. *Braz J Med Biol Res*, *34*(12), 1573-1584.
- Le Van Quyen, M., Khalilov, I., & Ben-Ari, Y. (2006). The dark side of high-frequency oscillations in the developing brain. *Trends Neurosci*, *29*(7), 419-427. doi: 10.1016/j.tins.2006.06.001
- Lhatoo, S. D., & Sander, J. W. (1999). Infantile spasms and vigabatrin. Visual field defects may be permanent. *BMJ*, *318*(7175), 57.
- Li, H. F., Zou, Y., & Ding, G. (2013). Therapeutic Success of the Ketogenic Diet as a Treatment Option for Epilepsy: a Meta-analysis. *Iran J Pediatr*, *23*(6), 613-620.
- Lloyd, K. G., Bossi, L., Morselli, P. L., Munari, C., Rougier, M., & Loiseau, H. (1986). Alterations of GABA-mediated synaptic transmission in human epilepsy. *Adv Neurol*, *44*, 1033-1044.
- Lortie, A., Chiron, C., Dumas, C., Mumford, J. P., & Dulac, O. (1997). Optimizing the indication of vigabatrin in children with refractory epilepsy. *J Child Neurol*, *12*(4), 253-259.
- Lux, A. L., Edwards, S. W., Hancock, E., Johnson, A. L., Kennedy, C. R., Newton, R. W., . . . Osborne, J. P. (2004). The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, *364*(9447), 1773-1778. doi: 10.1016/s0140-6736(04)17400-x
- Lux, A. L., Edwards, S. W., Hancock, E., Johnson, A. L., Kennedy, C. R., Newton, R. W., . . . United Kingdom Infantile Spasms, S. (2005). The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol*, *4*(11), 712-717. doi: 10.1016/s1474-4422(05)70199-x
- MacAllister, W. S., & Schaffer, S. G. (2007). Neuropsychological deficits in childhood epilepsy syndromes. *Neuropsychol Rev*, *17*(4), 427-444. doi: 10.1007/s11065-007-9048-4
- Maguire, M. J., Hemming, K., Wild, J. M., Hutton, J. L., & Marson, A. G. (2010). Prevalence of visual field loss following exposure to vigabatrin therapy: a systematic review. *Epilepsia*, *51*(12), 2423-2431. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02772.x
- Malmgren, K., Ben-Menachem, E., & Frisen, L. (2001). Vigabatrin visual toxicity: evolution and dose dependence. *Epilepsia*, *42*(5), 609-615.
- Manucheri, K., Goodman, S., Siviter, L., & Nightingale, S. (2000). A controlled study of vigabatrin and visual abnormalities. *Br J Ophthalmol*, *84*, 499-505.
- Marmor, M. F., Fulton, A. B., Holder, G. E., Miyake, Y., Brigell, M., Bach, M., & International Society for Clinical Electrophysiology of, V. (2009). ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update). *Doc Ophthalmol*, *118*(1), 69-77. doi: 10.1007/s10633-008-9155-4
- Marshall, P. J., Bar-Haim, Y., & Fox, N. A. (2002). Development of the EEG from 5 months to 4 years of age. *Clin Neurophysiol*, *113*(8), 1199-1208.
- Marson, A. G., Kadir, Z. A., Hutton, J. L., & Chadwick, D. W. (1997). The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia*, *38*(8), 859-880.
- Matsui, Y., Saito, I., Okinami, S., & Oono, S. (1994). Influence of simultaneous pattern-reversal electroretinogram recording on visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol*, *86*(3), 285-294.
- Menz, M., Sutter, E., & Menz, M. (2004). The effect of fixation instability on the multifocal VEP. *Doc Ophthalmol*, *109*(2), 147-156.
- Michelucci, R., & Tassinari, C. A. (1989). Response to vigabatrin in relation to seizure type. *Br J Clin Pharmacol*, *27 Suppl 1*, 119S-124S.

- Miller, R. F., & Dowling, J. E. (1970). Intracellular responses of the Muller (glial) cells of mudpuppy retina: their relation to b-wave of the electroretinogram. *J Neurophysiol*, *33*(3), 323-341.
