

Université de Montréal

Conséquences d'un épisode d'état de mal épileptique
sur le développement psychomoteur et l'émergence des fonctions exécutives
chez le jeune enfant

par
Hélène Roy

Département de psychologie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de *philosophiæ doctor* (Ph.D.)
en psychologie (recherche et intervention)
option neuropsychologie clinique

Avril 2006

© Hélène Roy, 2006



BF
22
U54
2006
V.011



AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :
Conséquences d'un épisode d'état de mal épileptique
sur le développement psychomoteur et l'émergence des fonctions exécutives
chez le jeune enfant

présentée par :
Hélène Roy

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Annie Bernier

président-rapporteur

Maryse Lassonde

directrice de recherche

Francine Lussier

codirectrice de recherche

Lionel Carmant

membre du jury

Pierre Nolin

examineur externe

Annie Bernier

représentant du doyen de la FES

Sommaire

Un état de mal épileptique (*Status epilepticus* [SE]) est un événement convulsif pouvant conduire à des séquelles neurologiques importantes ou à la mortalité s'il n'est pas traité promptement. Cette condition a une prévalence infantile élevée et malgré l'amélioration du pronostic depuis les 20 dernières années, notre compréhension des conséquences d'un SE sur le développement du cerveau demeure restreinte. Les études animales récentes rapportent avec plus de constance l'impact néfaste des convulsions prolongées d'un SE sur le cerveau immature. Chez l'enfant, peu d'études se sont intéressées au développement cognitif consécutif à un SE. De plus, les résultats recensés sont équivoques et ne permettent pas de conclure avec certitude qu'un épisode de SE soit préjudiciable pour le développement cérébral et cognitif. Deux études ont donc été menées pour évaluer les conséquences d'un épisode de SE sur la maturation cognitive du jeune enfant en étudiant plus spécifiquement le développement psychomoteur et l'émergence de la maîtrise de soi ou l'inhibition, une des premières fonctions exécutives à se développer.

La première étude a évalué le développement psychomoteur d'enfants ayant subi un épisode de SE (n=20). Ce groupe a été comparé à un groupe témoin (n=34) et à un groupe d'enfants ayant convulsé brièvement lors de convulsions fébriles (CF) (n=9). L'évaluation a eu lieu 3 mois après la crise convulsive de SE ou de CF et à un âge comparable pour les témoins. Le groupe SE a obtenu des scores significativement plus faibles au quotient de développement global et à 4 échelles sur 5 lorsqu'il était comparé aux témoins. De plus, un profil d'atteintes psychomotrices sélectives, selon

l'âge des enfants lors du SE, a été observé. Le groupe CF ne s'est pas démarqué ni du groupe SE ni des témoins. Ces résultats indiquent qu'un seul épisode de SE crée un retard au niveau du développement psychomoteur chez le jeune enfant.

La maîtrise de soi a été évaluée auprès des mêmes groupes (SE : n=12; CF : n=7; témoins : n=12) 9 mois après les crises convulsives. Les résultats indiquent que le groupe SE a réussi moins bien que les témoins à 2 paradigmes sur 3 tandis que le groupe CF a mieux réussi que le groupe SE à une seule tâche. Un épisode de SE a donc un impact négatif sur le développement de la maîtrise de soi qui se caractérise par une incapacité à inhiber une réponse prépondérante.

En somme, les travaux de cette thèse confirment le rôle préjudiciable d'un épisode de SE sur certains aspects du développement cognitif. Ils ont mis en évidence un retard de développement psychomoteur et des problèmes d'inhibition qui s'observent au cours des 9 premiers mois après le SE. Un épisode de SE n'est donc pas un événement bénin et il risque d'affecter le développement des autres fonctions cognitives. Des suivis à plus long terme sont par conséquent souhaitables pour vérifier si de nouvelles atteintes cognitives vont émerger durant le développement et pour planifier des services adaptés aux besoins de ces enfants.

Mots clés : Status epilepticus, convulsions prolongées, développement cognitif, maîtrise de soi, inhibition, autocontrôle.

Summary

Status Epilepticus (SE) is a serious neurological condition that may lead to brain damage or death if not treated promptly. Although morbidity and mortality rates have improved over the last 20 years, little is known about its impact on the developing brain. Data from recent animal studies show with growing consistency that prolonged SE seizures are detrimental to the immature brain. In children, few studies have been conducted to assess the impact of SE on cognitive development. Moreover, most of these studies are inconsistent as they do not provide clear data showing that SE is harmful, or not, for cerebral and cognitive development. In light of these observations, two studies were conducted to study the consequences of SE on cognitive maturation by specifically studying psychomotor development and the ability to exert self-control or inhibition, one of the first executive functions to emerge in infancy.

In the first study, the psychomotor development of infants who experienced one episode of SE (n=20) was measured. This group was compared to a group of neurologically-intact infants (n=34) and a group of infants who experienced brief convulsions during an episode of febrile seizures (FS) (n=9). The evaluation was conducted 3 months post-seizure for the SE and FS groups and at a similar age for the neurologically-intact infants. The infants in the SE group obtained significantly lower scores on the general developmental quotient and on 4 of the 5 scales when they were compared to the neurologically-intact infants. It also appears that the age of onset is creating a selective pattern of deficit, such that a given function will be affected only if

SE occurs during the window of development of that function. The FS group did not differ from the SE or the neurologically-intact groups. These results suggest that a single episode of SE is sufficient to create a delay in the psychomotor development of infants.

Self-control abilities were measured in the same groups (SE: n=12; FS: n=7; neurologically-intact infants: n=12) 9 months post-seizure. Results indicated that the SE group was less successful than the neurologically-intact group in 2 out of 3 tasks whereas the FS group performed better than the SE group in 1 task of self-control. These results show that SE has a negative impact on the emergence of self-control behaviour that is characterised by an inability to delay a response to an attractive stimulus regardless of environmental contingencies.

In sum, these studies confirm the detrimental effects of a single episode of SE on specific aspects of the cognitive development of infants. Namely, these studies revealed that SE can lead to psychomotor delays and inhibitory problems within 9 months of its occurrence. Therefore, unlike previously reported by other authors, an episode of SE in infancy is not a benign event and it may well disrupt the development of other cognitive functions. Thus, long term follow up assessments are necessary to evaluate whether new cognitive deficits will emerge during the course of development and also to plan and adapt special services for these children as they grow older.

Keywords: Status epilepticus, prolonged seizures, cognitive development, self-control, inhibition.

Table des matières

Sommaire	iii
Summary	v
Table des matières	vii
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	x
Liste des abréviations	xi
Dédicace	xii
Remerciements	xiii
Chapitre 1 : Introduction	1
<hr/>	
État de mal épileptique	3
Incidence	3
Étiologie	4
Mortalité	4
Facteurs influençant l'issue	5
Âge	5
Durée	6
Étiologie	6
Lésions cérébrales	7
Mécanismes physiopathogéniques	9
Séquelles neurologiques et cognitives	11
Convulsions fébriles	18
Incidence et récurrence	19
Séquelles physiques	20
Séquelles cognitives	21
Développement cognitif et fonctions exécutives	24

Objectifs expérimentaux	33
Première étude	33
Seconde étude	35
Chapitre 2 : Section expérimentale	37
<hr/>	
Expérience 1 : Conséquence d'un épisode d'état de mal épileptique sur le développement psychomoteur du jeune enfant	38
Expérience 2 : Effet d'un épisode d'état de mal épileptique sur l'émergence des fonctions exécutives	73
Chapitre 3 : Discussion générale	104
<hr/>	
Résumé des résultats et objectifs expérimentaux	106
État de mal épileptique et développement cognitif précoce	109
Spécificité des atteintes cognitives	114
Implications futures du retard de développement et des problèmes d'inhibition	117
Généralisation des résultats	118
Voies de recherche futures	122
Pistes d'intervention clinique	124
Conclusion	126
Références	128
<hr/>	

Liste des tableaux

Expérience 1 :	<i>Conséquence d'un épisode d'état de mal épileptique sur le développement psychomoteur du jeune enfant</i>	38
Tableau I.	Données médicales et sociodémographiques	54
Expérience 2 :	<i>Effet d'un épisode d'état de mal épileptique sur l'émergence des fonctions exécutives</i>	73
Tableau I.	Données médicales et sociodémographiques	90

Liste des figures

Expérience 1 :	<i>Conséquence d'un épisode d'état de mal épileptique sur le développement psychomoteur du jeune enfant</i>	38
Figure 1.	Quotients de développement obtenus aux Échelles de développement de Griffiths	55
Figure 2.	Quotients de développement obtenus aux Échelles de développement de Griffiths pour les groupes plus jeunes	56
Figure 3.	Quotients de développement obtenus aux Échelles de développement de Griffiths pour les groupes plus vieux	58
Expérience 2 :	<i>Effet d'un épisode d'état de mal épileptique sur l'émergence des fonctions exécutives</i>	73
Figure 1.	Taux de performance obtenus aux épreuves de maîtrise de soi	91

Liste des abréviations

Convulsions fébriles	CF
État de mal épileptique (<i>Status epilepticus</i>)	SE
Quotient de développement global	QDG
N-méthyl-D-aspartate	NMDA
Système nerveux central	SNC
Tomographie par photon unique (<i>Single photon emission computed tomography</i>)	SPECT

Dédicace

*À Grand-papa Pierre. Pour toi qui aimait tant les enfants et qui nous a quittés
alors que je poursuivais ma formation doctorale au loin...*

À l'insouciance de la jeunesse et à la persévérance de la maturité

Remerciements

À *Maryse*, qui a su m'accompagner et me faire cheminer quand le doute était trop présent et que mon courage se défilait. Grâce à ta patience, ton respect, ton encadrement et tes conseils rigoureux, j'ai pu enfin terminer cette thèse. Merci d'avoir laissé la porte ouverte.

À *Francine*, qui m'a fait confiance avec ce projet et qui m'a permis de faire mes premiers pas de professionnelle autonome. Ton dévouement pour le bien-être des enfants sera toujours une source d'inspiration.

Aux *enfants* et à leurs parents, qui ont participé avec beaucoup de générosité à ces études.

À *H. Catherine Sauerwein*, pour son incroyable disponibilité et pour les coups de pouce avec mes communications par affiche.

À *Karine*, ma jumelle spirituelle, source de sagesse, toujours authentique et merveilleuse confidente, le soleil nous attend... À *Alessandra* et à *Nadia*, amies et collègues, qui ont su pousser juste assez pour me permettre d'y croire de nouveau et de retourner terminer cette thèse. Merci pour votre appui et vos conseils lors de la rédaction. À *Geneviève* et *Éric*, amis et voisins extraordinaires, pour ces bons moments passés en votre compagnie et surtout pour votre capacité à faire dégonfler mes excès d'angoisse.

À *Monique*, ma sœur et grande amie, pour cette belle complicité et pour ta capacité à me calmer et me faire voir le monde autrement.

À *mes parents*, pour leur amour et soutien inconditionnels. Merci de m'avoir transmis les vertus de la persévérance.

À *ma famille* et *ma belle-famille* pour leurs soutien et encouragements.

À *mes ami(e)s* et à mes *collègues* de pédopsychiatrie.

À *Jean-François*, mon amoureux et patient compagnon de ce long périple. Grâce à ta confiance et ta patience, j'ai pu reprendre mes crayons et papiers pour en finir une fois pour toute. La vie à tes côtés est magnifique!

Chapitre 1

Introduction

L'état de mal épileptique est une condition neurologique sérieuse requérant un traitement médical agressif car il peut entraîner des dommages cérébraux et cognitifs importants. Malgré cette constatation, notre compréhension des séquelles cognitives consécutives à un épisode d'état de mal épileptique demeure limitée car peu d'études prospectives et rigoureuses utilisant des outils d'évaluation neuropsychologiques se sont intéressées à cet aspect. De nombreux cas d'états de mal épileptique ont lieu durant la petite enfance, époque critique pour le développement cérébral et plus particulièrement pour celui des lobes frontaux qui survient plus tardivement que celui des autres régions cérébrales. La principale séquelle résultant d'un dysfonctionnement du cortex préfrontal est une atteinte des fonctions exécutives. Ces fonctions sont présentes tôt dans la vie sous un état élémentaire précurseur de la forme mature observée chez l'adulte. Les fonctions exécutives chez l'enfant jouent un rôle clé dans les apprentissages et la socialisation.

Dans un premier temps cette introduction présentera une revue étendue de la littérature sur l'état de mal épileptique. Les aspects épidémiologiques, médicaux et neurologiques seront couverts autant que les séquelles motrices, comportementales et cognitives chez les animaux et l'humain. Deuxièmement, la littérature sur les convulsions fébriles sera exposée puisque cette population servira comme groupe de contrôle clinique dans nos études. Troisièmement, l'impact d'une lésion ou d'une dysfonction cérébrale précoce sur le développement cognitif sera abordé ainsi que le développement d'une des premières fonctions exécutives, la maîtrise de soi ou l'autocontrôle. Enfin, les objectifs expérimentaux de la présente recherche seront exposés.

État de mal épileptique

Un état de mal épileptique (*Status epilepticus* [SE]) est une condition médicale qui survient à la suite d'une série de crises épileptiques successives sans reprise de conscience entre celles-ci ou à la suite d'une activité épileptique tellement prolongée qu'elle crée une condition stable et durable (Gastaut, 1973, 1983). La durée de cet événement n'est pas spécifiée dans cette définition mais le critère clinique courant est de trente minutes ou plus (International League Against Epilepsy, 1993; Shorvon, 1994). Tous les types de crises épileptiques peuvent évoluer vers un SE. L'état de mal épileptique est simplement à un extrême du spectre de fréquence des crises (Leppik, 1986). Ses manifestations cliniques sont variées, les plus communes étant les états de mal convulsifs généralisés (toniques ou tonico-cloniques) et les états partiels simples ou complexes (Baldy-Moulinier, 1997; Leppik, 1986).

Incidence

Les SE s'observent à tout âge avec une prévalence marquée chez le jeune enfant et l'adulte âgé de plus de 60 ans (Eriksson et Koivikko, 1997; Pellock, 1994). Aux États-Unis, de 60 000 à 160 000 individus par année auront un SE (Commission for the control of epilepsy and Its Consequences, 1977). Au Québec, les SE sont une cause importante d'admission aux unités de soins intensifs pédiatriques. Pour l'Hôpital Sainte-Justine, un épisode de SE représente 1,6% des admissions annuelles dont 75% des patients ont moins de deux ans (Lacroix, Deal, Gauthier, Rousseau et Farrell, 1994).

Étiologie

L'étiologie des SE est variée et ils sont généralement classifiés en deux catégories, soit idiopathique ou symptomatique. La prévalence de la dernière catégorie est la plus élevée (Hauser, 1983; Janz, 1983). Lorsqu'ils sont symptomatiques, il s'agit habituellement d'une manifestation d'une épilepsie avec ou sans dysfonctionnement neurologique préexistant ou d'une manifestation d'un événement grave affectant principalement ou secondairement le système nerveux central (SNC) (Baldy-Moulinier, 1997; Hauser, 1983; Pellock, 1994).

Mortalité

Le SE constitue une urgence neurologique au cours de laquelle ou après laquelle, la mort peut survenir. Les taux de mortalité rapportés dans la littérature varient selon les époques. En effet, les études publiées avant les années 60 rapportent des taux de mortalité avoisinant 50% (Hauser, 1983) tandis que pour les études plus contemporaines, ce taux varie entre 3 et 6% (Maytal, Shinnar, Moshé et Alvarez, 1989; Phillips et Shanahan, 1989). Plusieurs facteurs peuvent rendre compte de ces différences. Premièrement, le critère diagnostique temporel du SE s'est affiné. Les études plus anciennes considéraient seulement les convulsions d'une durée égale ou supérieure à une heure alors que les recherches actuelles utilisent un critère de 30 minutes ou plus. Deuxièmement, le pronostic s'est grandement amélioré depuis l'avènement de traitements plus agressifs pour arrêter les convulsions. Les techniques d'intervention actuelles peuvent éliminer la mortalité associée aux convulsions prolongées et les décès survenant aujourd'hui lors d'un SE sont habituellement causés

par le désordre qui a précipité le SE (Cranford, Leppik, Patrick, Anderson et Kostick, 1979; Hauser, 1983). Considérant ces deux facteurs, le taux de décès relié directement au SE est estimé à environ 1 à 2% (Shorvon, 1994).

Facteurs influençant l'issue

En plus de l'époque où les études ont été menées, trois facteurs influencent particulièrement le pronostic à la suite d'un épisode de SE. Il s'agit de l'âge à la survenue, de la durée des convulsions et de l'étiologie. De plus, il est intéressant de noter qu'il n'existe pas de différence entre les garçons et les filles en ce qui a trait au pronostic, à l'étiologie et à la durée des convulsions (Eriksson et Koivikko, 1997).

Âge

Le cerveau en développement est particulièrement vulnérable à l'activité convulsive et des dommages permanents peuvent survenir dans le cerveau d'un nouveau-né sous des conditions qui n'affectent pas le cerveau mature (Wasterlain et Duffy, 1976). Le cerveau immature est plus enclin aux états de mal épileptique car les mécanismes qui contrôlent l'excitation et la synchronisation des neurones se développent séparément dans le jeune cerveau, ce qui résulte en une augmentation et ensuite en une diminution de la sensibilité aux convulsions (Wasterlain, Fujikawa, Penix et Sankar, 1993). Dans la littérature clinique, un SE survenant en bas âge est fortement associé soit au décès ou soit à la présence à long terme de séquelles neurologiques et cognitives. Ainsi, Aicardi et Chevrie (1970) ont observé que 20% et 33% des 239 enfants de leur étude rétrospective avaient, respectivement, des séquelles neurologiques et intellectuelles après avoir subi un premier épisode de convulsions

d'une heure et plus, alors que leur développement était auparavant normal. Dans une autre étude, ces auteurs (Chevrie et Aicardi, 1978) rapportent que chez les enfants ayant eu des convulsions et un SE dans leur première année de vie, un retard mental survenait plus fréquemment chez ceux pour qui l'épisode de SE avait lieu avant l'âge de six mois. D'autre part, une étude récente menée auprès de 68 enfants révèle un taux de mortalité de 13,2% et un taux de morbidité de 9,4% pour les enfants qui ont subi un épisode de SE dans leur première année de vie (Morton, DeLorenzo, Garnett, Pellock et DeLorenzo, 1998).

Durée

La durée de l'épisode de SE est un déterminant important dans le pronostic et plus l'attaque est longue, plus le devenir risque d'être sérieusement perturbé (Delgado-Escueta et Enrile-Bascal, 1983; Lowenstein et Alldredge, 1993). Plusieurs études animales et humaines suggèrent qu'une activité électrique prolongée puisse d'elle-même provoquer des dommages cérébraux et occasionner une dysfonction cognitive (Hoch, Hill et Oas, 1994; Meldrum, 1978). Il existe une période entre 30 et 60 minutes où les changements cellulaires produits par les convulsions peuvent être réversibles mais au-delà de 60 minutes des dommages cellulaires permanents se développent et la mort cellulaire est évidente (Corsellis et Burton, 1983; Meldrum, 1978; Meldrum et Brierley, 1973).

Étiologie

L'étiologie de l'événement qui a causé l'épisode de SE joue également un rôle clé dans le pronostic car la plupart des séquelles majeures sont probablement secondaires au dommage cérébral occasionné par la maladie sous-jacente (Eriksson et

Koivikko, 1997). Au point de vue clinique, l'étiologie et l'issue sont reliées à la durée du SE de plusieurs façons. En effet, les étiologies symptomatiques graves sont plus communément associées aux convulsions prolongées d'une heure et plus (Maytal et al., 1989).

Lésions cérébrales

L'étiologie symptomatique et les convulsions prolongées sont reliées. Il peut donc être difficile de séparer les dommages causés par l'un ou l'autre de ces facteurs. Il existe toutefois plusieurs études expérimentales (Lothman, 1990), radiologiques (Aicardi et Baraton, 1971; Aicardi et Chevrie, 1970) et pathologiques (Corsellis et Bruton, 1983; Soffer, Melamed, Assaf et Cotev, 1986) qui démontrent qu'une activité électrique prolongée, sans étiologie sous-jacente, est suffisante pour occasionner des dommages cellulaires et altérer les fonctions physiologiques de certaines régions cérébrales (Wasterlain, Fujikawa et al., 1993).

Les données physiologiques provenant des modèles animaux révèlent que certains neurones sont plus vulnérables aux dommages lors d'un SE. De plus, la présence de convulsions accélère l'arrivée des dommages mais les SE non convulsifs peuvent aussi détruire les cellules nerveuses (Wasterlain, Fujikawa et al., 1993). D'autre part, le degré d'atrophie observé correspond à la durée de l'état de mal épileptique (Hauser, 1983). Dans des études animales où un SE convulsif a été induit chez des babouins, Meldrum et ses collaborateurs ont observé une nécrose cellulaire étendue dans les régions médianes du néocortex, dans les aires CA1 et CA3 de

l'hippocampe, dans l'amygdale et dans le thalamus (Meldrum et Brierley, 1973; Meldrum et Horton, 1973). Lorsque l'épisode de SE est associé à une fièvre, par exemple lors de l'induction avec la bicuculline, le cervelet est impliqué mais cette atteinte est plus reliée au phénomène thermique qu'aux convulsions (Meldrum et Brierley, 1973). Des lésions similaires au niveau du néocortex et de l'hippocampe ont par ailleurs été observées dans la même population à la suite de l'induction d'un SE non convulsif généralisé (Meldrum, Vigouroux et Brierley, 1973).

L'état de mal épileptique chez l'homme est associé à des problèmes cognitifs et à une nécrose cellulaire étendue affectant sélectivement certaines régions cérébrales (Wasterlain, Fujikawa et al., 1993). La première étude détaillée d'un cerveau de patient épileptique ayant subi un épisode de SE a été effectuée par Sommer en 1880 (dans Wasterlain, Fujikawa et al., 1993). À l'examen histologique, il a découvert une sclérose de l'hippocampe avec une perte importante des cellules pyramidales dans la région CA1. Plus récemment, dans une étude menée auprès de 20 patients décédés durant ou après un épisode de SE, l'examen post-mortem a révélé que l'hippocampe est la région cérébrale la plus vulnérable (Corsellis et Burton, 1983). Cette atteinte peut être présente tôt après la survenue d'un épisode de SE. En effet chez l'enfant, un groupe de chercheurs a objectivé à l'aide d'un examen en résonance magnétique la présence d'un œdème de l'hippocampe qui perdurait jusqu'à cinq jours post SE (Scott et al., 2002). D'autres régions subissent cependant une nécrose cellulaire importante. Il s'agit des couches médianes du néocortex, du thalamus et parfois du striatum. Une déplétion a aussi été observée dans les cellules de Purkinje du cervelet. De plus chez

les patients décédés en bas âge, les altérations cellulaires étaient encore plus étendues (Corsellis et Burton, 1983) et quelques études ont rapporté la présence d'une atrophie cérébrale consécutive au SE (Aicardi et Baraton, 1971; Aicardi, 1986; Lawson et al., 2000). Des données provenant de 11 enfants décédés entre 1 et 6 ans à la suite d'un épisode de SE ont révélé que le secteur de Sommer (CA1) était toujours impliqué et que les régions de la fin du folium (CA3 et CA5) étaient souvent impliquées. En revanche, le secteur CA2 de l'hippocampe était toujours épargné (Norman, 1964). Un état de mal épileptique non convulsif produit également des lésions dans les structures limbiques et dans le cortex cérébral chez des patients sans antécédent épileptique (Wasterlain, Fujikawa et al., 1993).

Mécanismes physiopathogéniques

La physiopathogénie des altérations cellulaires produites par un épisode de convulsions prolongées est controversée et deux théories principales ont été mises de l'avant pour expliquer ce phénomène. La théorie la plus actuelle est de nature biochimique et elle concerne l'excitotoxicité des convulsions. Tous les neurotransmetteurs et neuromodulateurs connus sont probablement impliqués dans l'épilepsie mais le rôle de ces molécules est complexe et peu compris dans le SE (Fisher et Coyle, 1991). Pour simplifier, on peut toutefois catégoriser leur rôle en termes d'excitateur et d'inhibiteur de l'activité électrique. Ainsi, les acides glutamiques et aspartiques sont des acides aminés excitateurs et ils seraient tous deux impliqués dans la genèse des altérations cellulaires (Olney, 1985; Olney, de Gubareff et Labruyere, 1983; Olney, de Gubareff et Sloviter, 1983; Sloviter et Dempster, 1985). Les acides

excitateurs ont une propriété neurotoxique et leur libération massive au site du foyer épileptique entraîne une chaîne d'événements biochimiques responsable de la destruction des neurones (Curtis et Watkins, 1960; Hayashi, 1954; Lucas et Newhouse, 1957; Olney, 1969). Les relations entre ces événements sont complexes et elles dépassent le propos de la présente thèse. La cascade des événements sera donc brièvement esquissée mais pour une revue de la littérature se référer à Franck et al. (1992) et Wasterlain, Baxter et Baldwin (1993). Le relâchement massif présynaptique d'acide glutamique active les récepteurs post-synaptiques NMDA et non-NMDA (acide aspartique). Il en résulte une entrée du calcium extracellulaire dans les neurones via les canaux à ions modulés par les récepteurs NMDA et d'une libération du calcium intracellulaire. L'homéostasie du calcium intracellulaire est donc affectée. Cette augmentation active à son tour des enzymes liées au calcium qui provoquent des dommages irréversibles aux neurones (Wasterlain, Fujikawa et al., 1993).

La seconde théorie est de nature ischémique-anoxique et elle suggère que le courant circulatoire sanguin ne serait pas en mesure d'assumer la demande métabolique accrue des neurones lors des convulsions prolongées. Ainsi au début de la crise de convulsions, le débit sanguin cérébral augmente, il y a donc une plus grande quantité d'oxygène et de glucose délivrés aux neurones. Plus tard, en cours d'évolution, la pression sanguine chute toutefois réduisant l'approvisionnement du glucose et d'oxygène alors que l'activité métabolique des cellules est toujours élevée (Ingvar et Siesjö, 1990; Meldrum et Nilsson, 1976). Ces observations ne font pas l'unanimité car des recherches effectuées chez l'homme avec la tomographie à

émissions de positrons pendant différents types de SE contredisent ce postulat et semblent démontrer que l'augmentation du débit sanguin compense amplement la demande métabolique des cellules nerveuses tout au long de l'épisode (Franck, Salmon, Sandzot et Maquet, 1989; Franck, Sandzot, Depresseux et al., 1986; Franck, Sandzot, Salmon et Maquet, 1992; Franck, Sandzot, Salmon et al., 1986). Ces auteurs soulignent toutefois que leurs observations ne permettent pas d'exclure l'existence d'une ischémie relative au sein d'un foyer épileptique à un moment donné dans son évolution.