- Mirabella, G., Morong, S., Buncic, J. R., Snead, O. C., Logan, W. J., Weiss, S. K., . . . Westall, C. A. (2007). Contrast sensitivity is reduced in children with infantile spasms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *48*(8), 3610-3615. doi: 10.1167/iavs.06-0755
- Mitchell, W. G., & Shah, N. S. (2002). Vigabatrin for infantile spasms. *Pediatr Neurol*, *27*(3), 161-164.
- Morong, S., Westall, C. A., Nobile, R., Buncic, J. R., Logan, W. J., Pantan, C. M., & Abdolell, M. (2003). Longitudinal changes in photopic OPs occurring with vigabatrin treatment. *Doc Ophthalmol*, *107*(3), 289-297.
- Moskowitz, A., Hansen, R. M., Eklund, S. E., & Fulton, A. B. (2012). Electroretinographic (ERG) responses in pediatric patients using vigabatrin. *Doc Ophthalmol*, *124*(3), 197-209. doi: 10.1007/s10633-012-9320-7
- Neal, M. J., Cunningham, J. R., Shah, M. A., & Yazulla, S. (1989). Immunocytochemical evidence that vigabatrin in rats causes GABA accumulation in glial cells of the retina. *Neurosci Lett*, *98*(1), 29-32.
- Norcia, A. M., & Tyler, C. W. (1985a). Infant VEP acuity measurements: analysis of individual differences and measurement error. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *61*(5), 359-369.
- Norcia, A. M., & Tyler, C. W. (1985b). Spatial frequency sweep VEP: visual acuity during the first year of life. *Vision Res*, *25*(10), 1399-1408.
- Norcia, A. M., Tyler, C. W., & Hamer, R. D. (1990). Development of contrast sensitivity in the human infant. *Vision Res*, *30*(10), 1475-1486.
- Norcia, A. M., Tyler, C. W., Hamer, R. D., & Wesemann, W. (1989). Measurement of spatial contrast sensitivity with the swept contrast VEP. *Vision Res*, *29*(5), 627-637.
- Odom, J. V., Bach, M., Brigell, M., Holder, G. E., McCulloch, D. L., Tormene, A. P., & Vaegan. (2010). ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Doc Ophthalmol*, *120*(1), 111-119. doi: 10.1007/s10633-009-9195-4
- Overby, P. J., & Kossoff, E. H. (2006). Treatment of infantile spasms. *Curr Treat Options Neurol*, *8*(6), 457-464.
- Parry, N. R., Murray, I. J., & Hadjizenonos, C. (1999). Spatio-temporal tuning of VEPs: effect of mode of stimulation. *Vision Res*, *39*(21), 3491-3497.
- Paul, S. R., Krauss, G. L., Miller, N. R., Medura, M. T., Miller, T. A., & Johnson, M. A. (2001). Visual function is stable in patients who continue long-term vigabatrin therapy: implications for clinical decision making. *Epilepsia*, *42*(4), 525-530.
- Penrose, P. J., Tzekov, R. T., Sutter, E. E., Fu, A. D., Allen, A. W., Jr., Fung, W. E., & Oxford, K. W. (2003). Multifocal electroretinography evaluation for early detection of retinal dysfunction in patients taking hydroxychloroquine. *Retina*, *23*(4), 503-512.
- Perucca, E. (2005). An introduction to antiepileptic drugs. *Epilepsia*, *46 Suppl 4*, 31-37.
- Rando, T., Bancale, A., Baranello, G., Bini, M., De Belvis, A. G., Epifanio, R., . . . Guzzetta, F. (2004). Visual function in infants with West syndrome: correlation with EEG patterns. *Epilepsia*, *45*(7), 781-786. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.41403.x
- Rando, T., Baranello, G., Ricci, D., Guzzetta, A., Tinelli, F., Biagioni, E., . . . Guzzetta, F. (2005). Cognitive competence at the onset of West syndrome: correlation with EEG patterns and visual function. *Dev Med Child Neurol*, *47*(11), 760-765. doi: 10.1017/s0012162205001593
- Rau, R., Raschka, C., & Koch, H. J. (2002). Uniform decrease of alpha-global field power induced by intermittent photic stimulation of healthy subjects. *Braz J Med Biol Res*, *35*(5), 605-611.
- Regan, D. (1966). Some characteristics of average steady-state and transient responses evoked by modulated light. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *20*(3), 238-248.

- Regan, D. (1977). Steady-state evoked potentials. *J Opt Soc Am*, 67(11), 1475-1489.