Séquelles neurologiques et cognitives

Un état de mal épileptique a un impact négatif sur le développement cérébral et sur le cerveau mature car l'activité électrique prolongée provoque des altérations cellulaires irréversibles. Il est donc raisonnable de postuler qu'un épisode de SE puisse avoir un effet adverse sur les habiletés mentales. Chez l'animal, de nombreuses études menées chez le rat immature ont révélé des déficits au niveau de l'apprentissage visuospatial, de l'anxiété et de l'hyperactivité à la suite de l'induction d'un SE (Cilio et al., 2003; Kubová, Haugvicová, Suchomelová et Mareš, 2000; Kubová et al., 2004; Rutten et al., 2002; Sayin, Sutula et Stafstrom, 2004; Stafstrom et Sasaki-Adams, 2003). Il existe toutefois une controverse sur les effets cognitifs et comportementaux d'un épisode de SE chez les rats immatures car ces déficits n'ont pas toujours été rapportés (Stafstrom, Chronopoulos, Thurber, Thompson et Holmes, 1993; Thurber, Chronopoulos, Stafstrom et Holmes, 1992). Chez l'humain, bien qu'il y ait peu de consensus dans la littérature, il semble que le risque de morbidité relié à l'épisode de

SE est plus grand chez l'enfant que chez l'adulte, surtout chez les très jeunes enfants (Aicardi et Chevrie, 1983). En fait, les séquelles les plus susceptibles de subsister sont des déficits moteurs et cognitifs. Cependant, le devenir psychomoteur, cognitif et social de cette population a suscité peu d'études empiriques. La plupart des résultats rapportés sont peu satisfaisants, ils sont souvent contradictoires et peu d'études ont employé une évaluation psychologique formelle. La première recherche à s'intéresser à ce problème fut celle de Aicardi et Chevrie en 1970, dans laquelle ils ont étudié le devenir de 239 cas d'un premier épisode de SE, d'une heure et plus, chez des enfants âgés de un mois à 15 ans. Dans leur échantillon, 11% sont morts durant ou après le SE tandis que 20% et 33% ont développé, respectivement, des séquelles motrices ou un retard intellectuel évalué par un quotient inférieur à 80. Ces enfants avaient auparavant un développement considéré normal. Des résultats similaires ont été rapportés dans une étude canadienne prospective menée auprès de 52 enfants ayant eu un épisode de SE d'au moins 30 minutes (Yager, Cheang et Seshia, 1988). Pour 34 des 52 enfants, il s'agissait d'un premier épisode et au total, 49 ont été suivis sur une période variant de un à 18 mois. Chez les enfants auparavant normaux, 30% ont développé des séquelles neurodéveloppementales tandis que chez 25% des enfants ayant des antécédents, on a observé une détérioration de leur état. Le taux de mortalité était quant à lui de 6%. D'autre part, les auteurs rapportent que les facteurs qui prédisent le mieux un mauvais pronostic sont une durée de la crise convulsive supérieure à 60 minutes, des antécédents de convulsion et, une étiologie symptomatique. En fait, l'issue a été favorable chez les enfants dont les convulsions étaient d'origine idiopathique (Yager et al., 1988). Dans une autre recherche canadienne, le taux de nouvelles séquelles neurologiques chez des enfants sans

antécédent est également relativement élevé (Lacroix et al., 1994). Les dossiers de 147 enfants âgés de moins de 16 ans et ayant subi un épisode de SE de plus de 30 minutes ont été revus rétrospectivement sur une période de 10 ans. Parmi les 114 patients normaux, 30% ont développé de nouveaux déficits et ceux-ci étaient toujours présents un an après la sortie de l'hôpital dans 68% des cas. Des analyses statistiques effectuées sur ce groupe ont révélé que la présence d'antécédents neurologiques ainsi que la survenue du SE avant l'âge de 4 ans étaient les meilleurs marqueurs d'une issue défavorable (Lacroix et al., 1994). Une autre étude a révélé que 5% des 57 cas pédiatriques sans antécédent neurologique suivis sur une période moyenne de 21,8 mois ont développé des séquelles sévères incluant un retard dans le développement du langage, un déficit psychomoteur et de l'épilepsie à la suite d'un épisode de SE (van Esch, Ramlal, van Steensel-Moll, Steyerberg et Derksen-Lubsen, 1996). De plus, 19% des enfants avaient développé des déficits légers à modérés, consistant principalement en un retard de langage de six mois à deux ans (van Esch et al., 1996). Notons cependant que le retard dans le développement du langage a été évalué sur la base d'un questionnaire de dépistage. Dans une autre étude plus récente menée auprès de 65 enfants, c'est 9,2% des cas sans antécédent neurologique qui ont développé des séquelles cognitives majeures ou mineures tandis que chez 7,7% des enfants ayant des antécédents, l'épisode de SE a significativement détérioré leur état (Eriksson et Koivikko, 1997). De plus, 23% de l'échantillon a développé de l'épilepsie subséquente. D'autre part, ces auteurs mentionnent que la présence de déficits cognitifs mineurs est probablement sous-estimée car ils n'ont pas fait l'objet d'une évaluation neuropsychologique.

Des données provenant d'une population pédiatrique âgée de moins de 9 ans suggèrent que le pronostic soit fortement relié à la sévérité de l'étiologie. En effet, pour tous les enfants ayant de nouvelles séquelles neurologiques - 16% - ou cognitives - 27% - on a retrouvé une étiologie symptomatique sous-jacente (Kwong, Lee, Yung et Wong, 1995). Notons cependant que dans cette étude, les déficits neurologiques plus subtils tels les troubles d'apprentissage ou les problèmes de comportement n'étaient pas inclus dans l'étude. L'étiologie qui a déclenché l'épisode de SE a également été mise en cause pour expliquer l'apparition de nouvelles séquelles dans deux autres études. Dans la première, les auteurs rapportent seulement 9,1% des nouveaux déficits cognitifs et moteurs chez des patients âgés de un mois à 18 ans et l'étiologie du SE était symptomatique dans presque tous les cas (Maytal et al., 1989). La seconde est la seule à avoir été menée sur une cohorte de naissance. La prévalence du SE dans la population étudiée est de 3,28% et parmi ces enfants, plus de 70% étaient normaux lors d'un suivi effectué à 5 et/ou 10 ans après l'épisode de SE (Verity, Ross et Golding, 1993). Cette étude est une des rares études à avoir employé une évaluation formelle par le biais d'un test de vocabulaire et d'une épreuve de copie de dessins pour le suivi à 5 ans post SE et par une évaluation intellectuelle et académique (lecture et mathématiques) pour le deuxième suivi à 10 ans post SE. Pour tous les enfants qui ont obtenu des résultats anormaux lors des suivis, les chercheurs ont documenté soit la présence d'une étiologie sous-jacente lors de l'épisode de SE ou alors les enfants étaient déjà anormaux (syndrome de Rett, hydrocéphalie, etc.) (Verity et al., 1993). Malgré l'utilisation d'instruments psychométriques, il est possible que les résultats de cette étude sous-estime la présence de séquelles cognitives résiduelles car les performances des enfants sur ces mesures n'ont pas été comparées avant et après

l'épisode de SE. Il est donc impossible d'évaluer si l'enfant a subi une perte relative de ses capacités cognitives. De plus, les fonctions cognitives évaluées sont restreintes et il est possible qu'il existe des atteintes au sein des fonctions cognitives non évaluées par les instruments choisis. D'autre part, une recherche portant sur des jumeaux contredit la présence de séquelles cognitives car les auteurs n'ont pas trouvé de différence de rendement dans le quotient intellectuel global entre les enfants ayant eu un épisode de SE et leur contrôle familial (Ellenberg et Nelson, 1978).

Deux études effectuées dans une population d'épileptiques adultes fournissent des éléments qui appuient l'hypothèse voulant qu'un épisode de SE cause des séquelles cognitives. Dans la première, 94 adultes ayant une histoire très claire en regard des crises épileptiques ont été évalués au moyen d'un test de rendement intellectuel, d'une batterie neuropsychologique, d'une échelle d'ajustement sociale et d'un questionnaire de fonctionnement psychosocial (Dodrill, 1986). Les sujets ont été répartis dans quatre groupes en fonction de la fréquence des crises: 1) 2 à 10 crises généralisées (moyenne: 4 crises), 2) 11 à 100 crises généralisées (moyenne: 30 crises), 3) plus de 100 crises généralisées (moyenne: 200 à 300 crises) et, 4) un épisode de SE (moyenne: 40 crises). Les groupes 3 et 4 ont obtenu les moins bonnes performances mais le groupe de SE a obtenu des performances significativement inférieures au test de rendement intellectuel et à la batterie neuropsychologique alors que le groupe ayant eu plus de 100 crises se distingue négativement sur les mesures d'ajustement émotionnel et de fonctionnement psychosocial. La possibilité que d'autres variables telles l'âge, le début et la durée des crises ainsi que la médication puissent avoir un impact sur les

résultats a été vérifiée et les analyses statistiques ne se sont pas avérées significatives. Ces variables ne sont donc pas responsables des différences observées dans les scores aux tests de rendement intellectuel et neuropsychologiques. Notons de plus que les sujets du groupe SE ont eu significativement moins de crises que les patients appartenant au groupe de 100 crises et plus. En conséquence, il appert qu'un état de mal épileptique est suffisant par lui-même pour causer un déclin dans les performances cognitives. La seconde étude a été menée auprès de 143 adultes épileptiques dont neuf ont fait un épisode de SE. Les sujets ont été évalués avant et après leur épisode de SE et leurs résultats ont été comparés à ceux d'un contrôle épileptique apparié pour le sexe, l'âge et l'éducation. Les résultats pré SE indiquent que les patients qui auront un épisode de SE tendent à être moins bons au départ mais cette différence n'est toutefois pas significative (Dodrill et Wilensky, 1990). Lors de l'évaluation post SE, cette différence est cependant devenue significative car les sujets ayant eu un épisode de SE ont obtenu des performances inférieures au test de rendement intellectuel et sur les variables neuropsychologiques. L'état de mal épileptique exerce donc un effet adverse sur les habiletés cognitives distinct des effets de la maladie neurologique sous-jacente (Dodrill et Wilensky, 1990).

Les résultats des recherches répertoriées sont peu clairs. Plusieurs biais méthodologiques peuvent être responsables de ce manque de consensus. Premièrement, la durée de l'épisode de SE n'est pas équivalente dans toutes les recherches. Ainsi, les nouvelles études utilisent un critère plus court (30 versus 60 minutes) et cela pourrait être en partie mis en cause dans le meilleur pronostic observé

depuis 10 ans (Wasterlain, Fujikawa et al., 1993). De plus, les épisodes de SE sont maintenant traités plus agressivement et étant donné que la probabilité de détérioration neurologique est reliée à la durée du SE, les dommages produits antérieurement étaient probablement plus importants (Dodrill et Wilensky, 1990). Deuxièmement, la plupart des études se font en rétrospective, elles sont donc tendancieuses car les cas plus lourds ont plus de chances d'être référés dans les hôpitaux spécialisés (Dodrill et Wilensky, 1990). En plus, ces études n'ont pas utilisé de suivi contrôlé. Troisièmement, le diagnostic de déficit neurologique mineur requiert une évaluation neuropsychologique (Eriksson et Koivikko, 1997) mais malheureusement très peu de chercheurs ont utilisé de tels outils dans leur suivi et quand des tests ont été employés, seule l'intelligence fut évaluée. Or certains déficits cognitifs influencent peu ou pas le quotient intellectuel. Il est donc possible que la présence de séquelles plus discrètes ait été sous-évaluée dans les études antérieures. En effet, dans les deux seules études qui ont employé une évaluation formelle intellectuelle et neuropsychologique, un déclin a été observé sur plusieurs mesures et ce déclin n'a pu être attribué à une pathologie sous-jacente ou à d'autres variables neurologiques (Dodrill, 1986; Dodrill et Wilensky, 1990). Quatrièmement, la longueur du suivi est très importante pour déterminer le pronostic car certaines séquelles telles que l'épilepsie et les déficits cognitifs plus discrets peuvent ne pas être apparentes au moment où s'effectue le suivi s'il est de courte durée. Ces séquelles peuvent en revanche apparaître plus tard au moment où devraient normalement se développer la fonction cognitive et les régions cérébrales qui la sous-tendent (Morton et al., 1998).

En regard de ces biais méthodologiques, il est possible que les études antérieures aient sous évalué la présence de séquelles plus discrètes. Il est pourtant de première importance de connaître et de comprendre les conséquences cognitives, neuropsychologiques, affectives et sociales d'un dommage cérébral précoce survenant au cours d'une étape cruciale du développement de l'enfant afin de pouvoir orienter les interventions les plus propices à la récupération de ces fonctions. Pour ce faire, les futures recherches devront être de nature prospective et utiliser des outils de mesures plus détaillés ainsi que des tâches évaluant des habiletés cognitives spécifiques. De plus, le suivi devra être assez long pour permettre que d'éventuelles séquelles émergent et les résultats des sujets devront être comparés à ceux de contrôles appariés pour l'âge et le sexe.

Convulsions fébriles

Les convulsions fébriles (CF) sont des événements convulsifs survenant dans la petite enfance au cours d'une maladie fébrile sans évidence d'infection intracrânienne, d'antécédents épileptiques ou d'autres causes définissables (Consensus Conference, 1980; Nelson et Ellenberg, 1976). Elles sont liées à une réponse du cerveau immature à une élévation de la température au-dessus de 38°C, généralement causée par une infection virale ou bactérienne des voies respiratoires ou des oreilles (Baldy-Moulinier, 1997; Erenberg, 1984). Les CF sont des crises épileptiques cloniques, tonico-cloniques ou atoniques mais elles ne doivent pas être considérées comme relevant obligatoirement d'une épilepsie et elles doivent être différenciées des convulsions liées à une infection du SNC (par exemple : méningite, encéphalite) ou à une infection

systemique occasionnant des troubles hémodynamiques ou électrolytiques à retentissement cérébral (Baldy-Moulinier, 1997; Nelson et Ellenberg, 1976). Les CF sont classifiées en deux catégories. Les CF simples sont généralement brèves, d'une durée inférieure à 15 minutes et on n'observe pas de récurrences à l'intérieur d'une période de 24 heures. Les CF complexes durent plus longtemps (> 20 minutes) et il y a plusieurs épisodes au cours de 24 heures ou elles sont associées à des anomalies post ictales (Knudsen, Paerregaard, Andersen et Andresen, 1996).

Incidence et récurrence

Les CF surviennent entre l'âge de trois mois et cinq ans. Elles sont communes avec une incidence entre 2 et 5% (Hauser, 1981; Lennox, 1953; Nelson et Ellenberg, 1978; Rose, Penry et Markush, 1973; Van den Berg et Yerushalmy, 1969). En général, les garçons sont plus affectés que les filles, dans un rapport de 1,7 : 1 (Baldy-Moulinier, 1997).

D'autre part, près de 37% des cas subiront à nouveau un autre épisode alors qu'environ 30% auront des attaques multiples (Baldy-Moulinier, 1997). Les chances de récurrence dépendent des facteurs de risque. En effet, elles sont plus importantes quand la première crise survient précocement, lorsqu'il y a des antécédents familiaux ou quand l'enfant présente des troubles du développement (Baldy-Moulinier, 1997; Erenberg, 1984).

Séquelles physiques

Le pronostic à long terme du point de vue des issues neurodéveloppementale et intellectuelle est bon pour la plupart des enfants et les cas de mortalité sont très rarement rapportés (Annegers, Hauser, Elveback et Kurland, 1979; Nelson et Ellenberg, 1978). Le risque de dommages aux neurones est très faible lors d'une crise brève de CF. En effet, une analyse du liquide céphalorachidien de 32 nourrissons âgés de six à 42 mois n'a pas révélé de perturbation significative dans le métabolisme de l'énergie cérébrale. Il n'y a donc pas eu chez ces enfants d'augmentation des marqueurs d'un abaissement des réserves en énergie cérébrale, lesquels sont annonciateurs de lésions aux neurones (Livingston, Brown, Harkness, McCreanor et O'Hare, 1989). Au plan physique, le développement d'une épilepsie subséquente est la séquelle la plus fréquente et on l'observe chez environ 0,7 à 2,5% des cas (Baldy-Moulinier, 1997; Knudsen et al., 1996; Nelson et Ellenberg, 1976). Les facteurs qui prédisent une épilepsie après des CF sont 1) des antécédents familiaux de convulsions apyrétiques; 2) la présence d'antécédents neurologiques personnels; 3) l'état du développement et; 4) les caractéristiques des CF soit l'âge de la survenue, la durée et la latéralisation des convulsions (Nelson et Ellenberg, 1976; 1978). D'autre part, peu de cas de déficits moteurs permanents sont rapportés (Knudsen et al., 1996; Nelson et Ellenberg, 1978). Dans une étude de cohorte menée aux États-Unis, seulement 0,4% de la population étudiée a développé une paralysie de Todd - faiblesse post ictale transitoire durant une semaine ou moins - à la suite d'un épisode de CF (Nelson et Ellenberg, 1978).

Séquelles cognitives

Au plan cognitif, les résultats rapportés dans la littérature ont longtemps été divergents. En effet, plusieurs études menées sur des échantillons provenant d'hôpitaux et de cliniques spécialisés ont rapporté la présence de séquelles intellectuelles significatives et de troubles du comportement chez les enfants ayant souffert de CF. Ainsi, un retard mental a été diagnostiqué chez près de 22% des enfants ayant eu des CF et qui ont été hospitalisés ou référés en clinique spécialisée. En contrepartie, les recherches menées sur des cohortes de population documentent des pronostics meilleurs. (Aicardi et Chevrie, 1976; Lennox, 1949; Wallace et Cull, 1979).

En ce qui a trait aux études menées auprès de cohortes de naissance, aux États-Unis, Nelson et Ellenberg (1978), n'ont pas trouvé de différence significative de quotient intellectuel, évalué à l'âge de 7 ans, entre les enfants ayant eu des CF et leur contrôle familial. Les seules différences significatives ont été retrouvées chez les patients ayant des antécédents neurologiques ou chez ceux ayant développé des convulsions apyrétiques subséquentes à l'épisode de CF (Nelson et Ellenberg, 1978). En Angleterre, une étude ayant évalué 398 enfants à 5 et 10 ans conclue à des résultats similaires en terme de mesure d'intelligence, de progrès académique et de comportement (Verity, Butler et Golding, 1985; Verity, Greenwood et Golding, 1998). Une recherche prospective menée auprès de 431 enfants ayant eu un épisode de CF entre 1 mois et 7 ans appuie aussi ces résultats et révèle que chez les enfants normaux avant l'épisode de CF, il n'y a pas de différence significative de quotient intellectuel lorsqu'ils sont comparés à leur contrôle familial tandis que pour les enfants ayant des

antécédents neurologiques, il existe une différence significative (Ellenberg et Nelson, 1978).

D'autre part, au plan du développement psychomoteur chez les nourrissons, les scores de quotient développementaux globaux obtenus à trois semaines et à 24 mois post CF sont équivalents et se situent à l'intérieur de la moyenne pour les enfants n'ayant pas eu de récurrence alors que l'on observe une diminution significative entre les quotients pour ceux qui ont subi de nouveaux épisodes de CF (Aldridge-Smith et Wallace, 1982). Les auteurs soulignent toutefois que malgré la baisse significative, les quotients demeurent dans les limites de la normale; ce déficit est donc relatif.

La seule étude qui rapporte des différences significatives dans le fonctionnement intellectuel a été menée auprès de 14 paires de jumeaux monozygotiques (Schjøttz-Christensen et Bruhn, 1973). Les auteurs rapportent des différences significatives défavorisant le jumeau ayant souffert de CF au niveau du quotient intellectuel non verbal, plus particulièrement le sous test de dessin avec cubes et dans le rappel d'un court récit. Comme c'était le cas dans l'étude chez les nourrissons, ces différences sont cependant petites, relatives et n'ont pas d'impact sur le comportement ou le rendement scolaire. De plus si le jumeau CF avait été évalué seul, sa performance n'aurait pu être interprétée comme reflétant une lésion cérébrale (Schjøttz-Christensen et Bruhn, 1973). Finalement, en ce qui a trait aux fonctions cognitives, des données neuropsychologiques obtenues auprès d'enfants évalués 12 ans après les CF concluent que les CF simples et complexes ont la même issue favorable à long terme, en ce qui a trait aux séquelles neurologiques, motrices et cognitives

(Knudsen et al., 1996). D'autre part et de façon surprenante, un groupe de chercheurs a démontré une meilleure attention, une mémoire de travail améliorée et une plus grande capacité de flexibilité mentale chez des groupes d'enfants chinois ayant des antécédents de CF (Chang, Guo, Huang, Wang et Tsai, 2000; Chang, Guo, Wang, Huang et Tsai, 2001). À ce jour, ces résultats pour le moins étonnants n'ont pas été reproduits par d'autres groupes de chercheurs et le mécanisme sous-jacent à cet effet facilitateur des CF sur ces fonctions cognitives n'a pas été clairement établi.

Les résultats en provenance des études rétrospectives des centres spécialisés n'ont donc pas été corroborés par d'autres chercheurs, tant ceux qui ont étudié des cohortes de population que ceux qui ont réalisé des études prospectives avec des contrôles normaux appariés. Il appert donc que les études des centres spécialisés sont tendancieuses puisque leur échantillon de sujets n'est pas nécessairement représentatif de la population, plutôt ces enfants représentent souvent des cas lourds ayant des antécédents neurologiques ou ayant eu des complications lors des CF. Or les issues intellectuelle et comportementale dépendent justement de l'état pré-convulsif, de la latéralisation de la convulsion initiale, de la présence de déficits neurologiques résiduels ainsi que des récurrences et l'apparition de convulsions apyrétiques (Wallace, 1984).

À la lumière du relevé de la littérature, les enfants ayant souffert de CF simples constituent un groupe de contrôle intéressant pour mesurer l'impact d'un état de mal épileptique (i.e. des convulsions prolongées supérieures à 30 minutes) sur le développement psychomoteur et cognitif du jeune enfant.

Développement cognitif et fonctions exécutives

La petite enfance est une période de croissance cérébrale et de développement rapide. C'est aussi une période critique de développement humain au cours de laquelle s'établissent les fondements de tout le développement ultérieur et l'épanouissement des fonctions cognitives est enchevêtré avec cette croissance physique. La maturation cérébrale se produit par accélérations rapides et par plateaux pendant les premières décennies de vie et l'accélération la plus importante est celle associée à l'épanouissement de l'arborisation des dendrites et au processus de myélinisation rapide qui a lieu entre la naissance et l'âge de 5 ans, rendant le tissu cérébral plus dense (Cowan, 1979; Hudspeth et Pribram, 1990; Rakic, 1988). Le développement cognitif est également rapide durant l'enfance. Les premiers modèles de développement cognitifs provenant des théories piagétienne (Piaget 1952 dans Anderson, Northam, Hendy et Wrennall, 2001) mettent l'emphase sur un développement hiérarchique ou par étapes dans lequel l'enfant doit passer par une série de stades de développement cognitifs préétablis. Lorsqu'il y a une blessure ou un dysfonctionnement cérébral dans ce système qui évolue rapidement, cela peut occasionner une altération du développement normal tant au niveau neurologique que cognitif (Anderson et Moore, 1995; Anderson et al., 2001; Dennis, 1989; Hebb, 1942).

Pour l'enfant qui subit un dommage cérébral, cette trame de fond continuellement changeante qu'est le développement du système nerveux central pourra amener à la fois des avantages et des inconvénients, selon la théorie considérée. En effet, selon la théorie de la plasticité cérébrale (Kennard, 1936), le jeune cerveau est

plus flexible et il est capable d'opérer un transfert de fonction cognitive vers le tissu cérébral sain, menant ainsi à une perte minimale au niveau de la fonction cognitive (Lenneberg, 1967; Teuber, 1962). La seconde théorie est celle de la vulnérabilité précoce où le cerveau en développement est considéré plus fragile donc moins apte à soutenir efficacement, à la suite d'une blessure cérébrale, les fonctions cognitives telles que l'attention, la mémoire et les habiletés nécessaires à l'acquisition de nouveaux apprentissages car l'enfant possède peu d'habiletés cognitives établies ou consolidées sur lesquelles il peut se reposer (Anderson, 1998; Anderson et Moore, 1995; Dennis, 1989). Il en résultera alors un écart grandissant au niveau des performances cognitives entre l'enfant qui a un dysfonctionnement cérébral et ses pairs.

De plus en plus d'évidences scientifiques supportent la théorie de la vulnérabilité précoce (Anderson et Moore, 1995; Dennis, 1989; Goldman, 1974; Goldman et Galkin, 1978; Kolb et Whishaw, 1981, 1985; Rourke, 1989; Woods, 1980) et dans les cas où il y eu transfert de fonctions cognitives à la suite d'une lésion cérébrale précoce, le fonctionnement cognitif global s'est trouvé pénalisé. En effet, dans de telles situations, il se produit un 'effet de surpeuplement' cognitif car le tissu cérébral sain doit prendre en charge un plus grand nombre de fonctions cognitives, limitant ainsi la quantité de ressources qui peut leur être allouée (Anderson et al., 2001; Milner, 1974). Il semble donc que la plasticité cérébrale ait des limites et que lors d'une blessure cérébrale précoce il y aura une interruption dans le processus de maturation cognitive. Les impacts de cette interruption seront différents selon le moment dans le développement cognitif où elle se produira. En effet, il existe des fenêtres critiques de développement à l'intérieur desquelles les influences externes, tel qu'un dommage

cérébral, auront un impact significatif sur les fonctions cognitives (Mogford et Bishop, 1993). Plus spécifiquement, ce sont les structures cérébrales qui seront en développement rapide et les fonctions cognitives qui y sont associées qui seront les plus vulnérables (Anderson et al., 2001). Une lésion cérébrale tôt dans la vie est donc plus susceptible d'être préjudiciable qu'un dommage survenant plus tard car certains aspects du développement cognitif sont dépendants de l'intégrité de structures cérébrales spécifiques à certains stades de leur développement (Hebb, 1942; 1949). Si cette région cérébrale est endommagée ou si elle devient dysfonctionnelle durant cette période critique du développement cognitif, la fonction cognitive sous-tendue par cette région sera irréversiblement atteinte ou alors elle se développera selon un profil atypique (Dennis, 1989).

Les lésions acquises du système nerveux central durant l'enfance sont plus susceptibles d'avoir un impact global sur le cerveau en développement. En conséquence, chez l'enfant, les études et les observations cliniques rapportent plus souvent des perturbations généralisées au niveau des processus du traitement de l'information (v.g. attention, mémoire, vitesse psychomotrice) ou au niveau des fonctions exécutives que des déficits spécifiques tels que des aphasies ou des apraxies (Anderson et al., 2001; Dennis, 1989).

À la lumière de cette littérature, il est donc légitime de postuler qu'une atteinte cérébrale précoce, telle celle engendrée par un épisode de SE sera préjudiciable pour le cerveau en maturation et elle aura des répercussions sur tout le développement cognitif futur du jeune enfant et plus particulièrement, sur celui des fonctions

exécutives puisque le cortex préfrontal est en développement rapide au cours des premières années de vie et que son développement se poursuit jusqu'au début de l'adolescence (Yakovlev et Lecours, 1967). En effet, le développement des aires corticales frontales s'effectue plus tardivement que celui des autres aires et ce processus s'accélère dans les premières années de vie (Diamond et Goldman-Rakic, 1985; Goldman-Rakic, 1987). Selon Goldman-Rakic (1987), la densité synaptique de ces aires atteint son niveau maximal vers 12 mois, assurant ainsi au système nerveux une flexibilité optimale pour répondre aux demandes de l'environnement. Elle décroîtra ensuite au profit d'une spécialisation de plus en plus importante des autres régions corticales et la densité synaptique adulte sera quant à elle atteinte vers l'âge de 16 à 18 ans, entraînant une diminution de la plasticité cérébrale. Le cortex frontal a un développement au long cours et selon certains auteurs (Kolb et Whishaw, 1990), cette région serait particulièrement vulnérable aux atteintes cérébrales durant l'enfance. Ainsi, des bébés ayant subi une blessure frontale avant deux ans ont un quotient intellectuel plus bas et ils obtiennent à l'âge adulte, des performances plus faibles sur des épreuves sensibles à la perte de l'intégrité du système frontal (Kolb et Whishaw, 1989).

Le cortex préfrontal est organisé de manière hiérarchique et il a plusieurs liens anatomiques bidirectionnels avec les systèmes limbique et réticulaire, le cortex associatif postérieur et les régions motrices frontales (Barbas, 1992; Fuster, 1993; Goldman-Rakic, 1987). Cette région corticale détient donc une position anatomique optimale pour coordonner les nouvelles informations sensorielles avec les expériences passées entreposées en mémoire afin de planifier un comportement. Dans la

littérature provenant des études lésionnelles animales et dans celles provenant de la clinique chez l'adulte, de nombreuses publications font état depuis longtemps de ce rôle directif des lobes frontaux dans la régulation du comportement (pour une revue de la littérature, voir Stuss et Benson, 1986) et c'est pourquoi ils ont été désignés comme étant le siège principal des fonctions exécutives. Le cortex préfrontal joue certainement un rôle de médiateur de premier plan dans les fonctions exécutives mais cette région est également dépendante de l'intégrité des autres zones cérébrales avec lesquelles elle échange de l'information. Voilà donc aussi une autre raison pour laquelle les atteintes cérébrales précoces auront un impact sur le développement des fonctions exécutives même si elles sont de nature globale (Anderson, 1998).