- Regan, D. (1982). Comparison of transient and steady-state methods. *Ann N Y Acad Sci*, 388, 45-71.
- Rigaudière, F., & Gargasson, J. L. (2007). *Explorations électrophysiologiques sensorielles : électrorétinogramme, électro-oculogramme, potentiels évoqués visuels*. Paris: EMC (Elsevier Masson SAS).
- Riikonen, R. (2001). Long-term outcome of patients with West syndrome. *Brain Dev*, 23(7), 683-687.
- Riikonen, R., & Amnell, G. (1981). Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms. *Dev Med Child Neurol*, 23(6), 747-760.
- Saint-Amour, D., Roy, M. S., Bastien, C., Ayotte, P., Dewailly, E., Despres, C., . . . Muckle, G. (2006). Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet. *Neurotoxicology*, 27(4), 567-578. doi: 10.1016/j.neuro.2006.02.008
- Schechter, P. J. (1989). Clinical pharmacology of vigabatrin. *Br J Clin Pharmacol*, 27 Suppl 1, 19S-22S.
- Sergott, R. C. (2010). Recommendations for visual evaluations of patients treated with vigabatrin. *Curr Opin Ophthalmol*, 21(6), 442-446. doi: 10.1097/ICU.0b013e32833f0085
- Sergott, R. C., & Westall, C. A. (2011). Primer on visual field testing, electroretinography, and other visual assessments for patients treated with vigabatrin. *Acta Neurol Scand Suppl*(192), 48-56. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01600.x
- Sheppard, E., Birca, A., Carmant, L., Lortie, A., Vannassing, P., Lassonde, M., & Lippe, S. (2013). Children with a history of atypical febrile seizures show abnormal steady state visual evoked potential brain responses. *Epilepsy Behav*, 27(1), 90-94. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.12.023
- Shields, W. D. (2006). Infantile spasms: little seizures, BIG consequences. *Epilepsy Curr*, 6(3), 63-69. doi: 10.1111/j.1535-7511.2006.00100.x
- Sills, G. J., Butler, E., Forrest, G., Ratnaraj, N., Patsalos, P. N., & Brodie, M. J. (2003). Vigabatrin, but not gabapentin or topiramate, produces concentration-related effects on enzymes and intermediates of the GABA shunt in rat brain and retina. *Epilepsia*, 44(7), 886-892.
- Sills, G. J., Patsalos, P. N., Butler, E., Forrest, G., Ratnaraj, N., & Brodie, M. J. (2001). Visual field constriction: accumulation of vigabatrin but not tiagabine in the retina. *Neurology*, 57(2), 196-200.
- Snead, O. C., 3rd, Benton, J. W., Jr., Hosey, L. C., Swann, J. W., Spink, D., Martin, D., & Rej, R. (1989). Treatment of infantile spasms with high-dose ACTH: efficacy and plasma levels of ACTH and cortisol. *Neurology*, 39(8), 1027-1031.
- Sorel, L., & Dusaucy-Bauloye, A. M. (1958). A propos de 21 cas d'hypsarhythmia of Gibbs. Son traitement spectaculaire par l'ACTH (About 21 cases of hypsarhythmia of Gibbs. His spectacular treatment with ACTH). *Acta Neurol. Psychiat. Belg*, 58, 130-141.
- Spaeth EB, F. F. (1955). Estimation of loss of visual efficiency. *AMA Arch Ophthalmol*, 54, 462-468.
- Spencer, E. L., & Harding, G. F. (2003). Examining visual field defects in the paediatric population exposed to vigabatrin. *Doc Ophthalmol*, 107(3), 281-287.
- Spurling Jeste, S., Wu, J. Y., Senturk, D., Varcin, K., Ko, J., McCarthy, B., . . . Nelson, C. A., 3rd. (2014). Early developmental trajectories associated with ASD in infants with tuberous sclerosis complex. *Neurology*, 83(2), 160-168. doi: 10.1212/wnl.0000000000000568
- Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. (1993). *JAMA*, 270(7), 854-859.
- Treiman, D. M. (2001). GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia*, 42 Suppl 3, 8-12.
- Tyler, C. W., Apkarian, P., Levi, D. M., & Nakayama, K. (1979). Rapid assessment of visual function: an electronic sweep technique for the pattern visual evoked potential. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 18(7), 703-713.