Le terme "fonctions exécutives" est un construit cognitif employé pour décrire l'ensemble des conduites nécessaires à la poursuite d'un objectif et sa réalisation (Lezak, 1995; Luria, 1966; Stuss et Benson, 1986; Welsh, Pennington et Groisser, 1991). Elles impliquent généralement les composantes suivantes: a) la capacité d'inhiber ou de différer une réponse jusqu'à un moment plus approprié, b) l'établissement d'un plan d'action stratégique, et c) la représentation mentale de la tâche incluant l'encodage des stimuli pertinents en mémoire et la vérification de l'état des objectifs poursuivis (Welsh et Pennington, 1988). Au niveau qualitatif, un dysfonctionnement des fonctions exécutives peut mener à de l'impulsivité, une faible initiative, de la rigidité et à des réponses erratiques et irréfléchies (Lezak, 1995). Les fonctions exécutives ont une importance capitale dans les apprentissages ou dans l'acquisition des habiletés de base chez les enfants et il est reconnu que leur dysfonctionnement perturbe le fonctionnement cognitif, académique et social (Anderson, 1998; Anderson

et Moore, 1995; Denckla, 1996; Dennis, 1989). Traditionnellement dans la population pédiatrique, en raison d'un manque de tâches adaptées, il existait peu de données cliniques sur les fonctions exécutives. Par nécessité, des épreuves destinées aux adultes ont été employées avec les enfants et ces derniers n'ont obtenu des résultats "normaux" que vers l'âge de 10 à 12 ans. Cette observation a conduit plusieurs à inférer à tort que les lobes frontaux étaient silencieux et donc, non fonctionnels avant l'adolescence. Plus récemment, des auteurs ont suggéré que des rudiments des fonctions exécutives sont présents tôt dans la vie et que celles-ci ont un cours de développement prolongé (Diamond, 1988; Diamond et Goldman-Rakic, 1986; Welsh et Pennington, 1988). De plus, chacune des composantes des fonctions exécutives peut avoir une trajectoire de développement différente et sa maturation se fait à un rythme qui lui est propre (Anderson et al., 2001). Des indices provenant d'une étude sur le fonctionnement frontal des enfants suggèrent également que le développement des fonctions exécutives s'opérerait par plateau et serait un processus avec de multiples stades (Passler, Isaac et Hynd, 1985). Il existe toutefois peu de modèles qui permettent de conceptualiser les premières fonctions exécutives et leur développement prolongé par plateaux.

Barkley (1997a, 1997b) a proposé une théorie du développement des fonctions exécutives dans laquelle l'inhibition comportementale est la composante de base du modèle. À celle-ci s'ajoutent quatre fonctions exécutives qui se développeront au cours de la petite enfance : la mémoire de travail non verbale, l'internalisation du langage, l'autorégulation des affects et la reconstitution. Toutes ces composantes agissent directement sur le contrôle moteur qui constitue le dernier élément du

modèle. Dans le présent travail, nous traiterons uniquement de l'inhibition comportementale et de ses liens avec l'autorégulation, qui constitue une des premières fonctions exécutives à se développer chez le jeune enfant. Selon cette théorie, l'émergence de l'autorégulation doit débiter avec la capacité à inhiber une réponse prépondérante pour laquelle il existe un renforcement interne ou externe immédiat, ou alors avec l'interruption d'un comportement qui est inefficace. Cette inhibition comportementale crée un délai dans la réponse durant lequel les autres fonctions exécutives peuvent être mises à contribution. Le bon fonctionnement des fonctions exécutives est donc dépendant de ce délai et ce dernier les protège également de l'interférence (Barkley, 1997b). L'inhibition comportementale est composée de trois processus inter-reliés. Le premier processus est l'inhibition d'une réponse prépondérante liée à un événement car l'individu ne peut pas s'engager dans un comportement d'autorégulation pour maximiser une issue future plus favorable s'il agit déjà pour maximiser les renforcements immédiats liés à l'événement et au contexte (Barkley, 1998). La capacité d'interrompre une séquence de comportements en cours est le second processus et il est tout aussi important pour l'autorégulation. En effet, afin de poursuivre des objectifs et de réaliser un but, il doit également exister une flexibilité et une sensibilité à l'erreur qui permettent à l'individu de modifier son comportement au fur et à mesure que la situation évolue et que les exigences ou les objectifs changent (Barkley, 1998). Finalement, l'inhibition comportementale implique également le contrôle de l'interférence. Cette composante est très importante notamment lors du délai au cours duquel les fonctions exécutives sont mises en action. Ce laps de temps est particulièrement sensible aux sources internes ou externes d'interférence (Fuster, 1989) et il doit donc être protégé contre celles-ci

afin que l'individu puisse mener à bien la poursuite de ses objectifs. Les problèmes d'inhibition et d'autorégulation proviendraient soit d'une déficience dans le développement, la structure et le fonctionnement du cortex préfrontal ou de ses connexions avec les autres parties du cerveau et plus particulièrement avec le striatum. Or un épisode de SE peut engendrer des dommages à cette structure et par conséquent, avoir des répercussions négatives sur le développement de l'inhibition comportementale et de l'autorégulation.

Welsh et Pennington (1988) ont suggéré qu'un domaine étudié par la psychologie développementale, la maîtrise de soi ou l'autocontrôle, pourrait refléter le fonctionnement du cortex préfrontal du jeune enfant. Pour ces auteurs, la maîtrise de soi serait un précurseur nécessaire au maintien d'un objectif en dépit d'un délai. À bien des égards ce concept est compatible avec la composante d'inhibition comportementale de la théorie de Barkley. La maîtrise de soi représente un accomplissement développemental majeur chez le jeune enfant et elle se développerait et se consoliderait graduellement au cours des seconde et troisième années de vie (Kopp, 1982; Vaughn, Kopp et Krakow, 1984). L'autocontrôle émerge quand l'enfant montre des signes d'une habilité à retarder certaines activités et à se conformer aux demandes de la personne qui s'en occupe et aux attentes sociales en l'absence d'une intervention externe (Kopp, 1982). Cela implique plus qu'une simple conscience mais bien une modification du comportement initiée par l'enfant qui se rappelle des informations qu'il a mémorisées. Il s'agit donc d'un changement majeur vers un système de monitoring interne même si cette habilité d'autocontrôle a une flexibilité et une capacité limitées pour retarder les comportements (Kopp, 1982). Selon Kopp

(1982), l'autocontrôle représente une étape intermédiaire presque finale d'une progression qui va de la modulation neurophysiologique à l'autorégulation. L'enfant atteint cette dernière étape d'autorégulation lorsqu'il peut volontairement surveiller et modifier ses comportements en cours dans le but de se conformer aux attentes de l'environnement. Cette habilité cognitive a donc un caractère nettement plus flexible et elle représente un aspect significatif de la socialisation chez l'enfant.

Vaughn et ses collaborateurs (1984) ont employé trois tâches de délai de gratification pour étudier le développement de la maîtrise de soi chez des jeunes enfants âgés de 18 à 30 mois. Les résultats de ces expériences démontrent que l'autocontrôle se manifeste tôt, vers 18 mois, et que l'âge a un effet significatif sur l'augmentation du temps de latence de la réponse des enfants. Au début, ce comportement est instable dans le temps et il varie selon les situations mais il gagne en stabilité avec l'âge (Vaughn et al., 1984). Ce facteur ne peut cependant pas expliquer à lui seul l'augmentation de la maîtrise de soi. D'autres facteurs tels les changements cognitifs et le développement de la médiation verbale pourraient également être impliqués (Vaughn et al., 1984). Or, selon Luria (1966; 1973), le contrôle verbal du comportement serait lié aux lobes frontaux. Plusieurs comportements évalués par les paradigmes de maîtrise de soi semblent donc cohérents avec le construit cognitif des fonctions exécutives et les processus liés au système préfrontal: a) générer et maintenir une intention en vue d'atteindre un but, et b) inhiber les réponses prématurées non adaptées à la poursuite de l'objectif (Welsh et Pennington, 1988). Bien qu'il existe peu de preuves anatomiques reliant les épreuves d'autocontrôle avec le cortex préfrontal, on peut tout de même légitimement formuler

l'hypothèse que cette habileté est un précurseur des fonctions exécutives matures observées chez l'adulte.

Objectifs expérimentaux

L'objectif principal de la présente recherche est d'évaluer l'impact d'une atteinte cérébrale précoce consécutive à un épisode d'état de mal épileptique sur le développement psychomoteur global et sur celui des fonctions exécutives en utilisant des tâches comportementales spécialement conçues à cet effet. À notre avis, il est de première importance de connaître et de comprendre les conséquences cognitives, neuropsychologiques, affectives et sociales d'un dommage cérébral précoce survenant au cours d'une étape cruciale du développement de l'enfant afin de pouvoir orienter les interventions les plus propices à la récupération ou à l'adaptation de ces fonctions. À cette fin, les travaux de cette thèse vont permettre de jeter un meilleur éclairage sur la nature des séquelles cognitives consécutives à un épisode de SE puisque nos échantillons d'enfants sont beaucoup plus homogènes en ce qui a trait à l'étiologie du SE que ceux des études antérieures. Cette homogénéité des échantillons permettra donc de relier avec plus de certitude les atteintes neuropsychologiques observées aux effets adverses des convulsions prolongées sans qu'il y ait de facteurs confondants qui viennent nuire à l'interprétation des résultats.

Première étude

L'objectif principal de la première étude consiste à évaluer l'impact d'un épisode de SE sur le développement psychomoteur de jeunes enfants. Dans un

deuxième temps, cette étude vérifiera s'il existe une relation entre la durée de l'épisode convulsif et la sévérité des atteintes du développement psychomoteur objectivées chez les enfants qui ont eu un épisode de SE.

Pour répondre à ces objectifs, une étude prospective a été menée auprès de 20 enfants ayant subi un premier épisode de SE supérieur à 30 minutes. Les enfants étaient âgés entre 2 mois et 20 mois lors de l'épisode de SE. Pour fins de comparaison, deux groupes de contrôles ont été employés, soit un groupe composé d'enfants témoins sans antécédent neurologique ou de retard de développement et un groupe de contrôle clinique constitué d'enfants ayant subi un premier épisode de convulsions fébriles simples. L'évaluation du développement psychomoteur avec un outil normalisé a eu lieu à trois mois post crise convulsive.

Hypothèses générales :

- i. Un état de mal épileptique entraînera une diminution des performances aux échelles évaluant le développement psychomoteur des enfants atteints, lesquels seront comparés à des sujets contrôles ayant eu des convulsions fébriles et à des enfants témoins.
- ii. Les convulsions prolongées des épisodes de SE seront plus préjudiciables que les convulsions brèves pour le développement psychomoteur. Plus spécifiquement, les enfants du groupe ayant subi un épisode d'état de mal épileptique obtiendront des quotients de développement psychomoteur plus faibles que les enfants ayant eu des convulsions fébriles et ces derniers obtiendront des quotients similaires à ceux des enfants témoins.

- iii. Il y aura un profil de performance particulier lié à la durée des convulsions, en ce sens que plus les crises de convulsions seront longues, plus le développement psychomoteur sera perturbé. Concrètement, il y aura une relation significative entre la durée de l'épisode de convulsions dans les crises d'état de mal épileptique et la gravité des atteintes du développement psychomoteur global.

Seconde étude

L'objectif principal de la seconde étude consiste à étudier le développement d'une des premières fonctions exécutives, la maîtrise de soi, auprès d'un groupe de jeunes enfants ayant subi un épisode d'état de mal épileptique et chez qui on suspecte la présence d'un dommage ou d'un dysfonctionnement cérébral qui compromettra plus particulièrement le développement du système préfrontal.

Pour ce faire, nous avons utilisé des paradigmes qui mesurent objectivement la maîtrise de soi chez un groupe de 12 enfants ayant subi un épisode de SE entre l'âge de 8 à 20 mois. De plus, pour effectuer des comparaisons, nous avons employé deux groupes contrôles, soit un groupe composé d'enfants témoins sans antécédent neurologique ou retard de développement et un groupe de contrôle clinique constitué d'enfants ayant subi un premier épisode de convulsions fébriles simples. L'évaluation de la maîtrise de soi a eu lieu à neuf mois post crise convulsive.

Hypothèses générales :

- i. Les enfants ayant subi un épisode de SE obtiendront des résultats plus faibles aux paradigmes évaluant la maîtrise de soi que les contrôles ayant subi un épisode de CF et les enfants témoins.
- ii. Les convulsions prolongées des épisodes de SE seront plus préjudiciables que les convulsions brèves pour le développement de la maîtrise de soi. Plus spécifiquement, les enfants du groupe ayant subi un épisode de SE obtiendront des résultats moindres aux épreuves évaluant la maîtrise de soi que les contrôles ayant eu des convulsions fébriles et ces derniers obtiendront des performances comparables à celles des enfants témoins.

Chapitre 2

Section expérimentale

Expérience 1

Conséquence d'un épisode d'état de mal épileptique sur le développement psychomoteur du jeune enfant

Roy, H., Lussier, F., Lortie, A., Lacroix, J. et Lassonde, M.

Résumé

Un état de mal épileptique (*Status epilepticus* [SE]) est un événement convulsif grave pouvant conduire à des séquelles neurologiques importantes ou à la mortalité. Cette condition est plus fréquente chez l'enfant. Peu d'études se sont toutefois intéressées au développement cognitif des enfants à la suite d'un épisode de SE et de plus, les résultats rapportés sont souvent contradictoires. Cette étude a été menée pour évaluer l'impact d'un épisode de SE sur le développement psychomoteur du nourrisson. À cet effet, un groupe de 20 enfants (âge moyen : 16,06 mois) a été évalué après un épisode de SE. Ces enfants ont été comparés à un groupe de 34 enfants témoins (âge moyen : 13,89 mois) et à un groupe de 9 enfants ayant subi un premier épisode de convulsions fébriles (CF) (âge moyen : 17,97 mois). Le développement psychomoteur a été évalué 3 mois après la crise de SE ou de CF et à un âge équivalent pour le groupe témoin. Des différences significatives, au détriment des enfants du groupe SE, ont été observées sur le quotient de développement global et à 4 échelles sur 5 lorsqu'ils ont été comparés aux enfants témoins. Le groupe CF ne s'est pas démarqué ni du groupe SE ni du groupe témoin. Ces résultats suggèrent qu'un seul épisode de SE crée un retard au niveau du développement psychomoteur durant la petite enfance. Un suivi à plus long terme semble donc souhaitable pour vérifier si ce retard sera permanent ou pour observer si d'autres atteintes cognitives vont émerger durant le développement.

Mots clés : Status epilepticus, convulsions prolongées, enfant, développement psychomoteur

Introduction

L'état de mal épileptique (*Status epilepticus* [SE]) est une condition médicale qui survient à la suite d'une série de crises épileptiques successives sans reprise de conscience entre celles-ci ou à la suite d'une activité épileptique tellement prolongée qu'elle crée une condition stable et durable (Gastaut, 1973, 1983). Le cerveau en développement est particulièrement vulnérable à l'activité convulsive et des dommages permanents peuvent survenir dans le cerveau d'un nouveau-né sous des conditions qui n'affectent pas le cerveau mature (Wasterlain et Duffy, 1976; Wasterlain, 1976). Le cerveau immature est plus enclin aux états de mal épileptique car les mécanismes qui contrôlent l'excitation et la synchronisation des neurones se développent séparément dans le jeune cerveau, ce qui résulte en une augmentation et ensuite en une diminution de la sensibilité aux convulsions (Wasterlain, Fujikawa, Penix et Sankar, 1993). Bien qu'il y ait peu de consensus dans la littérature, il semble que le risque de morbidité relié à un épisode d'état de mal épileptique soit plus grand chez l'enfant que chez l'adulte, surtout chez les très jeunes enfants (Aicardi et Chevrie, 1983; Morton, DeLorenzo, Garnett, Pellock et DeLorenzo, 1998). Cependant, le devenir psychomoteur, cognitif et social de cette population a suscité peu d'études empiriques. La plupart des résultats rapportés sont peu satisfaisants, ils sont souvent contradictoires et peu d'études ont employé une évaluation psychométrique formelle. De plus, aucune étude n'a employé un groupe de contrôle clinique, tels des enfants qui ont convulsé brièvement. À cet effet, nous croyons que les convulsions fébriles simples (CF) constituent un excellent groupe contrôle pour évaluer l'impact des convulsions prolongées sur le développement psychomoteur et cognitif du jeune

enfant puisque les CF sont brèves, d'une durée inférieure à 15 minutes et il n'y a généralement pas de récurrences à l'intérieur d'une période de 24 heures (Knudsen, Paerregaard, Andersen et Andresen, 1996). De plus, il est généralement reconnu que le pronostic est bon pour la plupart des enfants et les cas de mortalité sont très rarement rapportés (Annegers, Hauser, Elveback et Kurland, 1979; Nelson et Ellenberg, 1978). En effet, les recherches en provenance d'études prospectives ou de cohortes de population d'enfants ayant eu un épisode de CF n'ont pas trouvé de déficit subséquent tant au plan du développement psychomoteur (Aldridge Smith et Wallace, 1982) qu'au niveau intellectuel (Nelson et Ellenberg, 1978), académique ou comportemental (Verity, Butler et Golding, 1985; Verity, Greenwood et Golding, 1998).

Les SE s'observent à tout âge avec une prévalence marquée chez le jeune enfant et l'adulte âgé de plus de 60 ans (Eriksson et Koivikko, 1997; Pellock, 1994). Chez les enfants, 40% des cas surviennent avant l'âge de 2 ans (Shinnar et al., 1997). Plusieurs études animales et humaines suggèrent qu'une activité électrique prolongée puisse provoquer d'elle-même des dommages cérébraux et occasionner une dysfonction cognitive (Hoch, Hill et Oas, 1994; Meldrum, 1978). La durée de l'épisode de SE est donc un déterminant important dans le pronostic car plus l'attaque est longue, plus le devenir risque d'être sérieux voire mortel (Delgado-Escueta et Enrile-Bascal, 1983; Lowenstein et Alldredge, 1993; Towne, Pellock, Ko et DeLorenzo, 1994). Il existe une période entre 30 et 60 minutes où les changements cellulaires produits par les convulsions peuvent être réversibles mais au-delà de 60 minutes des dommages

cellulaires permanents se développent et la mort cellulaire est évidente (Corsellis et Burton, 1983; Meldrum, 1983; Meldrum et Brierley, 1973).

Dans une étude menée auprès de 20 patients décédés durant ou après un épisode de SE, l'examen post-mortem a révélé que l'hippocampe est la région cérébrale la plus vulnérable aux dommages (Corsellis et Burton, 1983) et cette atteinte est présente rapidement après un épisode de SE. En effet, chez l'enfant un œdème de l'hippocampe perdurant jusqu'à cinq jours post SE a été objectivé à l'aide d'un examen de résonance magnétique (Scott et al., 2002). D'autres régions subissent cependant une nécrose cellulaire importante telles que les couches médianes du néocortex, du thalamus et parfois du striatum, des régions qui sont toutes importantes du point de vue de certaines fonctions cognitives. Une déplétion a aussi été observée dans les cellules de Purkinje du cervelet (Corsellis et Burton, 1983). Plus récemment, des pertes de neurones ont été rapportées dans les cortex piriforme et entorhinal chez l'homme (Fujikawa, Itabashi, Wu et Shinmei, 2000). D'autre part chez les patients décédés en bas âge, les altérations cellulaires peuvent être encore plus étendues (Corsellis et Burton, 1983). Quelques études chez l'adulte (Lansberg et al., 1999), l'enfant (Aicardi et Baraton, 1971; Aicardi, 1986; Lawson et al., 2000) et l'animal (Holmes, 1997; Wasterlain, 1976) rapportent la présence d'atrophie cérébrale à la suite d'un SE. Il existe également plusieurs études expérimentales (Lothman, 1990), radiologiques (Aicardi et Baraton, 1971; Aicardi et Chevrie, 1970) et pathologiques (Corsellis et Burton, 1983; Soffer, Melamed, Assaf et Cotev, 1986) qui démontrent qu'une activité électrique prolongée, sans étiologie sous-jacente, est suffisante pour

occasionner des dommages cellulaires et altérer les fonctions physiologiques (Wasterlain et al., 1993).

Il existe toutefois très peu d'études empiriques qui ont évalué les conséquences fonctionnelles ou cognitives de ces dommages cérébraux, tant chez l'adulte que l'enfant mais deux études effectuées auprès d'une population d'épileptiques adultes fournissent des éléments qui appuient l'hypothèse voulant que le SE cause des séquelles cognitives. Dans la première, 94 adultes ayant une histoire détaillée en regard des crises épileptiques ont été évalués au moyen d'un test de rendement intellectuel, d'une batterie neuropsychologique, d'une échelle d'ajustement social et d'un questionnaire de fonctionnement psychosocial (Dodrill, 1986). Les sujets ont été répartis dans quatre groupes en fonction de la fréquence des crises à vie: 1) 2 à 10 crises généralisées (moyenne: 4 crises), 2) 11 à 100 crises généralisées (moyenne: 30 crises), 3) plus de 100 crises généralisées (moyenne: 200 à 300 crises) et, 4) un épisode de SE et une moyenne de 40 crises. Les groupes 3 et 4 ont obtenu les moins bonnes performances aux tests mais le groupe de SE a obtenu des performances significativement inférieures au test de rendement intellectuel et aux épreuves neuropsychologiques évaluant l'attention, le contrôle attentionnel, la mémoire visuospatiale, la mémoire auditive non-verbale et la localisation tactile alors que le groupe ayant eu plus de 100 crises se distingue négativement sur les mesures d'ajustement émotionnel et de fonctionnement psychosocial. De plus le groupe de SE a obtenu le plus grand pourcentage de scores se situant à l'extérieur des limites de la moyenne à tous les tests cognitifs. D'autres variables telles l'âge, le début et la durée

des crises ainsi que la médication ne semblent pas avoir eu d'impact sur ces résultats. Ces variables ne sont donc pas responsables des différences observées dans les scores aux tests de rendement intellectuel et neuropsychologiques. Notons de plus que les sujets du groupe SE ont eu significativement moins de crises que les patients appartenant au groupe de 100 crises et plus. En conséquence, un état de mal épileptique semble suffisant par lui-même pour causer un déclin dans les performances cognitives (Dodrill, 1986). La seconde étude a été menée auprès de 143 adultes épileptiques dont 9 ont fait un épisode de SE et les conclusions abondent dans le même sens que la première étude. En effet, à la suite d'évaluations pré et post SE de patients épileptiques et de leurs contrôles épileptiques appariés pour le sexe, l'âge et l'éducation, les résultats des patients SE au test de rendement intellectuel et à une batterie neuropsychologique se sont nettement détériorés à la suite de l'épisode de SE alors que ceux des contrôles épileptiques se sont maintenus. Certains résultats doivent toutefois être considérés avec précaution car les crises convulsives de tous les sujets n'étaient pas parfaitement contrôlées, particulièrement dans le groupe SE et ceci peut avoir eu un impact sur les performances rapportées. Les auteurs concluent tout de même qu'un épisode de SE peut exercer un effet adverse sur les habiletés cognitives distinct des effets de la maladie neurologique sous-jacente (Dodrill et Wilensky, 1990).

À la lumière de ces résultats, il est donc raisonnable de postuler qu'un épisode de SE aura un effet adverse sur le développement cérébral et sur les fonctions cognitives. Chez l'enfant, les séquelles les plus susceptibles de subsister seraient des déficits moteurs et cognitifs mais encore une fois, il existe peu de données fiables qui

appuient sans équivoque cette hypothèse. La première recherche à s'intéresser à ce problème fut celle de Aicardi et Chevrie en 1970 qui ont étudié rétrospectivement le devenir de 239 cas d'un premier épisode de SE, d'une heure et plus, chez des enfants âgés de un mois à 15 ans. De leurs patients, 11% sont morts durant ou après le SE tandis que 20% et 33% ont développé, respectivement, des séquelles motrices ou un retard intellectuel évalué par un quotient intellectuel inférieur à 80. Ces enfants avaient auparavant un développement considéré normal. Des résultats similaires ont été rapportés dans une étude canadienne prospective menée auprès de 52 enfants ayant eu un épisode de SE d'au moins 30 minutes d'étiologie idiopathique ou symptomatique (Yager, Cheang et Seshia, 1988). Pour 34 des 52 enfants, il s'agissait d'un premier épisode et au total, 49 ont été suivis sur une période variant de un à 18 mois. Chez les enfants auparavant normaux, 30% ont développé des séquelles neurodéveloppementales, malheureusement non spécifiées par les auteurs, tandis que chez 25% des enfants ayant des antécédents, on a observé une détérioration de leur état. Le taux de mortalité était quant à lui de 6%. D'autre part, les auteurs rapportent que les facteurs qui prédisent un mauvais pronostic sont une durée supérieure à 60 minutes, des antécédents de convulsion et, une étiologie symptomatique. En fait, l'issue a été favorable chez les enfants dont les convulsions étaient d'origine idiopathique (Yager et al., 1988). Dans une autre recherche canadienne, le taux de nouvelles séquelles neurologiques chez des enfants sans antécédent est également relativement élevé (Lacroix, Deal, Gauthier, Rousseau et Farrell, 1994). Les dossiers de 147 enfants âgés de moins de 16 ans et ayant subi un épisode de SE de plus de 30 minutes ont été revus rétrospectivement sur une période de 10 ans. Parmi les 114 patients normaux, 30% ont développé de nouveaux déficits et ceux-ci étaient toujours

présents un an après la sortie de l'hôpital dans 68% des cas. Des analyses statistiques effectuées sur ce groupe ont révélé que la présence d'antécédents neurologiques ainsi que l'arrivée du SE avant l'âge de 4 ans étaient les meilleurs marqueurs d'une issue défavorable (Lacroix et al., 1994). Une autre étude a révélé que 5% des 57 cas pédiatriques sans antécédent neurologique suivis sur une période moyenne de 21,8 mois ont développé des séquelles sévères incluant un retard dans le développement du langage, un déficit psychomoteur et de l'épilepsie à la suite d'un épisode de SE (van Esch, Ramlal, van Steensel-Moll, Steyerberg et Derksen-Lubsen, 1996). De plus, 19% des enfants avaient développé des déficits légers à modérés, consistant principalement en un retard de langage de six mois à deux ans (van Esch et al., 1996). Notons cependant que le retard dans le développement du langage a été évalué sur la base d'un questionnaire de dépistage et qu'il ne s'agissait donc pas de données objectives mesurées empiriquement. Dans une autre étude menée auprès de 65 enfants, 9,2% des cas sans antécédent neurologique ont développé des séquelles cognitives majeures ou mineures tandis que chez 7,7% des enfants ayant des antécédents, l'épisode de SE a significativement détérioré leur état (Eriksson et Koivikko, 1997). De plus, 23% de l'échantillon a développé de l'épilepsie subséquente. D'autre part, ces auteurs mentionnent que la présence de déficits cognitifs mineurs est probablement sous estimée car ils n'ont pas fait d'évaluation neuropsychologique.

Les résultats des recherches répertoriées au niveau pédiatrique sont donc équivoques. Plusieurs biais méthodologiques peuvent être responsables de ce manque de consensus. Premièrement, la durée de l'épisode de SE n'est pas équivalente dans

toutes les études. Ainsi, de plus en plus un critère plus court (30 versus 60 minutes) est adopté et cela pourrait être en partie mis en cause dans le meilleur pronostic observé depuis 10 ans (Wasterlain, Fujikawa et al., 1993). De plus, les épisodes de SE sont maintenant traités plus agressivement au niveau pharmacologique et étant donné que la probabilité de détérioration neurologique est reliée à la durée du SE, les dommages produits antérieurement étaient probablement plus importants (Dodrill et Wilensky, 1990). Deuxièmement, la plupart des études ont un schème rétrospectif et proviennent d'hôpitaux spécialisés, elles sont donc tendancieuses car les cas plus lourds ont plus de chances d'y avoir été référés (Dodrill et Wilensky, 1990). En plus, ces études n'ont pas utilisé un schème expérimental avec un groupe contrôle et il y a eu peu d'évaluation cognitive objective. Troisièmement, à la suite d'un épisode de SE, il peut y avoir des signes subtils d'atteintes et le diagnostic de déficit neurologique mineur requiert une évaluation neuropsychologique (Eriksson et Koivikko, 1997) mais malheureusement très peu de chercheurs ont utilisé de tels outils dans leur suivi et quand des tests ont été employés, seule l'intelligence fut évaluée. Or certains déficits cognitifs influencent peu ou pas le quotient intellectuel. Il est donc possible que la présence de séquelles plus discrètes ait été sous évaluée dans les études antérieures. En effet, dans les deux seules études qui ont employé une évaluation formelle intellectuelle et neuropsychologique au niveau adulte, un déclin a été observé sur plusieurs mesures et ce déclin n'a pu être attribué à une pathologie sous-jacente ou à d'autres variables neurologiques (Dodrill, 1986; Dodrill et Wilensky, 1990).

En regard de ces biais méthodologiques, il est possible que les études antérieures aient sous évalué la présence de séquelles neuropsychologiques plus discrètes. Aussi, à la lumière de cette analyse et du relevé de littérature, nous croyons qu'un épisode de SE aura un impact défavorable sur le développement cérébral de jeunes enfants et plus cet épisode sera long, plus les séquelles seront importantes. Il est de première importance de connaître et de comprendre les conséquences cognitives, neuropsychologiques, affectives et sociales d'un dommage cérébral précoce survenant au cours d'une étape cruciale du développement de l'enfant afin de pouvoir orienter les interventions les plus propices à la récupération de ces fonctions. À cet effet, la présente étude se propose de pallier à certains de ces biais méthodologiques mentionnés précédemment en utilisant des outils d'évaluation objectifs à l'intérieur d'un schème expérimental prospectif pour évaluer l'impact d'un épisode de SE sur le développement psychomoteur des jeunes enfants. De plus pour fin de comparaisons, deux groupes contrôles seront employés, soit un groupe composé d'enfants témoins sans antécédent neurologique ou retard de développement et un groupe de contrôle clinique constitué d'enfants ayant subi un premier épisode de convulsions fébriles simples. Dans un deuxième temps, nous vérifierons s'il existe une relation linéaire entre la durée de l'épisode convulsif et la sévérité des atteintes objectivées chez les enfants qui ont eu un épisode de SE.

Méthodologie

Sujets

Quarante-deux patients ayant subi un épisode de SE ont été recrutés à l'unité de soins intensifs de l'Hôpital Sainte-Justine durant la période avril 1992 à mai 1995. Après la révision des dossiers médicaux, 22 dossiers ont été exclus de l'étude (antécédents neurologiques : n=5; encéphalite : n=3; méningite : n=4; récurrence SE : n=1; âge < 2 mois : n=2; âge > 21 mois : n=6; abandon : n=1). Le groupe expérimental était donc composé de 20 enfants (9 filles et 11 garçons) n'ayant pas de retard de développement (groupe SE). Ils ont tous subi un premier épisode de SE d'une durée minimale de 30 minutes, soit dans un contexte de maladie fébrile (élévation de la température corporelle au-dessus de 38°C; n=16), soit dans le cadre d'une épilepsie contrôlée (n=1) ou d'étiologie indéterminée (n=3). Ce groupe était donc principalement constitué d'enfants ayant subi un épisode de convulsions fébriles prolongées afin d'accroître les chances que ces enfants soient préalablement normaux. Au moment du SE, les sujets étaient âgés en moyenne de 12,87 mois ($SD = 4,98$ mois). Lors de l'évaluation les sujets étaient âgés en moyenne de 16,06 mois ($SD = 5,45$ mois) et aucun enfant ne recevait de médication anti-convulsivante. De plus, aucun enfant de ce groupe n'a eu de récurrence d'épisode de SE avant l'évaluation.

Afin d'évaluer l'impact des convulsions prolongées sur le développement psychomoteur, deux groupes contrôles ont été recrutés. Le premier groupe contrôle était constitué de 34 enfants (13 filles et 21 garçons), sans antécédent neurologique ou de retard de développement (groupe Témoin). Ils ont été recrutés dans la région

montréalaise et inclus dans l'étude sur la base de leur âge. Lors de l'évaluation, ils étaient âgés en moyenne de 13,89 mois ($SD = 5,73$ mois). Dans un deuxième temps, afin d'évaluer si le groupe d'enfants SE avait un profil de développement particulier lié à la durée des convulsions, 33 enfants ayant subi un épisode de convulsions fébriles inférieur à 15 minutes ont été recrutés à l'urgence de l'Hôpital Sainte-Justine durant la période de mai 1998 à décembre 1999. De ce groupe, 24 dossiers ont été rejetés (refus de participer : $n=9$; récurrence CF : $n=1$; âge > 21 mois : $n=14$) et les neuf sujets (3 filles et 6 garçons) sélectionnés constituent le second groupe de contrôle clinique (groupe CF). Pour tous ces sujets, il s'agissait d'un premier épisode de CF et aucun n'avait d'antécédent neurologique ou de retard de développement. Lors de la crise de CF, les sujets étaient âgés en moyenne de 14,28 mois ($SD = 4,17$ mois). Au moment de l'évaluation, ils étaient âgés en moyenne de 17,97 mois ($SD = 4,36$ mois) et ils ne recevaient pas de médication anti-convulsivante.

Procédure et instrument

Après l'obtention du consentement, le développement psychomoteur de tous les sujets a été évalué individuellement lors d'une rencontre de deux heures où un parent était présent. Pour les sujets des groupes SE et CF, l'évaluation a eu lieu, respectivement, en moyenne 3,19 mois ($SD = 1,40$ mois) et 3,68 mois ($SD = 0,58$ mois) après l'épisode de convulsion. La différence de temps entre ces délais d'évaluation n'est pas significative [$F(1,28) = 1,036, p > 0,05$].

Le développement psychomoteur a été évalué à l'aide des Échelles de développement de Griffiths (Griffiths, 1954; 1976) selon la procédure proposée par l'auteur. Cet outil permet d'obtenir un quotient de développement global, lequel est composé de 5 échelles pour ce groupe d'âge. Celles-ci couvrent les principaux domaines de développement : motricité globale (par exemple : grimpe sur une chaise basse, marche à reculons), compétences personnelles/sociales (par exemple : enlève ses souliers et ses chaussettes, connaît une partie de son corps), langage (par exemple : identifie 2 objets, utilise 9+ mots clairs), coordination œil-main (par exemple : gribouille librement et volontairement, tour de 3 blocs), performance (par exemple : encastrement de 3 formes, place le couvercle sur la boîte). Ce test a donc été choisi car il permet de distinguer entre un enfant qui a un retard global de développement psychomoteur et celui qui a un retard spécifique de développement dans une sphère particulière. Dans cette étude, les scores sont calculés de la façon suivante pour chacune des échelles: l'âge mental, obtenu à partir du nombre total d'items réussis à l'échelle, est divisé par l'âge chronologique, en mois, de l'enfant. Cette valeur est ensuite multipliée par 100 pour obtenir le quotient de développement de chacune des cinq échelles. La moyenne de toutes les échelles donne le quotient de développement global (QDG).

Analyse des données

Dans un premier temps, des analyses statistiques d'analyse de variance, de chi-carré et de corrélation ont été réalisées afin d'évaluer l'homogénéité des trois groupes en ce qui a trait aux facteurs âge, sexe et niveau de scolarité familial. Les effets du sexe et du niveau de scolarité familial sur le quotient de développement psychomoteur

global ont également été évalués à l'aide d'une analyse de variance et d'une corrélation de Pearson, respectivement. Par la suite, les effets d'un épisode de SE sur le développement psychomoteur ont été évalués à l'aide d'une analyse de variance à un facteur ('groupe') à trois niveaux (SE, CF, Témoin) sur chacun des six quotients obtenus aux Échelles de développement de Griffiths. Lorsque l'effet principal était significatif, l'analyse a été poursuivie avec des comparaisons *a posteriori* des moyennes des groupes selon la procédure de Tukey. Finalement, pour évaluer l'effet de la durée des convulsions sur le développement psychomoteur des enfants du groupe SE, des analyses de corrélation de Pearson ont été effectuées entre la durée des convulsions et les six quotients obtenus aux échelles du Griffiths. Le seuil de signification a été fixé à $p < 0,05$ pour toutes ces analyses statistiques.

Résultats

Composition des groupes

Les données sociodémographiques des groupes sont présentées au tableau I. Une ANOVA a révélé qu'il n'existe pas de différence significative d'âge entre les trois groupes [$F(2,62) = 2,371, p > 0,05$]. La répartition des sexes dans les sous-groupes a été évaluée à l'aide du test de Chi-carré de Pearson. Pour tous les sous-groupes, les sexes sont répartis de façon équivalente [$\chi^2 = 0,418, p > 0,05$]. Au niveau du quotient de développement global du Griffiths (QDG), aucune différence significative n'a été observée entre les performances des filles et des garçons [$F(1,62) = 0,394, p > 0,05$]. Dans notre échantillon il n'existe donc pas de différences liées au sexe dans la performance aux échelles de développement psychomoteur.

Finalement, en ce qui a trait au niveau de scolarité, la moyenne de scolarité entre les deux parents a été considérée. Nous avons donc inclus ce facteur dans nos analyses statistiques afin de mesurer son impact sur le développement psychomoteur dans notre échantillon de sujets. Les moyennes de scolarité des parents pour les trois groupes sont présentées au tableau I. Pour le groupe d'enfants témoins, les analyses ont été réalisées avec 33 enfants puisqu'il y avait une donnée manquante. Une ANOVA a révélé qu'il existe une différence significative du niveau de scolarité des parents entre les trois groupes [$F(2,61) = 6,553, p < 0,05$]. Des comparaisons *a posteriori* à l'aide de la procédure de Tukey ont révélé que la moyenne de scolarité des parents des enfants témoins est significativement plus élevée que celle des parents des enfants des groupes SE et CF [$p < 0,05$]. Ce niveau de scolarité n'est toutefois pas différent lorsque l'on compare les groupes SE et CF [$p > 0,05$]. Étant donné cette différence significative en faveur des enfants témoins, les analyses ont été poursuivies afin de voir s'il y existe une corrélation entre le QDG de tous les enfants et la moyenne de scolarité familiale. Un test de corrélation de Pearson a été effectué et aucune relation linéaire significative n'a été observée entre ces deux variables [$r = 0,245, p > 0,05$]. Le niveau de scolarité des parents n'a donc pas été pris en compte lors de l'analyse des scores obtenus à l'échelle de développement psychomoteur.

Tableau I. Données médicales et sociodémographiques

Groupes	Taille	Genre (F/M)	Âge convulsions Mois (SD)	Âge évaluation Mois (SD)	Délai d'évaluation Mois (SD)	Durée convulsions Minutes (SD)	Scolarité familiale Années (SD)
SE	20	9 / 11	12,87 (4,98)	16,06 (5,45)	3,19 (1,40)	52,25 (21,73)	12,35 (3,16)
CF	9	3 / 6	14,28 (4,17)	17,97 (4,36)	3,68 (0,58)	2,78 (1,92)	11,94 (2,34)
Témoins	34	13 / 21		13,89 (5,72)			14,81 (2,73)

Développement psychomoteur

Les quotients moyens obtenus aux échelles du Griffiths pour chacun des groupes sont présentés à la figure 1. Des différences significatives ont été observées entre les trois groupes au niveau du QDG, ainsi qu'à quatre échelles du Griffiths : QDG [$F(2,62) = 7,602, p < 0,001$]; Compétences personnelles et sociales [$F(2,62) = 4,099, p < 0,05$]; Langage [$F(2,62) = 3,374, p < 0,05$]; Coordination œil-main [$F(2,62) = 4,807, p < 0,05$] et Performance [$F(2,62) = 6,414, p < 0,05$]. Quant à l'échelle de la motricité globale, seule une tendance a été observée [$F(2,62) = 2,971, p = 0,059$]. Les comparaisons *a posteriori* ont révélé que les enfants du groupe SE ont obtenu des quotients de développement significativement inférieurs sur toutes les échelles sauf à celle de la motricité globale [$p = 0,089$] lorsqu'ils sont comparés aux enfants témoins : QDG [$p = 0,001$]; Compétences personnelles et sociales [$p = 0,021$]; Langage [$p = 0,034$]; Coordination œil-main [$p = 0,009$] et Performance [$p = 0,002$] alors que les enfants du

groupe CF ne se sont pas démarqués ni des enfants du groupe SE ni des enfants témoins.

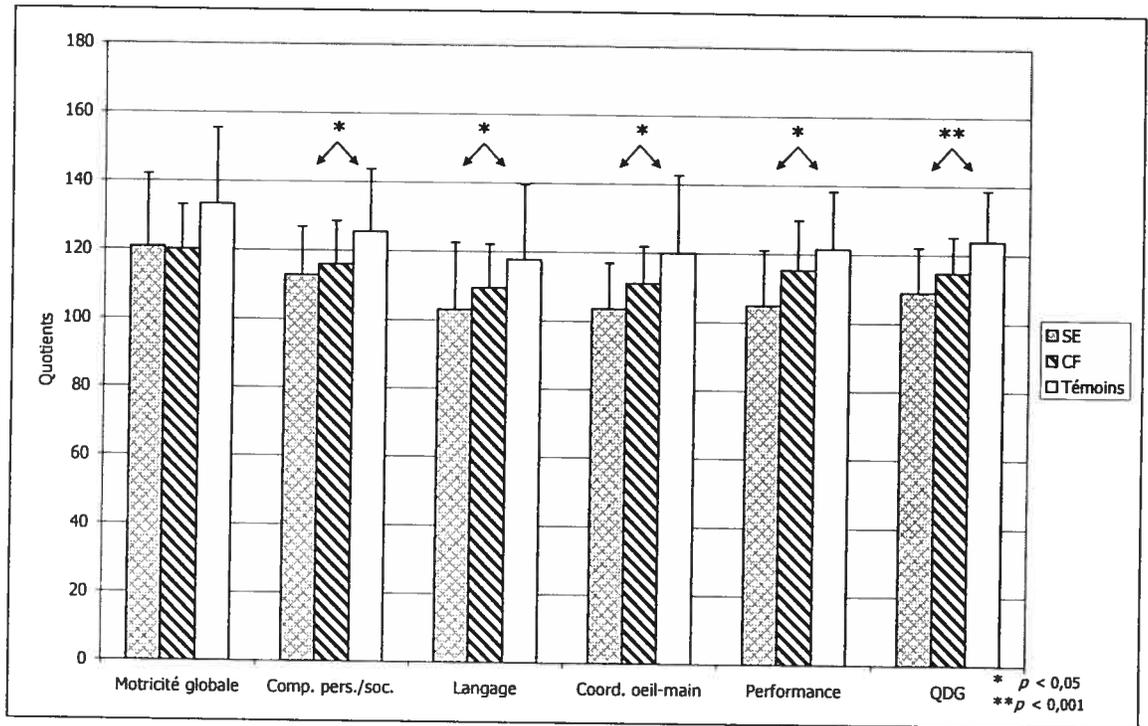


Figure 1. Quotients de développement obtenus aux Échelles de développement de Griffiths

Afin d'explorer davantage la signification de la tendance statistique observée à l'échelle de la motricité globale, d'autres analyses ont été effectuées sur la base que ce résultat représentait peut-être une préservation liée à une fenêtre critique de développement cérébral. En effet, la motricité globale des enfants du groupe SE était probablement suffisamment développée lorsque la plupart des enfants ont subi leur crise convulsive prolongée et donc par conséquent, cette fonction était plus robuste à un dysfonctionnement cérébral. Les enfants du groupe SE ont donc été séparés en deux sur la base de leur âge au moment de l'épisode de SE (groupe SE-petit, âge < 11

mois; groupe SE-grand, âge \geq 11 mois). Une séparation similaire a été effectuée pour les deux groupes de comparaison. Des analyses de comparaison de moyenne ont été effectuées pour chaque tranche d'âge (petit et grand). Pour la tranche des plus jeunes, les analyses statistiques ont été menées seulement avec deux groupes (SE-petit, $n=7$; témoin-petit, $n=15$) étant donné qu'il n'y avait pas suffisamment d'enfants dans le groupe CF-petit ($n=2$). Les quotients moyens obtenus aux échelles du Griffiths pour ces deux groupes sont présentés à la figure 2. Des différences significatives en faveur du groupe témoin ont été observées au QDG ainsi qu'à deux échelles du Griffiths : QDG [$t(20) = 2,173, p < 0,005$]; Motricité globale [$t(20) = 2,044, p < 0,005$] et Coordination œil-main [$t(20) = 2,173, p < 0,005$].

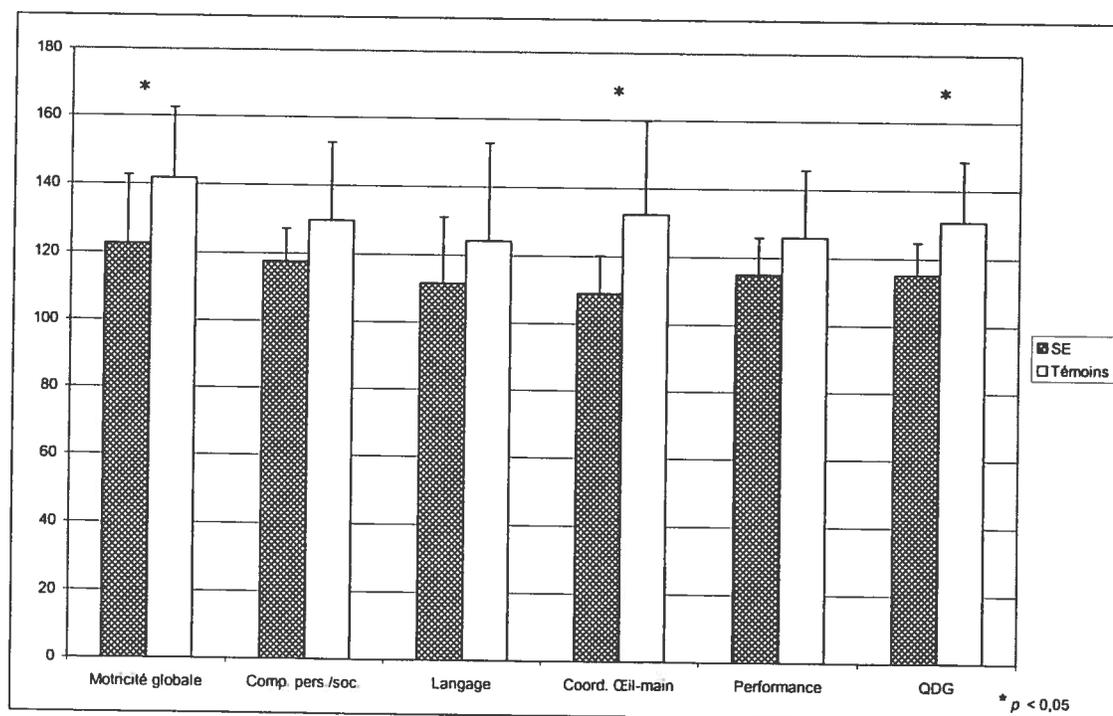


Figure 2. Quotients de développement obtenus aux Échelles de développement de Griffiths pour les groupes plus jeunes

Pour les enfants qui étaient plus âgés, les analyses de comparaison de moyenne ont été faites avec les trois groupes (SE-grand, n=13; CF-grand, n=7; témoin-grand, n=19). Les quotients moyens obtenus aux échelles de développement psychomoteur sont illustrés à la figure 3. Des différences significatives ont été trouvées entre les trois groupes au niveau du QDG et à trois échelles du Griffiths : QDG [$F(2,38) = 5,411, p < 0,05$]; Compétences personnelles et sociales [$F(2,38) = 3,441, p < 0,05$]; Langage [$F(2,38) = 3,344, p < 0,05$] et Performance [$F(2,38) = 6,631, p < 0,05$]. Les comparaisons *a posteriori* ont révélé que les enfants du groupe SE-grand ont obtenus des quotients de développement significativement inférieurs à toutes ces échelles lorsqu'ils sont comparés aux enfants témoins : QDG [$p = 0,007$]; Compétences personnelles et sociales [$p = 0,05$]; Langage [$p = 0,036$] et Performance [$p = 0,002$]. Les enfants du groupe CF-grand ne se sont pas démarqués ni des enfants du groupe SE-grand ni des enfants témoins.

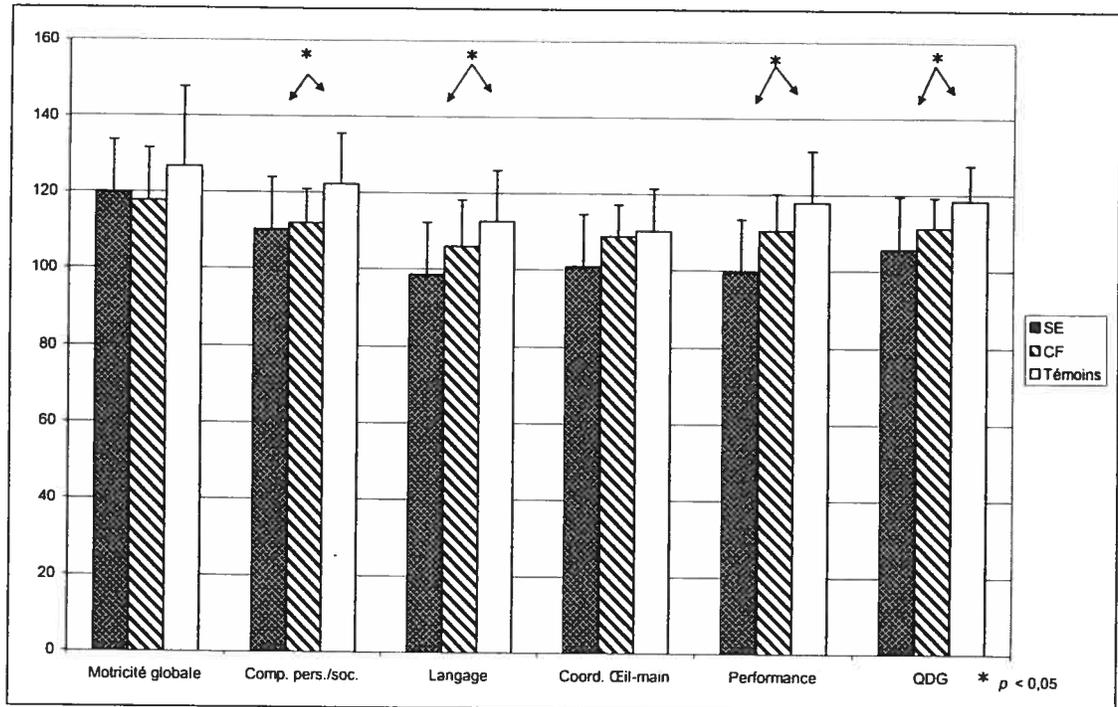


Figure 3. Quotients de développement obtenus aux Échelles de développement de Griffiths pour les groupes plus vieux

D'autre part, il est intéressant de noter que les quotients de développement psychomoteur obtenus par les enfants des trois groupes sont plus élevés que la valeur de 100. Cette dernière signifie habituellement que l'enfant a atteint un stade de développement en accord avec son âge chronologique. Un score plus élevé devrait donc signifier que les enfants des trois groupes sont plus avancés dans leur développement. Nous croyons cependant que ce n'est pas le cas et que malgré tout, les enfants du groupe SE sont moins avancés dans leur développement que les enfants témoins. Nous pensons que ces résultats peuvent s'expliquer davantage par des facteurs liés à l'instrument. Cet aspect sera couvert dans la section discussion.

Durée des convulsions et développement psychomoteur

La durée moyenne de l'épisode de convulsions était de 52,25 minutes ($SD = 21,73$ minutes; étendue : minimum : 30 minutes, maximum : 100 minutes) pour les enfants du groupe SE. Afin de vérifier s'il existe une corrélation entre la durée de l'épisode de convulsions et les quotients de développement obtenus au Griffiths, un test de corrélation de Pearson a été effectué sur chacune des échelles et aucune relation linéaire significative n'a été observée entre ces deux variables : Motricité globale [$r = -0,090, p > 0,05$], Compétences personnelles et sociales [$r = -0,135, p > 0,05$], Langage [$r = 0,161, p > 0,05$], Coordination œil-main [$r = 0,167, p > 0,05$], Performance [$r = 0,119, p > 0,05$] et QDG [$r = 0,053, p > 0,05$]. Dans notre étude, contrairement aux attentes, les convulsions les plus prolongées ne semblent donc pas avoir un effet plus préjudiciable sur le développement psychomoteur des enfants du groupe SE que celles de moindre durée.

Discussion

Les résultats de la présente étude démontrent qu'un épisode unique d'état de mal épileptique affecte négativement le développement psychomoteur de nourrissons âgés entre 3 et 21 mois lors du SE. De plus, cet épisode semble causer un profil d'atteintes sélectives dans le développement psychomoteur selon le moment où a eu lieu la crise convulsive. En outre, contrairement à nos attentes, les crises convulsives les plus prolongées ne semblent pas avoir un impact plus néfaste sur le développement psychomoteur que celles de moindre durée chez les enfants du groupe SE. Finalement, les résultats suggèrent également que la version des Échelles de développement de Griffiths utilisée dans cette étude est désuète car les quotients de développement

obtenus par les enfants des trois groupes sont plus élevés que la valeur théorique attendue de 100. Chacun de ces résultats sera discuté séparément.

Développement psychomoteur

La petite enfance est une période de croissance cérébrale et de développement rapide. C'est aussi une période critique de développement humain au cours de laquelle s'établissent les fondements de tout le développement ultérieur. Certaines formes d'activité épileptique, quand elles sont présentes durant le développement, peuvent modifier la maturation cérébrale et provoquer ainsi une condition d'épilepsie chronique et/ou d'autres déficits cognitifs (Jensen, 1999). Dans notre étude, l'état de mal épileptique semble avoir un impact négatif sur le cerveau immature des nourrissons résultant en des quotients de développement psychomoteur plus faibles à trois mois post crise convulsive. Un épisode de SE crée également des atteintes sélectives selon le moment où il survient dans le développement psychomoteur. En effet, dans cette étude les enfants du groupe SE-petit qui ont subi un épisode de SE entre 3 et 11 mois ont obtenu des quotients de développement plus faibles à la motricité globale que les enfants témoins alors que leur langage était équivalent. Dans le groupe plus âgé (SE-grand), le profil inverse a été observé. Ils ont subi leur épisode de SE entre 11 et 21 mois et leur quotient de développement du langage était plus bas tandis que leur motricité globale était comparable à celle des témoins. Ces observations appuient la théorie des fenêtres critiques de développement qui stipule que le développement d'une fonction cognitive sera perturbé uniquement si la dysfonction cérébrale survient à l'intérieur de la fenêtre de développement de celle-ci

(Dennis, 1989). La motricité globale se développe principalement au cours de la première année de vie, ce qui correspond globalement à l'époque de la survenue du SE pour le groupe des enfants plus jeunes tandis que pour les enfants plus vieux, l'épisode de SE est survenu pendant une période où le langage est en plein développement.

De plus, il semble qu'un seul épisode de SE de plus de 30 minutes soit suffisant pour créer ces retards au niveau du développement psychomoteur. Ceci plaide en faveur d'une prise en charge médicale agressive pour arrêter les convulsions avant ce seuil de 30 minutes. Ces résultats corroborent également des données en provenance de recherches animales où de tels retards dans le développement ont aussi été observés. En effet, l'induction d'un seul épisode de crises convulsives répétées durant une période vulnérable du développement cérébral est suffisante pour créer des retards significatifs dans l'acquisition finale de deux paramètres de développement chez le rat : l'habileté à la nage et le retournement sur les pattes lors d'une chute libre (Wasterlain, 1976). Cette fenêtre critique chez le rat comprendrait les trois premières semaines de vie et si une extrapolation est possible, celle-ci correspondrait aux deux premières années chez l'humain (Wasterlain, 1976; Dobbing et Sands, 1973). D'autre part, il est important de souligner que dans la présente étude, le groupe expérimental constitue une population homogène quant à l'étiologie du SE. En effet, toutes les étiologies (par exemple : méningite, encéphalite, etc.) susceptibles d'affecter d'elles-mêmes le système nerveux et ainsi provoquer des déficits qui ne seraient pas exclusivement attribuables à l'épisode de SE ont été exclues d'emblée de l'étude. Les

déficits observés sont donc directement reliés à l'épisode de SE et non à une étiologie sous-jacente, contrairement à la plupart des études recensées dans la littérature.