- Tyler, C. W., Apkarian, P., & Nakayama, K. (1978). Multiple spatial-frequency tuning of electrical responses from human visual cortex. *Exp Brain Res*, 33(3-4), 535-550.
- van der Torren, K., Graniewski-Wijnands, H. S., & Polak, B. C. (2002). Visual field and electrophysiological abnormalities due to vigabatrin. *Doc Ophthalmol*, 104(2), 181-188.
- van Rijckevorsel, K. (2006). Cognitive problems related to epilepsy syndromes, especially malignant epilepsies. *Seizure*, 15(4), 227-234. doi: 10.1016/j.seizure.2006.02.019
- Vanhatalo, S., Paakkonen, L., & Nousiainen, I. (1999). Visual field constriction in children treated with vigabatrin. *Neurology*, 52(8), 1713-1714.
- Verrotti, A., Trotta, D., Cutarella, R., Pascarella, R., Morgese, G., & Chiarelli, F. (2000). Effects of antiepileptic drugs on evoked potentials in epileptic children. *Pediatr Neurol*, 23(5), 397-402.
- Vigevano, F., & Cilio, M. R. (1997). Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia*, 38(12), 1270-1274.
- Walsh, T. (2010). *Visual Fields* (Third ed.). New York: Oxford University Press.
- Watanabe, K., Shinoda, K., Kimura, I., Mashima, Y., Oguchi, Y., & Ohde, H. (2007). Discordance between subjective perimetric visual fields and objective multifocal visual evoked potential-determined visual fields in patients with hemianopsia. *Am J Ophthalmol*, 143(2), 295-304. doi: 10.1016/j.ajo.2006.10.042
- Westall, C. A., Logan, W. J., Smith, K., Buncic, J. R., Panton, C. M., & Abdoell, M. (2002). The Hospital for Sick Children, Toronto, Longitudinal ERG study of children on vigabatrin. *Doc Ophthalmol*, 104(2), 133-149.
- Westall, C. A., Nobile, R., Morong, S., Buncic, J. R., Logan, W. J., & Panton, C. M. (2003). Changes in the electroretinogram resulting from discontinuation of vigabatrin in children. *Doc Ophthalmol*, 107(3), 299-309.
- Wheless, J. W., Carmant, L., Bebin, M., Conry, J. A., Chiron, C., Elterman, R. D., . . . Collins, S. D. (2009). Magnetic resonance imaging abnormalities associated with vigabatrin in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 50(2), 195-205. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01896.x
- Wheless, J. W., Clarke, D. F., Arzimanoglou, A., & Carpenter, D. (2007). Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*, 9(4), 353-412. doi: 10.1684/epd.2007.0144
- Wheless, J. W., Ramsay, R. E., & Collins, S. D. (2007). Vigabatrin. *Neurotherapeutics*, 4(1), 163-172. doi: 10.1016/j.nurt.2006.11.008
- Wild, J. M., Chiron, C., Ahn, H., Baulac, M., Burszty, J., Gandolfo, E., . . . Perucca, E. (2009). Visual field loss in patients with refractory partial epilepsy treated with vigabatrin: final results from an open-label, observational, multicentre study. *CNS Drugs*, 23(11), 965-982. doi: 10.2165/11317650-000000000-00000
- Wild, J. M., Martinez, C., Reinshagen, G., & Harding, G. F. (1999). Characteristics of a unique visual field defect attributed to vigabatrin. *Epilepsia*, 40(12), 1784-1794.
- Willmore, L. J., Abelson, M. B., Ben-Menachem, E., Pellock, J. M., & Shields, W. D. (2009). Vigabatrin: 2008 update. *Epilepsia*, 50(2), 163-173.
- Wirrell, E., Farrell, K., & Whiting, S. (2005). The epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Can J Neurol Sci*, 32(4), 409-418.
- Wong, V. (2006). Study of the relationship between tuberous sclerosis complex and autistic disorder. *J Child Neurol*, 21(3), 199-204.
- Zamponi, N., Rychlicki, F., Cardinali, C., Luchetti, A., Trignani, R., & Ducati, A. (2002). Intermittent vagal nerve stimulation in paediatric patients: 1-year follow-up. *Childs Nerv Syst*, 18(1-2), 61-66. doi: 10.1007/s00381-001-0548-x