Deux hypothèses peuvent être avancées pour expliquer l'écart observé entre les enfants ayant subi un épisode de SE et les enfants témoins. Premièrement chez l'homme, un épisode de SE cause une déplétion neuronale au niveau des hippocampes, des couches médianes du néocortex, du thalamus et parfois du striatum (pour une revue voir Wasterlain, Fujikawa et al. 1993). Cette nécrose cellulaire pourrait donc perturber les réseaux neuronaux qui sous-tendent les fonctions cognitives et psychomotrices affectées dans notre étude. La deuxième hypothèse concerne le maintien de projections neuronales immatures à la suite d'une activité épileptique intense ou chronique. Pour parvenir au réseau précis et complexe caractérisant les connexions neuronales du système nerveux mature, les axones et les dendrites doivent croître et établir des contacts synaptiques avec leur cible. Ce processus de maturation du système nerveux se fait en deux étapes. Tout d'abord, un réseau relativement imprécis de projections est établi. Ensuite, un réglage minutieux est mis en branle au cours duquel seules les projections appropriées seront maintenues et les autres seront sélectivement éliminées. Étant donné que l'activité épileptique modifie radicalement l'activité neuronale, sa survenue durant le développement peut interférer avec la seconde étape de raffinement. En effet, une telle interférence a été rapportée dans la littérature animale (Grigonis et Murphy, 1994). Dans une étude expérimentale où le cortex visuel de lapereaux a été exposé à de la pénicilline dans le but de provoquer une activité épileptique, les analyses histochimiques ont révélé que

l'activité épileptique induite dans le cortex visuel a stabilisé des projections calleuses immatures qui sont normalement éliminées durant la maturation. Or, il appert que le développement normal du système nerveux central dépend du maintien de l'activité électrique régionale normale dans le cerveau (Casey, Gredd et Thomas, 2000; Schwartzkroin, 1995; Stryker, 1989; Shatz et Stryker, 1988). Donc, l'activité épileptique soutenue dans des régions corticales spécifiques pourrait altérer le développement des projections axonales en maintenant des connections immatures ce qui pourrait éventuellement interférer avec les fonctions cognitives normales et ainsi sous-tendre les déficits cognitifs observés à la suite de l'épilepsie dans l'enfance. Ces deux hypothèses ne sont pas mutuellement exclusives et il est probable que les retards observés dans notre étude seraient dus à une interaction entre les deux. D'autres études expérimentales et cliniques sont donc requises pour éclaircir ce mécanisme.

Durée des convulsions

Contrairement à nos attentes, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence un profil particulier de performance lié à la durée des convulsions. En effet, les enfants SE bien qu'ayant des résultats plus faibles aux échelles de développement psychomoteur ne sont pas, d'un point de vue statistique, différents des enfants CF même si ces derniers tendent à obtenir de meilleures performances. De plus, il n'existe pas de relation significative entre la durée des convulsions et les quotients de développement obtenus chez les enfants du groupe SE. Dans cette étude, les convulsions les plus prolongées ne semblent donc pas avoir un effet plus préjudiciable que celles de moindre durée. Ce résultat est surprenant car d'un point de vue clinique lorsque l'on

regarde les anciennes séries cliniques où les crises convulsives étaient plus longues (par exemple : Aicardi et Chevrie, 1970), l'issue des épisodes de SE était plus défavorable et les séquelles neurologiques ainsi que cognitives étaient plus importantes (par exemple : décès fréquent, retard mental, trouble moteur). En effet, les anciennes études utilisaient un critère beaucoup plus long (60 minutes) pour définir un épisode de SE. Or plusieurs études ont rapporté qu'au-delà de 60 minutes de convulsions, les dommages cellulaires sont permanents et plus graves (Corsellis et Burton, 1983; Meldrum, 1978; Meldrum et Brierley, 1973). De nos jours avec les traitements médicaux agressifs, les épisodes de SE sont moins longs et le pronostic est meilleur. Ceci suggère donc la présence d'un lien entre la durée des convulsions et l'ampleur des déficits subséquents. Deux explications sont donc possibles pour expliquer l'absence de cette relation dans la présente étude. Premièrement, les enfants du groupe CF sont peu nombreux et le manque de différence statistique pourrait être lié à ce petit échantillonnage. Deuxièmement, très peu d'enfants ont convulsé plus de 60 minutes dans le groupe SE, ce qui fait en sorte qu'ils sont sous-représentés dans l'analyse de corrélation par rapport aux enfants ayant convulsé moins de 60 minutes. D'autre part, étant donné la grande variabilité des quotients de développement obtenus, l'échantillon est peut-être trop petit pour faire ressortir les effets attendus.

Les Échelles de développement de Griffiths

Les quotients de développement plus élevés que la valeur théorique de 100 obtenus par les enfants des trois groupes ne suggèrent pas selon nous que ces enfants aient un développement psychomoteur plus avancé pour leur âge. Ils évoquent plutôt

un effet classique en psychométrie, l'*Effet Flynn*. Cet effet est caractérisé par l'augmentation constante des quotients intellectuels entre les générations (Flynn, 1984). Il semblerait que cet effet puisse également s'appliquer sur les tests de développement psychomoteur puisque le QDG moyen d'enfants évalués avec les Échelles de développement de Griffiths vers le début des années 1980 était de 110,2 au lieu de 99,7 en 1950 (Hanson, Aldridge Smith et Hume, 1985). Lors de la révision de ces échelles parue 1996, le QDG moyen des enfants évalués avec la version que nous avons employée dans notre étude était de 111,1 (Huntley, 1996). Nous croyons donc que les performances des trois groupes s'expliquent davantage par des facteurs liés à l'instrument employé et ils soulignent la nécessité d'utiliser des outils d'évaluation psychométriques possédant une normalisation récente. Dans notre étude, par souci d'homogénéité des mesures, nous avons employé la même version des Échelles de développement de Griffiths tout au long de l'étude même si une version plus récente était disponible dès 1996.

Conclusion

Les résultats de notre étude ont été observés à court terme après l'épisode de SE. Ceux-ci doivent être interprétés avec prudence et ils ne reflètent pas nécessairement le tableau définitif des séquelles car bien que le SE puisse provoquer des dommages cérébraux et perturber la mise en place des circuits neuronaux, le cerveau a encore un grand potentiel de plasticité jusqu'à la fin de l'adolescence. D'autre part, il est possible que le profil des déficits change, de nouveaux déficits pouvant apparaître et les anciens, s'amenuiser. En effet, une atteinte cérébrale précoce, telle une crise épileptique, peut empêcher l'établissement d'une fonction

cognitive qui émergera plus tard au cours de l'enfance si le dommage survient à l'intérieur de la fenêtre critique de développement de celle-ci (Dennis, 1989). À titre d'exemple de cette période critique, une étude portant sur le devenir langagier d'une population d'enfants ayant subi des convulsions fébriles en bas âge a démontré que les CF mêmes répétitives n'étaient pas dommageables pour tous les enfants. L'âge de survenue semble plutôt être le déterminant important car dans l'échantillon, seuls les enfants ayant convulsé entre 18 et 23 mois ont développé des troubles sévères du langage (Ciciani, 1999).

Il est généralement admis que le déficit d'une fonction cognitive observée précocement peut se solder par trois scénarios différents. Premièrement le déficit est de nature permanente, la fonction ne se développera jamais et l'enfant aura toujours un retard de développement lorsqu'on le comparera avec des enfants de son âge chronologique. Deuxièmement, on observe un délai dans le développement de la fonction et celle-ci apparaîtra plus tardivement dans le développement de l'enfant. Finalement, cette fonction peut également se développer selon un profil atypique ou alors des mécanismes compensatoires pourront être utilisés pour permettre le développement de cette fonction. Ce développement cognitif sera donc différent de celui des enfants qui se développent normalement. Les performances cognitives pourront donc être quantitativement ou qualitativement différentes de celles des enfants normaux mais elles pourraient également se traduire par une performance comparable (Burack et Volkmar, 1992). Un suivi à long terme s'impose donc pour vérifier quel sera l'impact des différences observées à trois mois post convulsions sur le

développement psychomoteur et cognitif ultérieur. Ces études pourront fournir des données importantes en ce qui a trait à la nécessité d'offrir des services spécialisés d'adaptation ou de réadaptation aux enfants ayant eu un épisode de SE. De plus, dans ces études il sera nécessaire d'employer des mesures neuropsychologiques plus complexes et spécifiques (par exemple : fonctions exécutives, mémoire, attention) qui donneront des données plus nuancées et fiables sur les fonctions cognitives, notamment à l'âge scolaire où un retard dans les acquisitions ou un développement différent des fonctions cognitives peuvent amener des troubles d'apprentissage préjudiciables aux enfants.

Remerciements

Cette étude a été réalisée avec le support d'une subvention de la Fondation Low Beer octroyée à Francine Lussier, Ph.D. et d'un octroi (Chaire de Recherche du Canada en neuropsychologie développementale) attribué à Maryse Lassonde, Ph.D. Les auteurs tiennent à remercier tous les enfants et leurs parents qui ont participé à cette étude.

Références

- Aicardi, J. (1986). *Epilepsy in children*. New York : Raven Press.
- Aicardi, J. & Baraton, J. (1971). A pneumoencephalographic demonstration of brain atrophy following status epilepticus. *Development Medicine Child Neurology*, 13, 660-667.
- Aicardi, J & Chevrie, J.-J. (1970). Convulsive status epilepticus in infants and children: A study of 239 cases. *Epilepsia*, 11, 187-197.
- Aicardi, J. & Chevrie, J.-J. (1983). Consequence of Status epilepticus in infants and children. In A.V. Delgado-Escueta, C.G. Wasterlain, D.M. Treiman & R.J. Porter (Eds.), *Status Epilepticus: Mechanisms of Brain Damage and Treatment. Advances in Neurology*, vol. 34 (pp. 115-125). New York: Raven Press.
- Aldridge Smith, J. & Wallace, S.J. (1982). Febrile convulsions: intellectual progress in relation to anticonvulsant therapy and to recurrence of fits. *Archives of Disease in Childhood*, 57, 104-107.
- Annegers, J.F., Hauser, W.A., Elveback, L.R. & Kurland, L.T. (1979). The risk of epilepsy following febrile convulsions. *Neurology*, 29, 297-303.
- Burack, J.A. & Volmar, F.R. (1992). Development of low- and high-functioning autistic children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 33 (3), 607-616.
- Casey, B.J., Gredd, J.N. & Thomas, K.M. (2000). Structural and functional development and its relation to cognitive development. *Biol. Psychol.*, 54, 241-257.
- Chevrie, J.-J. & Aicardi, J. (1978). Convulsive disorders in the first year of life; neurological and mental outcome and mortality. *Epilepsia*, 19(1), 67-74.
- Ciciani, F. (1999, Septembre). Devenir langagier de 92 enfants ayant convulsé durant leur enfance. Travaux de recherche présentés à la conférece de l'Association Traitement et Amélioration des Dysphasies de Développement (TADD). Chartres, France.
- Corsellis, J.A.N. & Burton, C.J. (1983). Neuropathology of status epilepticus in humans. In A.V. Delgado-Escueta, C.G. Wasterlain, D.M. Treiman & R.J. Porter (Eds.), *Status Epilepticus: Mechanisms of Brain Damage and Treatment. Advances in Neurology*, vol. 34 (pp. 129-139). New York: Raven Press.
- Delgado-Escueta, A.V. & Enrile-Bascal, F. (1983). Combination therapy for status epilepticus: intravenous diazepam and phenytoin. In A.V. Delgado-Escueta, C.G., Wasterlain, D.M., Treiman, D.M. & R.J. Porter (Eds.), *Status epilepticus. Mechanisms of brain damage and treatment. Advances in Neurology*, vol. 34 (pp. 477-485). New York: Raven Press.

- Dennis, M. (1989). Language and the young damaged brain. In T. Boll & B.K. Bryant (Eds.), *Clinical neuropsychology and brain function: Research, measurement and practice* (pp.85-124). Washington: American Psychological Association.
- Dobbing, J. & Sands, J. (1973). Quantitative growth and development of human brain. *Archives of Disease in Childhood*, 48, 757-767.
- Dodrill, C.B. (1986). Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional, and social function in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 27, 399-411.
- Dodrill, C.B. & Wilensky, A.J. (1990). Intellectual impairment as an outcome of status epilepticus. *Neurology*, 40 (suppl. 2), 23-27.
- Eriksson, K.J. & Koivikko, M.D. (1997). Status epilepticus in children : aetiology, treatment, and outcome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 39, 652-658.
- Flynn, J.R. (1984). The mean IQ of Americans : Massive gains 1932 to 1978. *Psychological Bulletin*, 95, 29-51.
- Fujikawa, D.G., Itabashi, H.H., Wu, A. & Shinmei, S.S. (2000). Status Epilepticus-Induced Neuronal Loss in Human Without Systemic Complications or Epilepsy. *Epilepsia*, 41(8), 981-991.
- Gastaut, H. (1973). *Dictionary of epilepsy, Part 1 Definitions*. Geneva: World Health Organization.
- Gastaut, H. (1983). Classification of status epilepticus. In A.V. Delgado-Escueta, C.G., Wasterlain, D.M., Treiman & R.J. Porter (Eds.), *Status epilepticus. Mechanisms of brain damage and treatment. Advances in Neurology*, vol. 34 (pp.15-35). New York: Raven Press.
- Griffiths, R. (1954). *The Abilities of Babies*. University of London.
- Griffiths, R. (1976). *The Abilities of Babies*. Association for Research in Infant and Child Development (A.R.I.C.D.).
- Grigonis, A.M. & Murphy, E.H. (1994). The effects of epileptic cortical activity on the development of callosal projections. *Developmental Brain Research*, 77, 251-255.
- Hanson, R., Aldridge Smith, J. & Hume, W. (1985). Some reasons for disagreement among scorers of infant intelligence test items. *Child: care, health & development*, 11, 91-104.
- Hoch, D.B., Hill, R.A. & Oas, K.H. (1994). Epilepsy and mental decline. *Neurology Clinics*, 12, 101-113.

- Holmes, G.L. (1997). Epilepsy in the developing brain: Lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia*, 38, 12-30.
- Huntley, M. (1996). The Griffiths Mental Development Scales from birth to 2 years. The 1996 Revision. Association for Research in Infant and Child Development (ARICD). The Test Agency Limited.
- Jensen, F.E. (1999). Acute and chronic effects of seizures in the developing brain: Experimental models. *Epilepsia*, 40(Suppl.1), S51-S58.
- Knudsen, F.U., Paerregaard, A., Andersen, R. & Andresen, J. (1996). Long term outcome of prophylaxis for febrile convulsions. *Archives of Disease in Childhood*, 74, 13-18.
- Lacroix, J., Deal, C., Gauthier, M., Rousseau, E. & Farrell, C.A. (1994). Admissions to a pediatric intensive care unit for status epilepticus: a 10-year experience. *Critical Care Medicine*, 22(5), 827-832.
- Lansberg, M.G., O'Brien, M.W., Norbash, A.M., Moseley, M.E., Morrell, M. & Albers, G.W. (1999). MRI abnormalities associated with partial status epilepticus. *Neurology*, 52(5), 1021-1027.
- Lawson, J.A., Vogrin, S., Bleasel, A.F., Cook, M.J., Burns, L., McAnally, L., Pereira, J. & Bye, A.M.E. (2000). Predictors of Hippocampal, Cerebral, and Cerebellar Volume Reduction in Childhood Epilepsy. *Epilepsia*, 41(12), 1540-1545.
- Lothman, E. (1990). The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology*, 40, 13-23.
- Lowenstein, D.H. & Alldredge, B.K. (1993). Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology*, 43(3 Pt 1), 483-488.
- Meldrum, B.S. (1983). Metabolic factors during prolonged seizures and their relation to nerve cell death. In A.V. Delgado-Escueta, C.G. Wasterlain, D.M. Treiman & R.J. Porter (Eds.), *Status Epilepticus: Mechanisms of Brain Damage and Treatment. Advances in Neurology*, vol. 34 (pp. 261-275). New York: Raven Press.
- Meldrum, B.S. (1978). Physiological changes during prolonged seizures and epileptic brain damage. *Neuropaediatric*, 9, 203-212.
- Meldrum, B.S. & Brierley, J.B. (1973). Prolonged epileptic seizures in primates: ischaemic cell change and its relation to ictal physiological events. *Archives in Neurology*. 28, 10-17.
- Morton, L.D., DeLorenzo, S., Garnett, L., Pellock, J.M. & DeLorenzo, R. (1998). Morbidity and Mortality of Status Epilepticus in the First Year of Life. *Neurology*, 50(Suppl 4), A444.

- Nelson, K.B. & Ellenberg, J.H. (1978). Prognosis in children with febrile seizures, *Pediatrics*, 61, 720-727.
- Pellock, J.M. (1994). Status epilepticus in children: Update and review. *Journal of Child Neurology*, 9(Suppl), 2S27-2S35.
- Schwartzkroin, P.A. (1995). Plasticity and repair in the immature central nervous system. In P.A. Schwartzkroin, S.L. Moshé, J.L. Noebels & J.W. Swann (Eds.), *Brain development and epilepsy* (pp. 234-267). New York: Oxford University Press.
- Scott, R.C., Gadian, D.G., King, M.D., Chong, W.K., Cox, T.C., Neville, B.G.R. & Connelly, A. (2002). Magnetic resonance imaging findings within 5 days of Status epilepticus in childhood. *Brain*, 125(9), 1951-1959.
- Shatz, C.J. & Stryker, M.P. (1988). Prenatal tetrodotoxin infusion blocks segregation of retinogeniculate afferents. *Science*, 242(4875), 87-89.
- Shinnar, S., Pellock, J.M., Moshé, S.L., Maytal, J., O'Dell, C., Driscoll, S.M., Alemany, M., Newstein, D. & DeLorenzo, R.J. (1997). In whom does Status epilepticus occur: Age-related differences in children. *Epilepsia*, 38, 907-914.
- Soffer, D., Melamed, E., Assaf, Y. & Cotev, S. (1986). Hemispheric brain damage in unilateral status epilepticus. *Ann. Neurol.*, 20(6), 737-740.
- Stryker, M.P. (1989). Evidence for a possible role of spontaneous electrical activity in the development of the mammalian visual cortex. In P. Kellaway & J.L. Noebels (Eds.), *Problems and concepts in developmental neurophysiology* (pp. 110-130). Baltimore : Johns Hopkins Press.
- Towne, A.R., Pellock, J.M., Ko, D. & DeLorenzo, R.J. (1994). Determinant of mortality in status epilepticus. *Epilepsia*, 35, 27-34.
- van Esch, A., Ramlal, I.R., van Steensel-Moll, H.A., Steyerberg, E.W. & Derksen-Lubsen, G. (1996). Outcome after febrile status epilepticus. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 38, 19-24.
- Verity, C.M. Butler, N.R. & Golding (1985). Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. II. Medical history and intellectual ability at 5 years of age. *British Medical Journal*, 290, 1311-1315.
- Verity, C.M., Greenwood, R. & Golding, J. (1998). Long-term intellectual and behavioral out-comes of children with febrile convulsions. *New England Journal of Medicine*, 338, 1723-1728.
- Wasterlain, C.G. (1976). Effects of neonatal status epilepticus on rat brain development. *Neurology*, 26, 975-986.

- Wasterlain, C.G. & Duffy, T.E. (1976). Status epilepticus in immature rats. *Archives of Neurology*, 33, 821-827.
- Wasterlain, C.G., Fujikawa, D.G., Penix, L. & Sankar, R. (1993). Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia*, 34(Suppl 1), S 37-S53.
- Yager, J.Y., Cheang, M. & Seshia, S.S. (1988). Status epilepticus in children. *Canadian Journal of Neurological Science*, 15, 402-405.

Expérience 2

Effet d'un épisode d'état de mal épileptique sur l'émergence des fonctions exécutives

Roy, H., Lussier, F., Lortie, A., Lacroix, J. et Lassonde, M.

Résumé

Un état de mal épileptique (*Status epilepticus* [SE]) est une condition neurologique sérieuse et malgré que les taux de mortalité se soient améliorés au cours des 20 dernières années, notre compréhension des impacts d'un épisode de SE sur le cerveau en développement est limité. Cette étude a été menée pour évaluer l'effet d'une crise de SE sur le développement de la maîtrise de soi, une des premières fonctions exécutives à se développer. Pour ce faire, 3 paradigmes de maîtrise de soi ont été utilisés chez un groupe de 12 enfants (âge moyen : 24,11 mois) ayant subi un épisode de SE. Ces enfants ont été comparés à un groupe de 12 enfants témoins et à un autre groupe de 7 enfants ayant subi un premier épisode de convulsions fébriles (CF). L'évaluation de la maîtrise de soi a eu lieu à 9 mois après la crise de SE ou de CF et à un âge comparable pour le groupe témoin. Des différences significatives ont été trouvées entre les performances des enfants SE et les enfants témoins, en faveur de ces derniers, à 2 paradigmes tandis que le groupe CF a mieux performé que le groupe SE à une seule tâche. Ces résultats suggèrent qu'un épisode unique de SE a un impact négatif sur le développement de la maîtrise de soi qui se caractérise par une incapacité à inhiber ou à différer une réponse pour un stimulus attrayant.

Mots clés : Status epilepticus, convulsions prolongées, enfant, fonctions exécutives, maîtrise de soi, autocontrôle, inhibition.

Introduction

Les convulsions prolongées produites par un état de mal épileptique (*Status epilepticus* [SE]) sont souvent suivies d'une détérioration motrice ou intellectuelle chez le jeune enfant. Le SE est une condition médicale qui survient à la suite d'une série de crises épileptiques successives sans reprise de conscience entre celles-ci ou à la suite d'une activité épileptique tellement prolongée qu'elle crée une condition stable et durable (Gastaut, 1973, 1983). Les SE ont une prévalence marquée chez le jeune enfant et 40% des cas surviennent avant l'âge de deux ans (Eriksson et Koivikko, 1997; Pellock, 1994; Shinnar et al., 1997). La fièvre est l'étiologie la plus commune (Fountain, 2000). Les SE ont des répercussions sérieuses sur le cerveau et ils amènent des changements physiologiques importants. En effet, récemment chez l'enfant, un groupe de chercheurs a objectivé à l'aide d'un examen en résonance magnétique la présence d'un œdème hippocampal qui perdurait jusqu'à cinq jours post SE (Scott et al., 2002). D'autres études ont documenté la présence d'une nécrose cellulaire importante au niveau de l'hippocampe ainsi qu'au niveau des couches médianes du néocortex, du thalamus, du striatum, des cortex piriforme et entorhinal et des cellules Purkinje du cervelet à la suite d'un SE chez l'humain (Corsellis et Burton, 1983; Fujikawa, Itabashi, Wu et Shinmei, 2000). De plus, chez l'enfant, les dommages cellulaires sont parfois plus étendus et quelques études ont rapporté la présence d'une atrophie cérébrale consécutive au SE (Aicardi et Baraton, 1971; Aicardi, 1986; Lawson et al., 2000).

En ce qui a trait aux séquelles cognitives et comportementales, de nombreuses études animales menées chez le rat immature ont révélé de l'anxiété, de l'hyperactivité et des déficits au niveau de l'apprentissage visuospatial à la suite de l'induction d'un SE (Cilio et al., 2003; Kubová, Haugvicová, Suchomelavá et Mareš, 2000; Kubová et al. 2004; Rutten et al., 2002; Sayin, Sutula et Stafstrom, 2004; Stafstrom et Sasaki-Adams, 2003). Il existe toutefois une controverse sur les effets cognitifs et comportementaux d'un épisode de SE chez les rats immatures car ces déficits n'ont pas toujours été rapportés (Stafstrom, Chronopoulos, Thurber, Thompson et Holmes, 1993; Thurber, Chronopoulos, Stafstrom et Holmes, 1992). Chez l'humain, certaines études ont rapporté une baisse du rendement de l'intelligence non verbale (Kölfen, Pehle et König, 1998) ou un retard dans le développement du langage (van Esch, Ramlal, van Steensel-Moll, Steyerberg et Derksen-Lubsen, 1996) mais somme tout, peu d'études sont intéressées au développement de fonctions cognitives spécifiques des enfants ayant subi un épisode de SE.

Le développement cérébral est rapide durant l'enfance et l'épanouissement des fonctions cognitives est achevé avec cette croissance physique. Lorsqu'il y a une blessure ou un dysfonctionnement cérébral dans ce système qui évolue rapidement, cela peut occasionner une altération du développement normal tant au niveau neurologique que cognitif (Anderson et Moore, 1995; Anderson, Northam, Hendy et Wrennall, 2001; Dennis, 1989; Hebb, 1942). Pour l'enfant qui subit un dommage cérébral, cette trame de fond continuellement changeante qu'est le développement du système nerveux central pourra amener à la fois des avantages et des inconvénients, selon la théorie considérée. En effet, selon la théorie de la plasticité cérébrale, le jeune

cerveau est plus flexible et il est capable d'opérer un transfert de fonction cognitive vers le tissu cérébral sain, menant ainsi à une perte minimale au niveau de la fonction cognitive (Kennard, 1936; Lenneberg, 1967; Teuber, 1962). La seconde théorie est celle de la vulnérabilité précoce où le cerveau en développement est considéré plus fragile donc moins apte à soutenir efficacement, à la suite d'une blessure cérébrale, les fonctions cognitives telles que l'attention, la mémoire et les habiletés nécessaires à l'acquisition de nouveaux apprentissages (Anderson, 1998; Anderson et Moore, 1995) car l'enfant possède peu d'habiletés cognitives établies ou consolidées sur lesquelles il peut se reposer (Dennis, 1989). Il en résultera alors un écart grandissant au niveau des performances cognitives entre l'enfant qui a un dysfonctionnement cérébral et ses pairs.

De plus en plus d'évidences scientifiques supportent la théorie de la vulnérabilité précoce et dans les cas où il y eu transfert de fonctions cognitives à la suite d'une lésion cérébrale précoce, le fonctionnement cognitif global s'est trouvé pénalisé (Anderson et Moore, 1995; Dennis, 1989; Goldman, 1974; Goldman et Galkin, 1978; Kolb et Whishaw, 1981, 1985; Rourke, 1989; Woods, 1980). En effet, dans de telles situations, il se produit un 'effet de surpeuplement' cognitif car le tissu cérébral sain doit prendre en charge un plus grand nombre de fonctions cognitives, limitant ainsi la quantité de ressources qui peut leur être allouée (Anderson et al., 2001; Milner, 1974). Il semble donc que la plasticité cérébrale ait des limites et que lors d'une blessure cérébrale précoce, il y aura une interruption dans le processus de maturation cognitive. Les impacts de cette interruption seront différents selon le moment dans le développement cognitif où elle se produira. Ainsi, il existe des fenêtres critiques de

développement à l'intérieur desquelles les influences externes, tel qu'un dommage cérébral, auront un impact significatif sur les fonctions cognitives (Mogford et Bishop, 1993). Plus spécifiquement, ce sont les structures cérébrales qui seront en développement rapide et les fonctions cognitives qui y sont associées qui seront les plus vulnérables (Anderson et al., 2001). Une lésion cérébrale tôt dans la vie est donc plus susceptible d'être préjudiciable qu'un dommage survenant plus tard car certains aspects du développement cognitif sont dépendants de l'intégrité de structures cérébrales spécifiques à certains stades de leur développement (Hebb, 1942; 1949). Si cette région cérébrale est endommagée ou si elle devient dysfonctionnelle durant cette période critique du développement cognitif, la fonction cognitive sous-tendue par cette région sera irréversiblement atteinte ou alors elle se développera selon un profil atypique (Dennis, 1989). Les lésions acquises du système nerveux central durant l'enfance sont plus susceptibles d'avoir un impact global sur le cerveau en développement. En conséquence, chez l'enfant les études et les observations cliniques rapportent plus souvent des perturbations généralisées au niveau des processus du traitement de l'information (v.g. attention, mémoire, vitesse psychomotrice) ou au niveau des fonctions exécutives que des déficits spécifiques tels que des aphasies ou des apraxies (Anderson et al., 2001; Dennis, 1989). À la lumière de cette littérature, il est donc légitime de postuler qu'une atteinte cérébrale précoce, telle celle engendrée par un épisode de SE, sera préjudiciable pour le cerveau en maturation et elle aura des répercussions sur le développement cognitif futur du jeune enfant et notamment, sur celui des fonctions exécutives puisque le cortex préfrontal est en développement rapide au cours des premières années de vie et que son développement se poursuit

jusqu'au début de l'adolescence (Diamond et Goldman-Rakic, 1985; Goldman-Rakic, 1987; Yakovlev et Lecours, 1967).

Le cortex préfrontal est organisé de manière hiérarchique et il a plusieurs liens anatomiques bidirectionnels avec les systèmes limbique et réticulaire, le cortex associatif postérieur et les régions motrices frontales (Barbas, 1992; Fuster, 1993; Goldman-Rakic, 1987). Cette région corticale détient donc une position anatomique optimale pour coordonner les nouvelles informations sensorielles avec les expériences passées entreposées en mémoire afin de planifier un comportement. Dans la littérature provenant des études lésionnelles animales et dans celles provenant de la clinique chez l'adulte, de nombreuses publications font état depuis longtemps de ce rôle directif des lobes frontaux dans la régulation du comportement (pour une revue de la littérature, voir Stuss et Benson, 1986) et c'est pourquoi ils ont été désignés comme étant le siège principal des fonctions exécutives. Le cortex préfrontal joue certainement un rôle de médiateur de premier plan dans les fonctions exécutives mais cette région est également dépendante de l'intégrité des autres zones cérébrales avec lesquelles elle échange de l'information. Voilà donc aussi une autre raison pour laquelle les atteintes cérébrales précoces auront un impact sur le développement des fonctions exécutives même si elles sont de nature diffuse (Anderson, 1998).

Le terme 'fonctions exécutives' est un construit cognitif employé pour décrire l'ensemble des conduites nécessaires à la poursuite d'un objectif et sa réalisation (Lezak, 1995; Luria, 1966; Stuss et Benson, 1986; Welsh, Pennington et Groisser, 1991). Elles impliquent généralement les composantes suivantes: a) la capacité d'inhiber ou

de différer une réponse jusqu'à un moment plus approprié, b) l'établissement d'un plan d'action stratégique, et c) la représentation mentale de la tâche incluant l'encodage des stimuli pertinents en mémoire et la vérification de l'état des objectifs poursuivis (Welsh et Pennington, 1988). Ces fonctions ont une importance capitale dans les apprentissages ou dans l'acquisition des habiletés de base chez les enfants et il est reconnu que leur dysfonctionnement perturbe le fonctionnement cognitif, académique et social (Anderson, 1998; Anderson et Moore, 1995; Denckla, 1996; Dennis, 1989). Des auteurs ont suggéré que des rudiments des fonctions exécutives sont présents tôt dans la vie et que celles-ci ont un cours de développement prolongé (Diamond, 1988; Diamond et Goldman-Rakic, 1986; Welsh et Pennington, 1988). De plus, chacune des composantes des fonctions exécutives peut avoir une trajectoire de développement différente et sa maturation se fait à un rythme qui lui est propre (Anderson et al., 2001).

Welsh et Pennington (1988) ont suggéré qu'un domaine étudié par la psychologie développementale, la maîtrise de soi ou l'autocontrôle, pourrait refléter le fonctionnement du cortex préfrontal du jeune enfant. Pour ces auteurs, la maîtrise de soi serait un précurseur nécessaire au maintien d'un objectif en dépit d'un délai. À bien des égards ce concept est compatible avec la composante d'inhibition comportementale de la théorie de Barkley (1997a, 1997b). La maîtrise de soi représente un accomplissement développemental majeur chez le jeune enfant et elle se développerait et se consoliderait graduellement au cours des seconde et troisième années de vie (Kopp, 1982; Vaughn, Kopp et Krakow, 1984). L'autocontrôle émerge quand l'enfant montre des signes d'une habileté à retarder certaines activités et à se

conformer aux demandes de la personne qui s'en occupe et aux attentes sociales en l'absence d'une intervention externe (Kopp, 1982). Cela implique plus qu'une simple conscience mais bien une modification du comportement initiée par l'enfant qui se rappelle des informations qu'il a mémorisées. Il s'agit donc d'un changement majeur vers un système de monitoring interne même si cette habilité d'autocontrôle a une flexibilité et une capacité limitées pour retarder les comportements (Kopp, 1982).

Vaughn et ses collaborateurs (1984) ont employé trois tâches de délai de gratification pour étudier le développement de la maîtrise de soi chez des jeunes enfants âgés de 18 à 30 mois. Les résultats de ces expériences démontrent que l'autocontrôle se manifeste tôt, vers 18 mois, et que l'âge a un effet significatif sur l'augmentation du temps de latence de la réponse des enfants. Plusieurs comportements évalués par les paradigmes de maîtrise de soi semblent donc cohérents avec le construit cognitif des fonctions exécutives et les processus liés au système préfrontal: a) générer et maintenir une intention en vue d'atteindre un but, et b) inhiber les réponses prématurées non adaptées à la poursuite de l'objectif (Welsh et Pennington, 1988). Bien qu'il existe peu de preuves anatomiques reliant les épreuves d'autocontrôle avec le cortex préfrontal, on peut tout de même légitimement formuler l'hypothèse que cette habileté est un précurseur des fonctions exécutives matures observées chez l'adulte.

Le présent travail se propose donc d'étudier le développement des premières fonctions exécutives auprès d'un groupe de jeunes enfants ayant subi un épisode d'état de mal épileptique et chez qui on suspecte la présence d'un dommage ou d'un

dysfonctionnement cérébral qui compromettra le développement cognitif, et plus particulièrement celui du système préfrontal et des premières fonctions exécutives. Pour ce faire nous avons utilisé des paradigmes qui mesurent objectivement la maîtrise de soi. De plus, deux groupes de comparaison ont été employés, soit un groupe composé d'enfants témoins sans antécédent neurologique ou retard de développement et un groupe de contrôle clinique constitué d'enfants ayant subi un premier épisode de convulsions fébriles simple.

Méthodologie

Sujets

Les enfants du groupe expérimental ont été recrutés de façon prospective à l'unité de soins intensifs de l'Hôpital Sainte-Justine durant la période avril 1992 à mai 1995 dans le cadre d'un projet plus vaste sur les effets d'un épisode de SE sur le développement psychomoteur et cognitif. Initialement, 42 patients ayant subi un épisode de SE ont été recrutés. De ce nombre, 22 ont été exclus de l'étude pour non-conformité aux critères de sélection (antécédents neurologiques : n=5; encéphalite : n=3; méningite : n=4; récurrence de SE : n=1; âge <2 mois : n=2; âge >21 mois : n=6; abandon : n=1). Les 20 patients résiduels ont participé au premier volet de l'étude, environ 6 mois auparavant, sur le développement psychomoteur et dont les résultats ont été décrits ailleurs (Roy, Lussier, Lortie, Lacroix et Lassonde, en préparation). Lors de la présente étude, huit autres enfants ont été exclus (âge <19 mois : n=4; délai d'évaluation trop long : n=1; abandon : n=3) et les 12 enfants (5 filles et 7 garçons) résiduels ont constitué le groupe expérimental (groupe SE). La décision d'exclure les enfants âgés de moins de 19 mois dans cette étude est motivée par les résultats de Vaughn et ses

collaborateurs (1984) qui ont utilisé les paradigmes d'autocontrôle de cette étude chez des enfants neurologiquement normaux âgés entre 18 et 30 mois. La maîtrise de soi se développe entre la deuxième et troisième année de vie et ces auteurs ont démontré une progression significative de cette habileté dans cette tranche d'âge. Avant 18 mois, cette habileté semble moins bien développée et en conséquence, les performances des enfants risquent d'être beaucoup plus variables. D'autre part, aucun sujet du groupe expérimental n'avait de retard de développement au moment de l'épisode de SE. Ils ont tous subi un premier épisode de SE d'une durée minimale de 30 minutes (durée moyenne : 56,67 minutes; $SD=21,98$ minutes; étendue : minimum : 35 minutes, maximum : 100 minutes), soit dans un contexte de maladie fébrile (élévation de la température corporelle au-dessus de 38°C ; $n=10$), soit dans le cadre d'une épilepsie contrôlée ($n=1$) ou d'une étiologie indéterminée ($n=1$). Ce groupe était donc majoritairement constitué d'enfants ayant subi un épisode de convulsions fébriles prolongées, augmentant donc les chances que ces enfants soient normaux au préalable. Au moment du SE, les sujets étaient âgés en moyenne de 14,58 mois ($SD=4,11$ mois). Lors de l'évaluation, ils étaient âgés en moyenne de 24,11 mois ($SD=3,26$ mois) et aucun enfant ne recevait de médication anticonvulsivante. De plus, aucun enfant de ce groupe n'a eu de récurrence d'épisode de SE avant l'évaluation.

Le groupe contrôle était constitué de 12 enfants (7 filles et 5 garçons) témoins, sans antécédent neurologique ou de retard de développement. Ils ont été recrutés dans la région montréalaise et inclus dans l'étude sur la base de leur âge. Lors de l'évaluation, ils étaient âgés en moyenne de 24,98 mois ($SD=3,73$ mois).

Afin de vérifier si le groupe d'enfants SE avait un profil de performance particulier lié à la durée des convulsions, un groupe contrôle clinique constitué d'enfants ayant subi un premier épisode de convulsions fébriles (groupe CF) a été ajouté. Ces enfants faisaient également partie du premier volet de la recherche sur le développement psychomoteur (voir Roy et al., en préparation) et ils ont été recrutés prospectivement à l'urgence de l'Hôpital Sainte-Justine entre mai 1998 et décembre 1999. Lors du recrutement, 33 enfants ont été référés. De ce groupe, 24 dossiers ont été rejetés pour satisfaire aux critères de sélection (récidive de CF : $n=1$; âge >21 mois : $n=14$; refus de participer : $n=9$). Les neuf enfants sélectionnés ont participé à la première partie de l'étude. Lors de ce second volet, deux autres enfants ont été exclus en raison de leur âge (âge <19 mois : $n=2$). Ce groupe était donc constitué de sept enfants (2 filles et 5 garçons) ayant subi un premier épisode de convulsions fébriles inférieur à 15 minutes (durée moyenne : 3,14 minutes; $SD=2,12$ minutes). Pour tous ces sujets, il s'agissait d'un premier épisode de CF et aucun n'avait d'antécédent neurologique ou de retard de développement lors de l'épisode de CF. Lors de la crise convulsive, les enfants étaient âgés en moyenne de 16,05 mois ($SD=2,78$ mois). Lors de l'évaluation, ils étaient âgés en moyenne de 25,78 mois ($SD=2,70$ mois).

Procédure et instruments

Après l'obtention du consentement, tous les enfants ont été évalués individuellement en présence d'un parent (en général, la mère), lors d'une rencontre d'environ trente minutes. L'évaluation a eu lieu environ 9 mois après la crise

convulsive (groupe SE : moyenne=9,53 mois, $SD=1,47$ mois; groupe CF : moyenne=9,74 mois, $SD=0,63$ mois).

Deux tâches de maîtrise de soi ont été utilisées pour évaluer les fonctions exécutives précoces. Ces épreuves employées en psychologie développementale chez le nourrisson ont été décrites par Vaughn, Kopp et Krakow (1984). Elles évaluent selon Welsh et Pennington (1988), la capacité de l'enfant à inhiber ou différer sa réponse à un stimulus attrayant, une composante des fonctions exécutives. Les deux tâches ont été administrées l'une à la suite de l'autre toujours dans le même ordre pour tous les enfants (1. téléphone; 2. essais courts de la récompense alimentaire; 3. essai long de la récompense alimentaire). Avant de procéder le parent est avisé de ne pas intervenir ou répéter les consignes.

Téléphone

Cette tâche a été adaptée de Rebelsky, Beavey et Blotner (1971 dans Vaughn et al., 1984). L'enfant est assis à une table, sa mère à ses côtés et elle feuillette une revue (on l'informe de ne pas répéter à l'enfant les instructions mais si l'enfant essaie de sortir de sa chaise, elle doit lui dire de demeurer assis). L'expérimentateur présente à l'enfant un téléphone attrayant, de forme colorée et inhabituelle, qui sera utilisé pour le prochain jeu. Il montre à l'enfant les caractéristiques spécifiques de ce téléphone (il est en mousse, on parle et écoute dans des fleurs) et lui dit qu'il a d'autres jouets pour jouer mais auparavant, l'expérimentateur a du travail à terminer. L'expérimentateur dit alors à l'enfant : *'tu restes assis et tu ne touches pas au téléphone pendant que je travaille. Je vais te dire quand tu pourras jouer avec le téléphone.'* Le téléphone est placé à la portée de l'enfant

et l'expérimentateur déclenche le chronomètre et travaille durant 150 secondes ou jusqu'à ce que l'enfant manipule le téléphone. Le score maximal est de 150 secondes.

Récompense alimentaire

Cette tâche a été adaptée de Golden, Montare et Bridger (1977 dans Vaughn et al., 1984). L'expérimentateur explique à l'enfant qu'ils vont jouer un jeu dans lequel l'enfant devra retrouver un biscuit caché sous un des trois verres posés à l'envers. L'expérimentateur mentionne que le but du jeu est d'attendre jusqu'au signal pour trouver le biscuit. L'expérimentateur attire l'attention de l'enfant et cache un biscuit sous un des verres en s'assurant que l'enfant a bien regardé la manœuvre. Ensuite, l'expérimentateur dit à l'enfant : *'Attends mon signal avant de trouver le biscuit.'* Le chronomètre est déclenché et quand le délai alloué est terminé, l'expérimentateur dit à l'enfant qu'il peut trouver et manger le biscuit. Lorsque la récompense est mangée, l'expérimentateur poursuit avec l'essai suivant. Si l'enfant touche la récompense avant le signal, l'expérimentateur arrête l'essai et dit à l'enfant qu'il doit attendre le signal avant de chercher la récompense. La tâche est composée d'une série de six essais courts (25 secondes) suivie d'un essai long (120 secondes ou jusqu'à ce que l'enfant touche la récompense). Deux mesures sont dérivées de cette tâche 1) essais courts : le nombre d'essais où la récompense n'a pas été touchée avant le signal (score maximum : 6); 2) essai long : intervalle de temps avant de toucher la récompense (score maximum : 120 secondes).

Pour les fins d'analyses statistiques, ces trois résultats ont été convertis en taux de réussite via une transformation en pourcentage où le score maximal équivalait à

100%. Ces scores variaient donc entre 0 et 100%. Cette procédure de transformation a permis de comparer directement les trois scores sur la même base.

Analyse des données

Dans un premier temps, des analyses statistiques de comparaison de moyenne, d'analyse de variance, de chi-carré et de corrélation ont été réalisées afin d'évaluer l'homogénéité des trois groupes en ce qui a trait aux facteurs âge, sexe et niveau de scolarité familiale. L'homogénéité des groupes SE et CF a aussi été vérifiée en ce qui a trait à l'âge lors de la crise convulsive et au délai d'évaluation post crise de convulsions. De plus, les effets du sexe et du niveau de scolarité familiale sur les performances aux tests de maîtrise de soi ont été évalués à l'aide d'un test de comparaison de moyenne et d'une corrélation de Pearson, respectivement. Pour la scolarité familiale, des analyses non paramétriques de comparaison de groupes ont été ajoutées pour éclaircir davantage la relation entre cette variable et les performances aux épreuves de maîtrise de soi.

Finalement, les effets d'un épisode de SE sur les performances aux paradigmes de maîtrise de soi ont été évalués à l'aide d'analyses non paramétriques de comparaison de groupes indépendants en employant la procédure Kruskal-Wallis sur chacun des trois taux de réussite. Lorsque l'effet principal était significatif, l'analyse a été poursuivie avec des comparaisons des moyennes des groupes selon la procédure de Mann-Whitney. Le seuil de signification a été fixé à $p \leq 0,05$ pour toutes ces analyses statistiques.

Résultats

Composition des groupes

Les données sociodémographiques et médicales des groupes sont présentées au tableau I. Une ANOVA a révélé qu'il n'existe pas de différence significative d'âge entre les trois groupes [$F(2,30) = 0,573, p > 0,05$]. La répartition des sexes dans les sous-groupes a été évaluée à l'aide du test de Chi-carré de Pearson. Pour tous les sous-groupes, les sexes sont répartis de façon équivalente [$\chi^2 = 1,678, p > 0,05$]. En ce qui a trait aux taux de réussite, aucune différence significative n'a été observée entre les performances des filles et des garçons à l'épreuve du téléphone [$t = -0,180, p > 0,05$], aux essais courts de la récompense alimentaire [$t = 0,282, p > 0,05$] et à l'essai long de la récompense alimentaire [$t = 1,077, p > 0,05$]. Dans notre échantillon il n'existe donc pas de différences liées au sexe dans la performance aux épreuves de maîtrise de soi.

Quant au niveau de scolarité, la moyenne de scolarité entre les deux parents a été considérée. Nous avons inclus ce facteur dans nos analyses statistiques afin de mesurer son impact sur le développement de la maîtrise de soi dans nos échantillons de sujets. Les moyennes de scolarité des parents pour les trois groupes sont présentées au tableau I. Une ANOVA a révélé qu'il existe une différence significative du niveau de scolarité entre les trois groupes [$F(2,30) = 7,684, p < 0,05$]. Des comparaisons *a posteriori* à l'aide de la procédure de Tukey ont révélé que le niveau de scolarité des parents des enfants témoins est significativement plus élevé que celui des parents des enfants des groupes SE et CF [$p < 0,05$]. Ce niveau de scolarité n'est

toutefois pas différent lorsque l'on compare les groupes SE et CF [$p > 0,05$]. Étant donné cette différence significative en faveur des enfants témoins, les analyses ont été poursuivies afin de voir s'il y existe une corrélation entre les performances de tous les enfants et la moyenne de scolarité de leurs parents. Des tests de corrélation de Pearson ont été effectués et aucune relation linéaire significative n'a été observée entre ces deux variables pour les épreuves de téléphone [$r = 0,317, p > 0,05$], des essais courts de la récompense alimentaire [$r = 0,276, p > 0,05$] et de l'essai long de la récompense alimentaire [$r = 0,301, p > 0,05$]. Bien que ces corrélations soient non significatives, elles sont tout de même assez importantes. D'autres analyses ont donc été ajoutées pour mieux cerner cette relation entre la scolarité familiale et les scores obtenus aux épreuves de maîtrise de soi. Dans un premier temps, tous les sujets ont été répartis dans deux nouveaux groupes sans égard à l'étiologie. Ces groupes ont été divisés sur la base de la scolarité familiale. Le critère retenu pour effectuer cette séparation a été celui de la médiane de la distribution (médiane : 14,5 ans; moyenne : 13,68 ans). Les deux groupes obtenus, scolarité basse (< 14 ans; moyenne : 12 ans) et scolarité élevée (\geq 14 ans; moyenne : 17,13 ans), comprenaient respectivement 15 et 16 sujets. Ensuite, la procédure de comparaison de groupes de Mann-Whitney a été utilisée pour vérifier s'il existait une différence entre ces deux groupes aux épreuves de maîtrise de soi. Aucune différence significative entre les performances des deux groupes n'a été observée : téléphone [$U = 84,500, p > 0,05$]; essais courts de la récompense alimentaire [$U = 114,500, p > 0,05$] et essai long de la récompense alimentaire [$U = 96,500, p > 0,05$]. Le niveau de scolarité des parents n'a donc pas été pris en compte lors de l'analyse des scores obtenus aux épreuves de maîtrise de soi.

D'autre part, des tests de comparaison de moyenne ont révélé qu'il n'existe pas de différence significative entre les groupes SE et CF en regard de l'âge au moment de la crise convulsive [$t = -0,835, p > 0,05$] et du délai d'évaluation post crise convulsive [$t = -0,351, p > 0,05$].

Tableau I. Données médicales et sociodémographiques

Groupes	Taille	Genre (F/M)	Âge convulsions Mois (SD)	Âge évaluation Mois (SD)	Délai d'évaluation Mois (SD)	Durée convulsions Minutes (SD)	Scolarité familiale Années (SD)
SE	12	5 / 7	14,58 (4,11)	24,11 (3,26)	9,53 (1,47)	56,67 (21,98)	12,25 (2,85)
CF	7	2 / 5	16,05 (2,78)	25,78 (2,70)	9,74 (0,63)	3,14 (2,12)	11,86 (2,59)
Témoins	12	7 / 5		24,98 (3,73)			16,17 (2,90)

Maîtrise de soi

Les taux de réussite obtenus aux épreuves de maîtrise de soi pour chacun des groupes sont présentés à la figure 1. Avec l'aide d'analyses non paramétriques de Kruskal-Wallis, des différences significatives ont été observées entre les taux de réussite des trois groupes à l'épreuve du téléphone [$H = 6,471, p < 0,05$] et à l'essai long de la récompense alimentaire [$H = 6,734, p < 0,05$] tandis que les analyses n'ont pas permis de détecter de différence significative entre les trois groupes aux essais courts de la récompense alimentaire [$H = 4,248, p > 0,05$]. Les comparaisons *a posteriori* effectuées sur les épreuves du téléphone et de l'essai long de la récompense

alimentaire, à l'aide de la procédure de Mann-Whitney, ont révélé que les enfants du groupe SE ont obtenu des taux de réussite significativement inférieurs lorsqu'ils sont comparés aux enfants témoins : téléphone [$U = 36,000, p < 0,05$]; essai long de la récompense alimentaire [$U = 34,000, p < 0,05$]. Les enfants du groupe CF ne se sont pas démarqués ni des enfants SE ni des enfants témoins à l'épreuve du téléphone tandis que à l'essai long de l'épreuve de la récompense alimentaire, une différence significative a été détectée entre les enfants du groupe CF et ceux du groupe SE, en faveur des premiers [$U = 19,500, p = 0,05$].

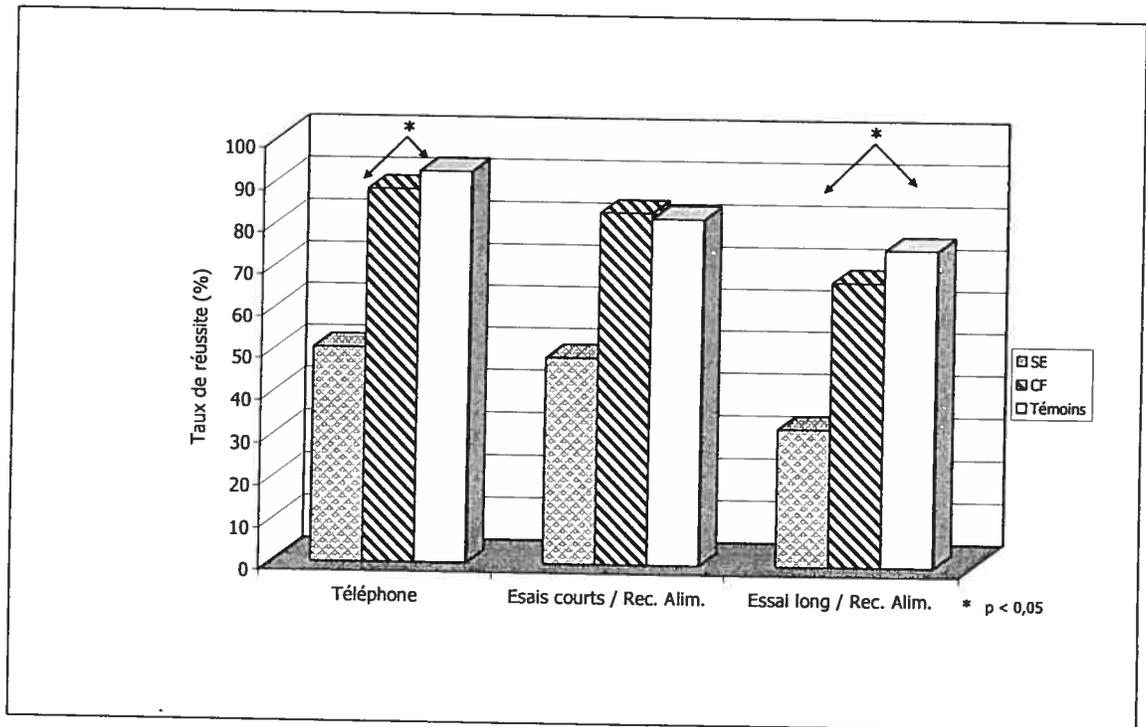


Figure 2. Taux de performance obtenus aux épreuves de maîtrise de soi

Discussion

La présente étude a été menée pour évaluer l'effet d'un épisode de SE sur le développement de la maîtrise de soi, une des premières fonctions exécutives à se développer chez le jeune enfant. Nos résultats démontrent qu'un épisode unique de SE chez le nourrisson âgé entre 8 mois et 20 mois a un impact négatif sur le développement de la maîtrise de soi qui se caractérise par une difficulté à inhiber ou à différer une réponse pour un stimulus attrayant.

L'acquisition de la maîtrise de soi est une étape développementale majeure chez le jeune enfant car cela lui permet de se conformer aux contingences environnementales et aux attentes sociales sans nécessité de recourir à une intervention externe (Kopp, 1982). Grâce à celle-ci, l'enfant peut progressivement contrôler son comportement en fonction d'un but à atteindre. La maîtrise de soi ou l'autocontrôle confère donc de l'intentionnalité ainsi que de la flexibilité aux comportements et elle favorise la socialisation de l'enfant. Dans notre recherche, un épisode de SE a perturbé le développement de la maîtrise de soi qui survient généralement entre la deuxième et la troisième année de vie (Kopp, 1982; Vaughn et al., 1984). Plus spécifiquement, c'est lorsque le délai d'attente était plus long que les enfants du groupe SE ont moins bien réussi que les témoins. En effet, les différences significatives entre les enfants du groupe SE et les témoins se situaient à l'épreuve du téléphone (délai : 150 secondes) et à l'essai long de la récompense alimentaire (délai : 120 secondes). Lorsque le contexte demandait d'inhiber ou de différer leur réponse pendant un court moment (essais courts de la récompense alimentaire; délai : 25 secondes), les enfants du groupe SE n'étaient pas significativement différents des deux

autres groupes de contrôle. La théorie de l'inhibition comportementale de Barkley (1997a, 1997b) stipule que la demande sur les capacités d'inhibition est moindre lorsque le délai avant l'obtention de la gratification est bref. Dans nos tâches, bien que les délais aient été somme tout pas très longs, le fait que les enfants du groupe SE aient été comparables aux témoins aux essais courts de l'épreuve de récompense alimentaire abonde dans le sens de la théorie de Barkley et explique l'absence de différence dans les performances des différents groupes aux essais courts de la récompense alimentaire. Les enfants du groupe SE n'ont donc pas une incapacité totale au niveau de la maîtrise de soi mais ils auront besoin de conditions favorables (par exemple : un bref délai avant la gratification) pour pouvoir exercer adéquatement leur inhibition comportementale. De plus, s'ils doivent différer leur réponse pendant un intervalle plus grand, ces enfants auront besoin d'un support externe concret (par exemple : l'intervention d'un adulte ou un système de renforcements) pour les aider à réguler leur comportement et ainsi, les libérer de l'emprise des renforcements immédiats plus prégnants mais pas nécessairement plus favorables à long terme. L'inhibition est une fonction cognitive importante car elle permet d'inhiber une réponse prépondérante, d'interrompre une réponse qui n'est plus adaptée et elle permet le contrôle de l'interférence dans le but de maximiser une issue plus favorable à long terme des comportements. Sans cette inhibition, les autres fonctions exécutives ne peuvent pas fonctionner de manière optimale et cela aura pour conséquence l'échec de la régulation adéquate du comportement (Barkley, 1997a, 1997b). Au niveau qualitatif, un dysfonctionnement des fonctions exécutives peut mener à de l'impulsivité, une faible initiative, de la rigidité et à des réponses erratiques et irréfléchies (Lezak, 1995). Un dysfonctionnement des fonctions exécutives amené par un épisode de SE risquera

donc d'avoir des conséquences sérieuses sur le fonctionnement cognitif et social des enfants du groupe SE.

Au moment où l'épisode de SE a eu lieu chez la plupart des enfants de notre étude (i.e. deuxième année de vie), l'inhibition comportementale était, selon le modèle de Maureen Dennis (1989), une habileté en émergence par conséquent pas encore fonctionnelle ou dans les premiers stades d'acquisition. Toujours selon ce modèle, un dommage ou une dysfonction cérébrale, dans notre étude amenée par un épisode de SE, aura pour effet soit de retarder l'apparition de l'habileté cognitive en émergence, soit de perturber la séquence normale d'acquisition des habiletés cognitives. Pour le moment, les résultats de notre étude ne nous permettent pas de prédire l'ampleur de la perturbation dans le développement de l'autocontrôle et ses répercussions possibles sur l'acquisition des autres fonctions exécutives car l'impact complet de la dysfonction cérébrale observée lors de cette recherche ne sera pas entièrement clair avant que toutes les habiletés cognitives aient eu le temps de se développer. Il n'est donc pas impossible qu'avec le temps, le profil cognitif des enfants du groupe SE change et que de nouveaux déficits cognitifs apparaissent car l'intégrité des fonctions cognitives sur lesquelles ils reposent a été compromise par l'épisode de SE. Un suivi longitudinal de cette population semble donc être nécessaire pour comprendre l'ampleur réelle d'un épisode de SE sur tout le développement cognitif des enfants et pas seulement sur les fonctions exécutives.

La présente étude constituait le second volet d'un projet de recherche plus vaste sur les effets d'un épisode de SE sur le développement psychomoteur et cognitif

du jeune enfant. Lors de la première étude, nous avons démontré un retard global du développement psychomoteur à trois mois post SE chez des enfants âgés de 3 à 21 mois lors du SE (Roy et al., en préparation). Les résultats de la présente recherche ont également révélé l'impact négatif d'un épisode de SE, cette fois-ci sur le développement de la maîtrise de soi ou de l'autocontrôle à neuf mois post SE. Ces deux études appuient les résultats de plusieurs études menées chez des rats immatures qui ont démontrées des problématiques au niveau de l'apprentissage visuospatial, de l'hyperactivité et de l'anxiété à la suite d'un épisode provoqué de SE (Cilio et al., 2003; Kubová et al., 2000; Kubová et al., 2004; Rutten et al., 2002; Sayin, Sutula et Stafstrom, 2004; Stafstrom et Sasaki-Adams, 2003). Bien que ces effets préjudiciables d'un épisode de SE n'aient parfois pas été observés dans toutes les études animales, il nous apparaît justifié, à la lumière de nos résultats et de ceux de plusieurs études animales, de mentionner qu'un épisode de SE a un effet néfaste sur le cerveau en développement. Nos résultats militent donc en faveur d'une intervention médicale agressive pour arrêter rapidement les crises de convulsions chez le jeune enfant.

En ce qui a trait à la durée des convulsions, contrairement à notre objectif, nous avons réussi que partiellement à mettre en évidence un profil particulier de performance lié à la durée des convulsions. Ainsi, bien que les enfants du groupe CF tendent à obtenir de meilleures performances, ils ne se sont significativement démarqués qu'à une seule reprise du groupe SE, soit à l'essai long de la récompense alimentaire. Cette absence de profil clair entre les enfants du groupe CF et ceux du groupe SE est probablement davantage attribuable à la petite taille de notre

échantillon, malgré nos efforts de recrutement, qu'à un manque de différence clinique entre ces deux populations qui ont toutes deux subi une crise convulsive mais de longueur bien différente. En effet, les différentes études menées auprès des enfants ayant eu des convulsions fébriles rapportent généralement une issue cognitive favorable (pour une revue voir Hirtz, 2002) tandis que de plus en plus de recherches confirment l'effet nuisible d'un épisode de SE sur le développement cérébral.

Conclusion

Les résultats de cette étude ont été observés à neuf mois après l'épisode de SE et bien qu'ils abondent dans le même sens que ceux de notre première étude sur le développement psychomoteur, ils doivent être interprétés avec précaution. En effet, notre échantillon d'enfants ayant subi un épisode de SE est petit et nos résultats devront être reproduits avec un échantillon plus grand provenant si possible d'une cohorte de population et non d'un centre hospitalier spécialisé comme ce fut le cas dans notre étude. Ceci est nécessaire étant donné la présence d'un biais méthodologique de recrutement qui amène une représentation plus grande des cas complexes dans ce genre d'échantillons issus de cliniques spécialisées.

De plus, à la lumière de nos résultats et en l'absence de données sur le développement d'autres fonctions cognitives, il nous est impossible de dire si un épisode de SE aura d'autres répercussions sur la cognition. Étant donné le profil d'atteintes neurologiques et particulièrement, les dommages à l'hippocampe, il est plausible de penser que d'autres fonctions cognitives telles que la mémoire seront perturbées à la suite d'un épisode de SE. D'autres études sont donc nécessaires pour

déterminer si un épisode de SE dans la petite enfance résulte en un profil d'atteintes cognitives spécifiques ou si au contraire, son effet est généralisé au niveau des processus du traitement de l'information (v.g. attention, mémoire, vitesse psychomotrice) et des fonctions exécutives.

Nos données sur le développement psychomoteur et de l'autocontrôle du nourrisson ayant subi un épisode de SE sont toutefois en opposition directe avec les théories plus traditionnelles de plasticité cérébrale. De plus, elles abondent dans le même sens que plusieurs études menées chez l'enfant qui ont conclu qu'un dommage cérébral précoce a un plus grand impact sur les fonctions cognitives qu'un dommage à l'âge adulte puisque chez l'enfant, il y a peu de fonctions cognitives clairement établies sur lesquelles la réorganisation cérébrale peut se reposer (pour une revue voir Anderson et al., 2001).

Finalement, des suivis cognitifs à long terme sont également nécessaires pour évaluer et prévoir les besoins de ces enfants lorsqu'ils feront leur entrée à l'école. D'autre part, de plus en plus de données scientifiques militent en faveur de l'hypothèse d'une vulnérabilité cérébrale préexistante chez certains enfants qui seraient en quelque sorte prédisposés à subir un épisode de SE. Selon cette hypothèse, certaines anomalies cérébrales seraient déjà présentes, particulièrement au niveau de l'hippocampe et l'épisode de SE viendrait amplifier ces dommages (Grünwald, Farrow, Vaughan, Rittley et Mundy, 2001). L'épisode de SE serait donc le reflet de cette condition préexistante plutôt que la cause de la dysfonction cérébrale observée après la survenue des convulsions prolongées (Hirtz, 2002). Cette hypothèse

demeure toutefois controversée et des suivis à long terme permettraient donc de documenter cette hypothèse, en observant les liens entre les convulsions prolongées, la sclérose de l'hippocampe et le développement cognitif.

Remerciements

Cette étude a été réalisée avec le support d'une subvention de la Fondation Low Beer octroyée à Francine Lussier, Ph.D. et d'un octroi (Chaire de Recherche du Canada en neuropsychologie développementale) attribué à Maryse Lassonde, Ph.D. Les auteurs tiennent à remercier tous les enfants et leurs parents qui ont participé à cette étude.

Références

- Aicardi, J. (1986). *Epilepsy in children*. New York : Raven Press.
- Aicardi, J. & Baraton, J. (1971). A pneumoencephalographic demonstration of brain atrophy following status epilepticus. *Development Medicine Child Neurology*, 13, 660-667.
- Anderson, V. (1998). Assessing executive functions in children: Biological, physiological, and developmental considerations. *Neuropsychological Rehabilitation*, 8, 319-350.
- Anderson, V. & Moore, C. (1995). Age at injury as a predictor of outcome following pediatric head injury. *Child Neuropsychology*, 1, 187-202.
- Anderson, V., Northam, E., Hendy, J. & Wrennall, J. (2001). *Developmental Neuropsychology. A Clinical Approach*. UK: Psychology Press Ltd.
- Barbas, H. (1992). Architecture and cortical connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. In P. Chauvel & A. Delgado-Escueta (Eds.), *Advances in neurology* (pp.91-115), New York: Raven Press.
- Barkley, R.A. (1997a). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65-94.
- Barkley, R.A. (1997b). *ADHD and the nature of self-control*. New York: Guilford Press.
- Cilio, M.R., Sogawa, Y., Cha, B.-H., Liu, X., Huang, L.-T. & Holmes, G.L. (2003). Long-term Effects of Status Epilepticus in the Immature Brain Are Specific for Age and Model. *Epilepsia*, 44(4), 518-528.
- Corsellis, J.A.N. & Burton, C.J. (1983). Neuropathology of status epilepticus in humans. In A.V. Delgado-Escueta, C.G. Wasterlain, D.M. Treiman & R.J. Porter (Eds.), *Status Epilepticus: Mechanisms of Brain Damage and Treatment. Advances in Neurology*, vol. 34 (pp. 129-139). New York: Raven Press.
- Denckla, M.B. (1996). Research on executive function in a neurodevelopmental context: application of clinical measures. *Developmental Neuropsychology*, 12, 5-15.
- Dennis, M. (1989). Language and the young damaged brain. In T. Boll & B.K. Bryant (Eds.), *Clinical neuropsychology and brain function: Research, measurement and practice* (pp.85-124). Washington: American Psychological Association.
- Diamond, A. (1988). Differences between adult and infant cognition: is the crucial variable presence or absence of language? In L. Weiskrantz (Ed.), *Thought without language* (pp.337-370). New York: Oxford University Press.

- Diamond, A. & Goldman-Rakic, P.S. (1985). Evidence for involvement of prefrontal cortex in cognitive changes during the first year of life: Comparison of human infants and rhesus monkeys on a detour task with transparent barrier. *Neurosciences Abstract (Pt. II)*, 11, 832.
- Diamond, A. & Goldman-Rakic, P.S. (1986). Comparative development in human infants and infants rhesus monkeys of cognitive functions that depend on prefrontal cortex. *Society of Neuroscience Abstracts*, 12, 742.
- Eriksson, K.J. & Koivikko, M.D. (1997). Status epilepticus in children : aetiology, treatment, and outcome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 39, 652-658.
- Fountain, N.B. (2000). Status Epilepticus : Risk Factors and Complications. *Epilepsia*, 41(Suppl 2), S23-S30.
- Fujikawa, D.G., Itabashi, H.H., Wu, A. & Shinmei, S.S. (2000). Status Epilepticus-Induced Neuronal Loss in Human Without Systemic Complications or Epilepsy. *Epilepsia*, 41(8), 981-991.
- Fuster, J.M. (1993). Frontal lobes. *Current Opinion in Neurobiology*, 3, 160-165.
- Gastaut, H. (1973). *Dictionary of epilepsy, Part 1 Definitions*. Geneva: World Health Organization.
- Gastaut, H. (1983). Classification of status epilepticus. In A.V. Delgado-Escueta, C.G., Wasterlain, D.M., Treiman & R.J. Porter (Eds.), *Status epilepticus. Mechanisms of brain damage and treatment. Advances in Neurology*, vol. 34 (pp.15-35). New York: Raven Press.
- Golden, C.J., Montare, A. & Bridger, W.H. (1977). Verbal AG control of delay behavior in two-year-old boys as a function of social class. *Child Development*, 48, 1107-1111.
- Goldman, P.S. (1974). An alternative to developmental plasticity: Heterology of CNS structures in infants and adults. In D.G. Stein, J.J. Rosen, & N. Butters (Eds.), *Plasticity and recovery from brain damage* (pp.149-174). New York: Academic Press.
- Goldman, P.S. & Galkin, T.W. (1978). Prenatal removal of frontal association cortex in the fetal rhesus monkey: Anatomical and functional consequences in postnatal life. *Brain Research*, 152, 451-458.
- Goldman-Rakic, P.S. (1987). Development of cortical circuitry and cognitive function. *Child Development*, 58, 601-622.
- Grünewald, R.A., Farrow, T., Vaughan, P., Rittey, C.D. & Mundy, J.A. (2001). A magnetic resonance study of complicated early childhood convulsion. *Journal Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 71, 638-642.

- Hebb, D.O. (1942). The effects of early and late injury upon test scores, and the nature of normal adult intelligence. *Proceedings of the American Philosophical Society*, 85, 275-292.
- Hebb, D.O. (1949). *The organization of behavior*. New York: Wiley.
- Hirtz, D. (2002). Cognitive Outcome of Febrile Seizures. In T. Baram & S. Shinnar (Eds.), *Febrile Seizures* (pp. 53-61). Academic Press.
- Kennard, M.A. (1936). Age and other factor in motor recovery from precentral lesions in monkeys. *American Journal of Physiology*, 115, 138-146.
- Kolb, B. & Whishaw, I.Q. (1981). Neonatal frontal lesions in the rat: Sparing of learned but not species-typical behavior in the presence of reduced brain weight and cortical thickness. *Journal of Physiology and Psychology*, 95, 863-879.
- Kolb, B. & Whishaw, I.Q. (1985). Earlier is not always better: Behavioral dysfunction and abnormal cerebral morphogenesis following neonatal cortical lesions in the rat. *Behavioural Brain Research*, 17, 25-43.
- Kölfen, W., Pehle, K. & König, S. (1998). Is the long-term outcome of children following febrile convulsions favorable? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 40, 667-671.
- Kopp, C.B. (1982). Antecedents of Self-Regulation : A Developmental Perspective. *Developmental Psychology*, 18(2), 199-214.
- Kubová, H., Mareš, P., Suchomelavá, L., Brožek, G., Druga, R. & Pitkänen, A. (2004). Status epilepticus in immature rats leads to behavioural and cognitive impairment and epileptogenesis. *European Journal of Neuroscience*, 19, 3255-3265.
- Lawson, J.A., Vogrin, S., Bleasel, A.F., Cook, M.J., Burns, L., McAnally, L., Pereira, J. & Bye, A.M.E. (2000). Predictors of Hippocampal, Cerebral, and Cerebellar Volume Reduction in Childhood Epilepsy. *Epilepsia*, 41(12), 1540-1545.
- Lenneberg, E.H. (1967). *Biological foundations of language*. New York: Wiley
- Lezak, M. (1995). *Neuropsychological assessment* (3rd edition). New York: Oxford University Press.
- Luria, A.R. (1966). *Higher cortical functions in man*. New York: Basic.
- Milner, B. (1974). Hemispheric specialization: Scope and limits. In F. Schmitt & F. Worden (Eds.), *The neurosciences: Third study program* (pp. 75-89). Boston: MIT Press.

- Mogford, K. & Bishop, D. (1993). Language development in exceptional circumstances. In D. Bishop & K. Mogford (Eds.), *Language development in exceptional circumstances* (pp.10-28). Hove, UK: Lawrence Erlbaum Associates Ltd.
- Nelson, K.B. & Ellenberg, J.H. (1978). Prognosis in children with febrile seizures, *Pediatrics*, 61, 720-727.
- Pellock, J.M. (1994). Status epilepticus in children: Update and review. *Journal of Child Neurology*, 9(Suppl), 2S27-2S35.
- Rebelsky, F., Beavey, C. & Blotner, R. (1971). *Maternal control techniques and resistance to temptation in young children*. Paper presented at the meeting of the Society for Research in Child development, Minneapolis, March 1971.
- Rourke, B. (1989). *Nonverbal learning disabilities*. New York : Guilford Press
- Roy, H., Lussier, F., Lortie, A., Lacroix, J. & Lassonde, M. (en préparation). Conséquence d'un épisode d'état de mal épileptique sur le développement psychomoteur du jeune enfant.
- Rutten, A., van Albada, M., Silveira, D.C., Ho Cha, B., Liu, X., Hu, Y.N., Cilio, M.R. & Holmes, G.L. (2002). Memory impairment following status epilepticus in immature rats : time-course and environmental effects. *European Journal of Neuroscience*, 16, 501-513.
- Sayin, U., Sutula, T.P. & Stafstrom, C.E. (2004). Seizures in the Developing Brain Cause Adverse Long-term Effects on Spatial Learning and Anxiety. *Epilepsia*, 45(12), 1539-1548.
- Scott, R.C., Gadian, D.G., King, M.D., Chong, W.K., Cox, T.C., Neville, B.G.R. & Connelly, A. (2002). Magnetic resonance imaging findings within 5 days of Status epilepticus in childhood. *Brain*, 125(9), 1951-1959.
- Shinnar, S., Pellock, J.M., Moshé, S.L., Maytal, J., O'Dell, C., Driscoll, S.M., Alemany, M., Newstein, D. & DeLorenzo, R.J. (1997). In whom does Status epilepticus occur: Age-related differences in children. *Epilepsia*, 38, 907-914.
- Stafstrom, C.E., Chronopoulos, A., Thurber, S., Thompson, J.L. & Holmes, G.L. (1993). Age-Dependent Cognitive and Behavioral Deficits After Kainic Acid Seizures. *Epilepsia*, 34(3), 420-432.
- Stafstrom, C.E. & Sasaki-Adams, D.M. (2003). NMDA-induced seizures in developing rats cause long-term learning impairment and increased seizure susceptibility. *Epilepsy Research*, 53(1-2), 129-137.
- Stuss, D.T. & Benson, D.F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven Press.

- Teuber, M.L. (1962). Behaviour after cerebral lesions in children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 4, 3-20.
- Thurber, S., Chronopoulos, A., Stafstrom, C.E. & Holmes, G.L. (1992). Behavioral effects of continuous hippocampal stimulation in the developing rat. *Developmental Brain Research*, 68, 35-40.
- van Esch, A., Ramlal, I.R., van Steensel-Moll, H.A., Steyerberg, E.W. & Derksen-Lubsen, G. (1996). Outcome after febrile status epilepticus. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 38, 19-24.
- Vaughn, B.E., Kopp, C.B. & Krakow, J.B. (1984). The emergence and consolidation of self-control from eighteen to thirty months of age: Normative trends and individual differences. *Child Development*, 55, 990-1004.
- Welsh, M.C. & Pennington, B.F. (1988). Assessing frontal lobe functioning in children: Views from developmental psychology. *Developmental Neuropsychology*, 4(3), 199-230.
- Welsh, M.C. , Pennington, B.F. & Groisser, D.B. (1991). A normative-developmental study of executive function: A window on prefrontal function in children. *Developmental Neuropsychology*, 7(2), 131-149.
- Woods, B.T. (1980). The restricted effects of right-hemisphere lesions after age one: Wechsler test data. *Neuropsychologica*, 18, 65-70.
- Yakovlev, P.I. & Lecours, A.R. (1967). The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In A. Minkowski (Ed.), *Regional development of the brain in early life* (pp.3-10). Oxford : Blackwell.

Chapitre 3

Discussion générale

Les états de mal épileptique ont une prévalence marquée chez le jeune enfant et ils sont une cause importante d'admission aux unités de soins intensifs pédiatriques (Eriksson et Koivikko, 1997; Lacroix et al., 1994). Les recherches des trente dernières années ont mené à la fois à une meilleure connaissance des dommages cérébraux occasionnés par les épisodes de SE et également à une plus grande compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Ces connaissances ont favorisé la mise en place de traitements médicaux plus agressifs pour faire cesser rapidement les convulsions. Les taux de mortalité et de morbidité se sont donc nettement améliorés depuis les vingt dernières années. Malgré ces améliorations, il apparaît de plus en plus clairement à la lumière de la littérature animale que les épisodes de SE, même les plus brefs, causent des séquelles neurocomportementales et cognitives chez les animaux immatures. Chez l'enfant, notre compréhension des impacts d'un épisode de SE sur le cerveau en développement demeure limitée car les résultats recensés dans la littérature scientifique sont souvent contradictoires quant à la présence de séquelles cognitives résiduelles. Des biais méthodologiques et l'hétérogénéité des échantillons peuvent être évoqués pour rendre compte de cette disparité.

Les objectifs principaux de cette thèse étaient de contribuer à une meilleure compréhension des conséquences d'un état de mal épileptique sur le développement cognitif du jeune enfant. C'est dans cette optique que le développement psychomoteur et l'émergence des fonctions exécutives ont été plus particulièrement étudiés.

Dans la discussion générale de cette thèse, les résultats obtenus lors des deux expériences seront d'abord brièvement rappelés à la lumière des hypothèses générales des deux expériences. Par la suite, il sera question de l'impact d'un épisode d'état de mal épileptique sur le développement cognitif précoce. Des considérations sur la spécificité des atteintes cognitives et leurs implications futures dans le développement de l'enfant seront ensuite discutées. Enfin, les facteurs influençant la généralisation des résultats seront abordés et des perspectives de recherches futures ainsi que des pistes d'intervention clinique seront proposées.

Résumé des résultats et objectifs expérimentaux

Dans la première expérience, le développement psychomoteur d'un groupe de jeunes enfants ayant subi un épisode de SE entre l'âge de 3 à 21 mois a été évalué trois mois après la crise de convulsions prolongées. De façon générale, les résultats de cette étude ont confirmé notre hypothèse en démontrant qu'un épisode unique de SE affecte négativement le développement psychomoteur des jeunes enfants. En effet, aux Échelles de développement de Griffiths, les enfants du groupe SE ont significativement moins bien réussi que les enfants témoins à toutes les échelles sauf une, la motricité globale lorsque le groupe de SE a été considéré dans sa globalité. Avec l'approfondissement des analyses, des profils d'atteintes sélectives selon l'âge de survenue de l'épisode de SE ont été démontrés. Ces résultats s'expliquent à la lumière de la théorie des fenêtres critiques de développement et ils seront discutés dans la section traitant de la spécificité des atteintes cognitives.

La seconde étude s'est intéressée à l'émergence des fonctions exécutives chez cette population d'enfants. Trois paradigmes d'autocontrôle ou de maîtrise de soi ont été administrés cette fois-ci, neuf mois après l'épisode de crise convulsive. De nouveau, notre hypothèse a été globalement confirmée car les enfants du groupe SE ont significativement moins bien réussi à deux épreuves d'autocontrôle sur trois. L'épreuve la mieux réussie par les enfants du groupe SE était celle où le délai d'attente était le plus court (essais courts de la récompense alimentaire) donc celle où les mécanismes d'inhibition étaient sollicités moins longtemps. Cette dissociation dans les performances (i.e. délai court versus délai long) appuie la théorie de Russell Barkley (1997a, 1997b) qui postule que plus le délai sera bref avant l'obtention de la gratification, plus la demande sur les capacités d'inhibition sera moindre. C'est par conséquent lorsque les délais sont les moins longs que les individus ayant des problèmes d'inhibition ont le plus de chance de réussir comme ce fut le cas du groupe SE aux essais courts de la tâche de récompense alimentaire. En contrepartie, lorsque les temps d'inhibition étaient plus longs, les enfants du groupe SE se sont retrouvés en situation d'échec. En somme, quant à l'émergence des fonctions exécutives, à la lumière des résultats de la seconde étude, nous pouvons donc inférer qu'un épisode de SE a un effet adverse sur le développement de la maîtrise de soi qui se caractérise par une difficulté à inhiber ou à différer une réponse pour un stimulus attrayant particulièrement lorsque le délai avant l'obtention de la gratification est plus long. Lors de circonstances plus favorables (i.e. délais plus courts), les enfants du groupe SE sont capables d'exercer un certain degré d'inhibition.

D'autre part, nous avons également comme objectif secondaire lors de ces deux expériences de mettre en évidence un profil de performance particulier lié à la durée des convulsions. En d'autres mots, nous avons fait l'hypothèse que plus les crises de convulsions sont longues, plus le développement cognitif serait perturbé. Plusieurs données cliniques suggèrent la présence de ce lien puisque la durée de la crise convulsive fait partie des facteurs qui prédisent le mieux le risque de mortalité (Fountain, 2000). Les épisodes de SE d'une durée supérieure à 60 minutes ont des taux de mortalité beaucoup plus élevés que ceux dont la durée se situe entre 30 et 59 minutes (Towne et al., 1994). De plus, dans les anciennes séries cliniques (par exemple : Aicardi et Chevrie, 1970) où les crises convulsives étaient plus longues, le pronostic était plus défavorable et les séquelles neurologiques ainsi que cognitives étaient plus importantes (par exemple : trouble moteur permanent, retard mental). Dans un premier temps, pour parvenir à mesurer cet effet de la durée des crises convulsives, nous avons inclus dans les deux expériences, un groupe de comparaison constitué d'enfants ayant subi un épisode de convulsions fébriles. Ces crises sont brèves (i.e. inférieures à 15 minutes) et constituent donc à notre avis un bon point de comparaison pour mesurer l'impact des convulsions prolongées (i.e. supérieures à 30 minutes) sur le développement cognitif du jeune enfant. Deuxièmement, nous avons voulu vérifier s'il existait une relation linéaire entre les quotients de développement psychomoteurs et la durée des crises pour le groupe SE. Dans les deux cas, nous n'avons pas réussi à objectiver cette relation entre la durée des convulsions et l'ampleur des déficits objectivés sur le développement psychomoteur et l'émergence de l'autocontrôle. En ce qui a trait aux comparaisons avec le groupe CF, lors de l'évaluation du développement psychomoteur, ce groupe s'est toujours inscrit dans

une position intermédiaire en ne se démarquant pas ni du groupe SE ni du groupe des témoins sur toutes les échelles de développement. Dans la seconde expérience sur l'émergence de la maîtrise de soi, le groupe CF s'est démarqué favorablement du groupe SE sur une seule des trois mesures, soit à l'essai long de la tâche de récompense alimentaire. Pour les deux autres mesures le groupe CF s'est situé de nouveau en position intermédiaire. Cette absence de profil clair entre les enfants du groupe CF et ceux du groupe SE pourrait être liée à la petite taille de l'échantillon du groupe CF plutôt qu'à un manque de différence clinique entre ces deux populations. Rappelons que la plupart des études menées auprès d'enfants ayant eu des convulsions fébriles simples rapportent un pronostic généralement favorable (pour une revue, voir Hirtz, 2002). En revanche, de plus en plus de recherches soulignent l'effet nuisible d'un épisode de SE sur le développement cérébral. Quant à l'absence de relation linéaire entre la durée des convulsions et les quotients de développement psychomoteurs pour le groupe SE, nous croyons également qu'elle est liée aux caractéristiques de l'échantillon. En effet, dans ce groupe peu d'enfants ont convulsé plus de 60 minutes (7 cas versus 13 cas pour la tranche 30 à 59 minutes). Ces cas étaient donc sous représentés dans les analyses statistiques. D'autre part, étant donné la variabilité des quotients de développement, l'échantillon était peut-être trop petit pour faire ressortir les effets postulés.

État de mal épileptique et développement cognitif précoce

La croissance cérébrale est rapide au cours de la petite enfance et l'épanouissement des fonctions cognitives dépend directement de cette croissance. La petite enfance est donc une période critique du développement particulièrement

sensible à toute blessure ou dysfonction cérébrales car celles-ci risquent de perturber le cours normal du développement neurologique et cognitif (Anderson et al., 2001). Certaines formes d'activités épileptiques lorsqu'elles sont présentes durant le développement peuvent provoquer cette perturbation de la maturation cérébrale et amener des déficits cognitifs en plus de déclencher un processus d'épileptogenèse (Jensen, 1999). À la lumière des résultats de cette thèse, l'état de mal épileptique correspond à notre avis à une telle dysfonction cérébrale car il a un impact négatif sur le cerveau immature des nourrissons et il semble pouvoir exercer cet effet sur la cognition rapidement après sa survenue. En effet, déjà à trois mois après l'épisode de SE, nous avons observé un retard du développement psychomoteur chez les enfants ayant subi cette crise de convulsions prolongées. De plus, ce dérangement du développement cognitif occasionné par l'épisode de SE perdure un certain temps puisqu'il affecte aussi la maîtrise de soi qui émerge et se consolide normalement au cours de la deuxième et troisième année de vie (Kopp, 1982; Vaughn et al., 1984).

D'autre part, les résultats de deux expérimentations corroborent plusieurs données provenant des recherches animales qui suggèrent qu'un seul épisode de SE est suffisant pour bouleverser le développement cérébral normal. Ainsi, plusieurs perturbations ont été rapportées, principalement chez le rat, dont des retards de développement (Wasterlain, 1976), de l'anxiété, de l'hyperactivité et des déficits au niveau de l'apprentissage visuospatial (Cilio et al., 2003; Kubová et al., 2000; Kubová et al., 2004; Rutten et al., 2002; Sayin, Satula et Stafstrom, 2004; Stafstrom et Sasaki-Adams, 2003). Bien que ces effets préjudiciables n'aient pas toujours été observés chez le rat immature, la littérature récente rapporte ces effets avec de plus en plus de

constance et en conséquent, un consensus émerge en ce qui a trait à l'influence négative des convulsions prolongées sur la maturation cérébrale chez l'animal.

Chez l'enfant, la littérature est plus équivoque et présentement les études menées auprès de cette population ne parviennent pas à établir aussi clairement cet effet préjudiciable des convulsions prolongées sur le cerveau en développement. Des différences de méthodologie voire parfois des biais peuvent expliquer en partie ce manque de clarté dans les résultats (par exemple : longueur de l'épisode de SE, homogénéité des échantillons, longueur du suivi, étude rétrospective, cohorte de naissance versus clinique spécialisée). Quelques recherches ont tout de même observé une baisse de l'intelligence non verbale (Kölfen et al., 1998) ou un retard de développement du langage (van Esch et al., 1996) à la suite d'un épisode de SE chez l'enfant. En contrepartie, dans une autre étude les résultats anormaux obtenus aux tests d'intelligence, de rendement académique, de vocabulaire et d'habileté visuospatiale ont été directement liés soit à une étiologie symptomatique sous-jacente de l'épisode de SE, soit à des antécédents neurologiques, atténuant ainsi le rôle des convulsions prolongées dans les déficits observés (Verity et al., 1993). Les résultats de nos deux expérimentations viennent toutefois nuancer ceux de l'étude de Verity et ses collaborateurs puisque en plus d'avoir employé des outils d'évaluations spécifiques qui nous ont permis d'évaluer des fonctions neuropsychologiques plus subtiles telles que les mécanismes d'inhibition, notre échantillon était plus homogène car il ne contenait pas d'enfants ayant un retard de développement préalable et aucun des épisodes de SE n'avait d'étiologie symptomatique qui risquait d'affecter d'elle-même les performances cognitives (par exemple : encéphalite, méningite). Les retards dans le développement

psychomoteur et les problèmes d'inhibition que nous avons observé dans nos expérimentations semblent donc être directement attribuables aux convulsions prolongées des épisodes de SE.

Bien que les données des deux expérimentations de cette thèse ne permettent pas d'expliquer précisément comment un épisode de SE perturbe le développement cognitif, quelques hypothèses peuvent être avancées pour tenter de répondre à cette question. Tout d'abord un épisode de SE peut induire une déplétion neuronale au niveau de plusieurs régions cérébrales dont les hippocampes, les régions médianes du néocortex, le thalamus et le striatum (Wasterlain, Fujikawa et al., 1993). Cette nécrose cellulaire pourrait donc être suffisante pour perturber les réseaux neuronaux qui sous-tendent les fonctions cognitives et psychomotrices affectées dans nos études. La seconde hypothèse s'intéresse à la formation des réseaux neuronaux lorsqu'il y a une modification au niveau de l'activité électrique régionale normale. Selon cette hypothèse, une activité épileptique intense ou chronique favoriserait le maintien des projections neuronales immatures. Ces dernières pourraient éventuellement interférer avec le développement normal des fonctions cognitives et ainsi, sous-tendre les déficits cognitifs observés à la suite de l'épilepsie dans l'enfance (Grigonis et Murphy, 1994; Casey, Gredd et Thomas, 2000, Schwartzkroin, 1995; Stryker, 1989; Shatz et Stryker, 1988). Ce type de perturbation de par sa nature fonctionnelle risque d'être invisible avec certains types d'imagerie cérébrale mais il n'en demeure pas moins qu'elle puisse avoir un impact significatif sur le développement cognitif. Ainsi, dans un autre syndrome épileptique, le syndrome de West, des chercheurs ont établi un lien entre certaines perturbations fonctionnelles régionales objectivées à l'aide d'une

tomographie par photon unique (*Single photon emission computed tomography*, SPECT) et des symptômes cognitifs spécifiques (Jambaqué, Chiron, Dulac, Raynaud et Syrota, 1993). Ces deux hypothèses ne sont probablement pas mutuellement exclusives et il est davantage plausible que le retard de développement et les problèmes d'inhibition observés au cours des deux études de cette thèse soient dus à une interaction entre les deux.

En effet, les problèmes d'inhibition observés lors de la deuxième étude de cette thèse peuvent relever de ces deux hypothèses. Ainsi, l'inhibition comportementale évaluée par les paradigmes de maîtrise de soi relèverait de l'intégrité de la boucle entre la région orbito-frontale du cortex préfrontal et celle ventro-médiane du striatum (Iverson et Dunnett, 1990). Le striatum avec ses connections orbito-frontales est impliqué dans la modulation de plusieurs comportements dont l'inhibition. Une dysfonction dans ce réseau serait mise en cause pour expliquer une partie des problèmes d'inhibition observés, par exemple, dans le cadre du Syndrome de Gilles de La Tourette, du trouble obsessionnel-compulsif, de la schizophrénie (Saint-Cyr, Taylor et Nicholson, 1995) et du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (Barkley, 1997a). En ce qui a trait aux deux hypothèses physiopathologiques précédemment mentionnées, un épisode de SE peut causer une nécrose cellulaire au niveau du striatum causant ainsi des troubles d'inhibition. D'autre part, la région du striatum a de multiples liens neuronaux avec le cortex préfrontal et la survenue d'un épisode de SE durant l'établissement de ces connections pendant les premières années de vie peut perturber l'établissement de ce réseau, amenant également des problèmes d'inhibition.

Pour le moment, les résultats des travaux de cette thèse ne permettent pas d'éclaircir davantage le rôle respectif de chacun de ces mécanismes.

Spécificité des atteintes cognitives

Chez l'enfant, en raison de la présence de fenêtres critiques de développement, les impacts d'une lésion ou d'une dysfonction cérébrales seront différentes selon le moment dans le développement cognitif où elles se produisent (Dennis, 1989; Mogford et Bishop, 1993). Plus concrètement, ce sont les structures cérébrales en développement rapide qui seront les plus vulnérables et les fonctions cognitives soutenues par ces régions seront irréversiblement atteintes ou alors elles se développeront selon un profil atypique (Anderson et al., 2001; Dennis, 1989). Dans l'enfance à la suite d'une atteinte cérébrale, les perturbations fréquemment rapportées se situent au niveau du traitement de l'information (attention, mémoire, vitesse psychomotrice) et des fonctions exécutives (Anderson et al., 2001). Chez le jeune enfant, il est donc possible qu'un dysfonctionnement cérébral précoce entraîne une atteinte cognitive diffuse au niveau du traitement de l'information et des atteintes cognitives plus spécifiques liées à la perturbation de zones cérébrales particulières. Certains syndromes épileptiques illustrent bien ce propos. Ainsi, même des syndromes épileptiques généralisés, habituellement associés à un profil neuropsychologique déficitaire diffus (Gallagher et Lassonde, 2005), peuvent amener des troubles cognitifs spécifiques selon le moment dans le développement où les convulsions débutent. C'est notamment le cas du Syndrome de West où les convulsions débutent généralement entre trois et douze mois (Commission, 1989), soit durant le développement des zones visuelles associatives et dont l'agnosie visuelle est

le principal trouble rapporté (Jambaqué et al., 1993). Le syndrome de Landau-Kleffner est un autre exemple. En effet, il s'agit d'un syndrome d'aphasie acquise accompagnée d'une activité épileptique qui débute entre trois et huit ans (Landau et Kleffner, 1957) où le développement du langage se déroule normalement jusqu'à l'apparition des symptômes qui s'accompagnent subséquentement d'une détérioration marquée (Beaumanoir, 1992; Bishop, 1985; Van Hout, 2001). Il est intéressant de noter que lorsque ce syndrome survient plus tardivement, le profil des atteintes du langage est différent de celui des enfants qui sont atteints précocement. Ainsi, les troubles du langage réceptif ne semblent pas être aussi marqués alors que les difficultés expressives sont similaires (Gérard, Dugas, Valdois, Franc et Lecendreux, 1993). Ces observations appuient donc le fait que plus le dysfonctionnement cérébral survient près de la fenêtre de développement d'une fonction cognitive, plus la perturbation de celle-ci sera spécifique.

Les résultats de cette thèse vont également dans le même sens que cette affirmation puisque dans la première expérimentation, nous avons observé un profil sélectif d'atteintes et de préservations de fonctions selon l'âge de survenue de l'épisode de SE. La motricité globale était préservée dans le groupe SE où les enfants étaient plus âgés car cette habileté était probablement déjà complètement ou suffisamment développée chez la plupart des enfants de ce groupe pour que l'épisode de SE n'ait pas eu un impact aussi grand que sur les autres fonctions cognitives qui étaient en émergence. Ce ne fut pas le cas chez les plus jeunes qui étaient en pleine période d'émergence de la motricité globale. En revanche, le langage a été affecté différemment

puisque'il était préservé chez les plus jeunes et atteint chez les plus vieux qui ont subi leur crise convulsive prolongée pendant un moment actif de l'acquisition du langage.

De plus, conformément à nos attentes, dans la deuxième étude, le développement normal de l'inhibition a été perturbé par l'épisode de SE puisque celui-ci a eu lieu au moment où cette habileté était en émergence donc par conséquent pas encore fonctionnelle ou acquise complètement. Rappelons que selon le modèle de Maureen Dennis (1989), c'est durant cette période qu'une dysfonction cérébrale risque d'avoir un impact plus important qui aura pour conséquence soit de retarder l'apparition de l'habileté, soit de modifier la séquence normale d'acquisition des habiletés cognitives qui sont reliées à cette dernière.

Pour le moment, les résultats de nos études ne nous permettent pas de prédire l'ampleur des répercussions des perturbations observées au niveau du développement psychomoteur et de l'inhibition car l'impact complet de la dysfonction cérébrale amenée par un épisode de SE ne sera pas entièrement clair avant que toutes les habiletés cognitives aient eu le temps de se développer. Il n'est donc pas impossible qu'avec le temps, le profil neuropsychologique des enfants du groupe SE se modifie et que de nouveaux déficits cognitifs apparaissent car l'intégrité des fonctions cognitives sur lesquelles ils reposent semble avoir été compromise par l'épisode de SE.

Implications futures du retard de développement et des problèmes d'inhibition

Dans la première étude de cette thèse, nous avons observé un retard de développement psychomoteur chez les enfants du groupe SE. Bien qu'il soit significatif, ce retard ne semble pas être aussi sévère que ceux qui étaient observés il y a 30 ans (voir Aicardi et Chevrie, 1970). Ceci reflète une modification dans la philosophie d'intervention médicale. Les traitements médicaux sont maintenant plus agressifs pour faire cesser rapidement les convulsions. En conséquence, étant donné que les enfants convulsent moins longtemps, les séquelles cognitives sont moins grandes mais elles demeurent néanmoins toujours présentes. Les enfants du groupe SE devront donc composer avec ce retard qui pourrait être suffisant pour interférer avec le développement des fonctions cognitives et des apprentissages.

En ce qui a trait aux problèmes d'inhibition mis en valeur lors de la seconde étude, ils confirment que les retards observés lors de la première phase d'évaluation des enfants du groupe SE sont persistants et que le développement cognitif de ces enfants ne se déroule pas normalement. Plus spécifiquement, l'acquisition de la maîtrise de soi ou de l'inhibition est une étape cruciale dans le développement de l'enfant car elle lui permet de se conformer aux contingences de l'environnement sans nécessité de recourir à une intervention externe (Kopp, 1982). Autrement dit, avec l'autocontrôle l'enfant gagne en autonomie et il contrôle de mieux en mieux son comportement en fonction d'un but à atteindre et de ce fait, sa capacité de socialisation s'améliore. L'inhibition est une fonction cognitive importante car elle permet à l'enfant d'inhiber une réponse prépondérante, d'interrompre une réponse qui

n'est plus adaptée et elle permet le contrôle de l'interférence dans le but de maximiser une issue plus favorable à long terme des comportements. L'enfant est donc plus flexible dans ses comportements et il agit avec une intention. Sans cette inhibition, les autres fonctions exécutives ne pourront pas fonctionner de manière optimale et par conséquent, la régulation des comportements ne pourra pas être adéquate (Barkley, 1997a, 1997b). Un dysfonctionnement des fonctions exécutives occasionné par un épisode de SE risquera donc d'avoir des conséquences sérieuses sur le fonctionnement cognitif et social des enfants. Bien entendu, nos résultats ne nous permettent pas de prédire le rendement académique de ces enfants mais il nous apparaît d'ores et déjà important à la lumière de nos résultats de prévoir un suivi régulier de ces enfants pendant la période préscolaire afin d'intervenir le plus rapidement possible en cas de besoin.

Généralisation des résultats

La petite taille des échantillons des enfants ayant subi un épisode d'état de mal épileptique ou une crise de convulsions fébriles constitue un facteur dont il importe de tenir compte lors de la généralisation des résultats de cette thèse. Ces petits groupes limitent certes l'analyse et l'interprétation des résultats d'un point de vue statistique mais ce choix était délibéré et motivé par la volonté d'avoir une composition de groupe la plus homogène possible, particulièrement en ce qui a trait à l'étiologie de l'épisode de SE. En effet, toutes les étiologies (par exemple : méningite, encéphalite, etc.) susceptibles d'affecter d'elles-mêmes le système nerveux central et ainsi provoquer des déficits qui ne seraient pas exclusivement attribuables à l'épisode de SE ont été exclues d'emblée des études. Dans la même ligne de pensée, l'échantillon du groupe de

SE était principalement composé de convulsions fébriles prolongées afin d'augmenter les chances que ces enfants soient normaux au préalable. Dans cette thèse, les déficits observés peuvent donc être directement reliés à l'épisode de SE et non à une étiologie sous-jacente, contrairement à la plupart des études recensés dans la littérature. Quant au groupe de convulsions fébriles, seulement les enfants ayant subi leur premier épisode de convulsions ont été recrutés et ce, afin d'éviter les cas de convulsions fébriles plus complexes. Pour être inclus dans les deux études, les enfants ont donc dû satisfaire des critères de sélection rigoureux tant sur le plan de l'étiologie, de la primauté des crises convulsives, de l'âge et de la normalité du développement antérieur. Cette procédure a dicté l'exclusion de bon nombre de dossiers (groupe SE : 26 dossiers; groupe CF : 15 dossiers) mais elle a d'autre part permis d'obtenir des échantillons homogènes qui en retour ont permis d'établir plus fortement l'effet néfaste d'un épisode de SE sur le développement cognitif du jeune enfant. Il s'agit-là à notre avis, une des forces de ce travail scientifique.

Un autre aspect important dont il faut tenir compte dans l'interprétation et la généralisation est la capacité de discrimination clinique des résultats, particulièrement pour le développement psychomoteur. En effet, les quotients développementaux obtenus par les trois groupes se situent tous au-delà de la moyenne qui correspond généralement à un quotient de 100. Si dans cette étude, nous avons uniquement pris en considération ce point de vue normatif, il aurait été difficile de distinguer les trois groupes. Devons-nous pour autant conclure qu'il n'y a pas de différence entre les trois groupes sur la seule base de ce point de vue normatif et affirmer qu'un épisode de SE n'affecte pas le développement cognitif du jeune enfant? Pour répondre à cette

question, il importe de tenir compte dans un premier temps, de la présence possible de séquelles neuropsychologiques plus subtiles qui affectent peu ou pas les mesures de fonctionnement global telles que les échelles de développement psychomoteur et les tests de rendement intellectuel. Il est généralement accepté en neuropsychologie clinique que certains types de lésion ou de dysfonctionnement cérébral affectent peu ou pas ces mesures de fonctionnement global mais il y a tout de même présence de séquelles ou de dysfonctionnement neuropsychologiques dans le profil cognitif. C'est notamment le cas des traumatismes cranio-cérébraux et des troubles d'apprentissage spécifiques (par exemple : dyslexie, dyscalculie). Ces observations cliniques soulèvent la pertinence d'obtenir une évaluation neuropsychologique plus large dans de tels cas. C'est ce qui a été fait lors de ces travaux de recherche. De plus, il apparaît essentiel de considérer l'ensemble des données neuropsychologiques contenues dans cette thèse avant de déterminer si un épisode de SE a un impact négatif sur le développement cognitif. Certes le retard de développement psychomoteur observé dans le groupe SE peut sembler peu significatif surtout si l'on tient compte seulement du point de vue normatif mais lorsque ce résultat est jumelé aux difficultés d'inhibition également observées dans le groupe SE, il est indicateur de l'impact nuisible d'un épisode de SE sur la cognition. Ces résultats soulignent donc la nécessité d'élargir les évaluations à d'autres sphères cognitives en plus du fonctionnement intellectuel global pour les enfants chez qui il y a une suspicion de dysfonctionnement cérébral ou cognitif. L'absence de consensus relevé dans la littérature chez l'enfant est probablement en partie tributaire du fait que bien souvent, les évaluations cognitives effectuées n'ont pas débordé du cadre d'un test de fonctionnement global, sous-évaluant ainsi la présence de séquelles cognitives plus discrètes (Eriksson et Koivikko, 1997). D'autre

part, une limite psychométrique de l'instrument employé pour évaluer le développement psychomoteur doit également être prise en compte avant d'inférer qu'il n'y a pas de différences entre les trois groupes d'un point de vue normatif. En effet, les Échelles de développement de Griffiths ne possédaient pas de normalisation récente lorsque la cueillette de données a été entreprise. Tel que déjà mentionné dans la discussion du premier article, les quotients de développement élevés obtenus dans cette thèse évoquent *l'effet Flynn* (Flynn, 1984) et il est possible que les quotients de développement aient été surévalués d'environ 10 à 15 points (voir Huntley, 1996), camouflant ainsi un retard de développement pour le groupe SE si seulement une comparaison normative avait été utilisée. Il s'agit d'une des raisons pour laquelle des groupes de comparaison ont été employés dans cette thèse. Évidemment, cette explication ne permet pas de répondre de manière satisfaisante à la question de discrimination clinique sur une base uniquement normative et elle reste une explication hypothétique qui est à bien des égards, spéculative. Il s'agit donc là d'une limite incontournable de cette thèse qui restreint la généralisation des résultats tant qu'ils ne seront pas reproduits par d'autres recherches.

Les deux études de cette thèse ont permis d'évaluer précocement les séquelles psychomotrices et cognitives résiduelles d'un épisode de SE. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec précaution car ils ne reflètent pas nécessairement le fonctionnement neuropsychologique final. En effet, bien qu'un épisode de SE puisse provoquer des dommages cérébraux et perturber la maturation des circuits neuronaux, le cerveau a encore un potentiel important de plasticité jusqu'à la fin de l'adolescence. Il est donc possible que le profil neuropsychologique change au fur et à

mesure du développement, de nouveaux troubles pouvant émerger et les anciens, s'amenuiser. La disparition complète des séquelles cognitives au cours du développement semble toutefois être peu probable puisque la perturbation du développement psychomoteur observé à trois mois après l'épisode de SE perdurait toujours six mois plus tard (soit à 9 mois post SE). Elle s'exprimait alors par des problèmes d'autocontrôle. Cela reflète une certaine robustesse du dysfonctionnement cérébral consécutif à un épisode de SE et il est donc probable que ce dysfonctionnement influence le reste du développement cognitif.

Le dernier point à considérer dans la généralisation des résultats est la source de recrutement des échantillons. Nos sujets ont été recrutés à l'Hôpital Sainte-Justine, un centre hospitalier universitaire spécialisé en soins pédiatriques. Bien que les résultats de cette thèse aient une bonne valeur scientifique qui leur est conférée entre autre par l'homogénéité des échantillons et l'absence d'étiologie symptomatique sous-jacente dans les groupes SE et CF, ils en gagneraient davantage s'ils étaient reproduits avec un échantillon plus grand, issu si possible d'une cohorte de population et non d'un centre hospitalier spécialisé comme ce fut le cas dans cette thèse. Cette mesure aiderait grandement à amenuiser le biais méthodologique de recrutement associé aux centres spécialisés et qui peut mener à une plus grande représentation des cas complexes.

Voies de recherche futures

Plusieurs recherches pourraient être réalisées afin de préciser davantage les effets d'un épisode de mal épileptique sur le cerveau en développement. Ces

recherches pourraient avoir comme objectif de préciser l'ampleur des séquelles cognitives associées à la survenue d'un état de mal épileptique chez le jeune enfant en évaluant l'émergence des autres fonctions exécutives ainsi que d'autres fonctions cognitives et en poursuivant les suivis sur une plus grande période.

De plus en plus de données scientifiques militent en faveur de l'hypothèse d'une vulnérabilité cérébrale préexistante chez certains enfants qui seraient en quelque sorte prédisposés à subir un épisode de SE. Selon cette hypothèse, certaines anomalies cérébrales seraient déjà présentes, particulièrement au niveau de l'hippocampe et l'épisode de SE viendrait amplifier ces dommages (Grünewald et al., 2001). L'épisode de SE serait donc le reflet de cette condition préexistante plutôt que la cause de la dysfonction cérébrale observée après la survenue des convulsions prolongées (Hirtz, 2002). Cette hypothèse n'est pas encore complètement reconnue tout comme le lien entre la sclérose de l'hippocampe et les convulsions prolongées. Des suivis à long terme de cette population d'enfants permettraient donc de documenter davantage ces hypothèses.

D'autre part, étant donné que la présence de dommages cérébraux au niveau des hippocampes est presque toujours associée aux états de mal épileptique tant chez l'animal que l'humain, il serait judicieux de vérifier si le développement de la mémoire se fait normalement chez le jeune enfant qui a subi un tel événement. Initialement, des épreuves de mémoire avaient été prévues dans le protocole de cette thèse. Cette avenue a malheureusement dû être abandonnée faute d'avoir des paradigmes qui intéressaient suffisamment tous les enfants pour qu'ils y collaborent bien.

L'évaluation cognitive de jeunes enfants pose en effet des défis importants en ce qui a trait à l'obtention et au maintien de leur collaboration. Pour ce faire, les tâches cognitives se doivent d'être brèves, captivantes, gratifiantes et pas trop répétitives. Nonobstant les difficultés rencontrées avec les paradigmes évaluant la mémoire dans cette thèse, le développement mnésique doit faire l'objet de travaux chez les enfants qui ont subi un épisode de SE.

Enfin, les travaux de recherche futurs devraient élargir leurs horizons et déborder du cadre de la mémoire et de l'hippocampe. Sans nier l'impact significatif d'un épisode de SE sur cette région, d'autres structures cérébrales sont aussi affectées lors d'un épisode de SE soit par un dommage direct, soit par la perturbation des réseaux neuronaux. Les résultats des présents travaux en sont témoins car ils ont mis en évidence un dysfonctionnement cérébral qui affecte probablement le lobe préfrontal et les ganglions de la base (le striatum).

Pistes d'intervention clinique

Le développement de services d'adaptation ou de réadaptation à la suite d'un épisode de SE chez l'enfant apparaît essentiel pour optimiser leur développement cognitif. À ce jour, aucune étude chez l'humain ne s'est penchée sur cette question. Chez l'animal, plusieurs recherches ont démontré que la présence d'un environnement enrichi améliore les habiletés cognitives à la suite de divers types de lésion cérébrale (pour une revue, voir van Praag, Kempermann et Gage, 2000). En ce qui a trait au SE, une seule étude a été recensée et elle a été menée avec des rats. Les résultats appuient les autres observations obtenues chez des animaux cérébrolésés à savoir que la

présence d'un environnement enrichi post SE améliore significativement les performances cognitives qui étaient affectées par le SE (Rutten et al., 2002).

Bien qu'il soit difficile et risqué d'extrapoler des résultats obtenus avec des animaux à des situations cliniques humaines, l'exposition post SE à un environnement enrichi pourrait être la première piste d'intervention envisageable pour aider les enfants qui ont subi un épisode de SE. Pour être bénéfique, cet environnement enrichi devrait contenir une combinaison de stimulations cognitives et de stimulations sociales car chez l'animal, ce sont les interactions entre les divers facteurs environnementaux qui ont contribué à l'amélioration des fonctions cognitives après une lésion cérébrale plutôt que la présence d'un seul type de stimulation (Rosenzweig et Bennett, 1996; van Praag et al., 2000). De plus, l'exposition précoce à cet environnement après la survenue des convulsions semble être un facteur plus important pour produire des effets bénéfiques que la durée de l'exposition journalière (Rutten et al., 2002).

Chez l'enfant, à la lumière de ces observations, des activités ludiques de stimulation cognitive ainsi que des activités de socialisation en petits groupes de pairs pourraient être mises en place rapidement après la survenue de l'épisode de SE pour favoriser leur développement cognitif. Bien entendu, avant d'aller au-delà de cette suggestion, des études devraient être menées pour valider la pertinence réelle d'une telle mesure thérapeutique et également pour en établir les modalités en termes de fréquence et de longueur d'exposition à l'environnement enrichi.

Conclusion

Les résultats des présents travaux confirment les conséquences négatives d'un épisode d'état de mal épileptique sur le cerveau en développement. En ce sens, ils ont mis en évidence un retard de développement psychomoteur et des problèmes d'autocontrôle qui s'observent précocement après l'épisode de SE. De plus, nos données sont en opposition directe avec les théories plus traditionnelles de plasticité cérébrale accrue chez le jeune enfant. Ces données abondent donc dans le sens de plusieurs travaux qui ont conclu qu'un dommage cérébral précoce a un plus grand impact sur les fonctions cognitives qu'un dommage à l'âge adulte puisque chez l'enfant, il y a peu de fonctions cognitives clairement établies sur lesquelles, la réorganisation cérébrale peut se reposer (pour une revue, voir Anderson et al., 2001). C'est pourquoi les résultats de cette thèse militent en faveur d'une intervention médicale agressive pour interrompre rapidement les crises de convulsions chez le jeune enfant. Ce type d'intervention devrait donc réduire l'ampleur du dysfonctionnement cérébral ou des dommages et limiter ainsi les séquelles cognitives.

Finalement, les résultats du présent travail de recherche ont à notre avis un apport significatif puisqu'ils permettent de mieux comprendre les conséquences d'un état de mal épileptique sur le développement cognitif du jeune enfant. Ils ont également permis d'établir que même si les taux de mortalité et de morbidité ont significativement diminué au cours des 30 dernières années, un état de mal épileptique n'est pas un événement bénin et sans conséquence sur le développement cérébral du jeune enfant. Nous croyons aussi que ces travaux ouvrent la porte à des suivis à long terme tant au niveau expérimental que clinique afin de mieux cerner cette

problématique. Ces suivis pourront fournir des données importantes en ce qui a trait à la nécessité d'offrir des services d'adaptation ou de réadaptation aux enfants ayant subi un épisode d'état de mal épileptique.

Références

- Aicardi, J. (1986). *Epilepsy in children*. New York : Raven Press.
- Aicardi, J. & Baraton, J. (1971). A pneumoencephalographic demonstration of brain atrophy following status epilepticus. *Development Medicine Child Neurology*, 13, 660-667.
- Aicardi, J & Chevrie, J.-J. (1970). Convulsive status epilepticus in infants and children: A study of 239 cases. *Epilepsia*, 11, 187-197.
- Aicardi, J. & Chevrie, J.-J. (1976). Febrile convulsions: Neurological sequelae and mental retardation. In M.A.B. Brazier & F. Coceani (Eds.), *Brain dysfunction in infantile febrile convulsions* (pp. 247-257). New York: Raven Press.
- Aicardi, J. & Chevrie, J.-J. (1983). Consequence of Status epilepticus in infants and children. In A.V. Delgado-Escueta, C.G. Wasterlain, D.M. Treiman & R.J. Porter (Eds.), *Status Epilepticus: Mechanisms of Brain Damage and Treatment. Advances in Neurology*, vol. 34 (pp. 115-125). New York: Raven Press.
- Aldridge Smith, J. & Wallace, S.J. (1982). Febrile convulsions: intellectual progress in relation to anticonvulsant therapy and to recurrence of fits. *Archives of Disease in Childhood*, 57, 104-107.
- Anderson, V. (1998). Assessing executive functions in children: Biological, physiological, and developmental considerations. *Neuropsychological Rehabilitation*, 8, 319-350.
- Anderson, V. & Moore, C. (1995). Age at injury as a predictor of outcome following pediatric head injury. *Child Neuropsychology*, 1, 187-202.
- Anderson, V., Northam, E., Hendy, J. & Wrennall, J. (2001). *Developmental Neuropsychology. A Clinical Approach*. UK: Psychology Press Ltd.
- Annegers, J.F., Hauser, W.A., Elveback, L.R. & Kurland, L.T. (1979). The risk of epilepsy following febrile convulsions. *Neurology*, 29, 297-303.
- Baldy-Moulinier, M. (1997). *Epilepsies en questions*. Paris: John Libbey Eurotext
- Barbas, H. (1992). Architecture and cortical connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. In P. Chauvel & A. Delgado-Escueta (Eds.), *Advances in neurology* (pp.91-115), New York: Raven Press.
- Barkley, R.A. (1997a). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65-94.
- Barkley, R.A. (1997b). *ADHD and the nature of self-control*. New York: Guilford Press.
- Barkley, R.A. (1998). *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. A Handbook for Diagnosis and Treatment, second edition*. New York: Guilford Press.

- Beaumanoir, A. (1992). The Landau-Kleffner syndrome. In J. Roger, M. Bureau, C. Dravet & al. (Eds.), *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (pp.231-243), Londres : John Libby.
- Bishop, D.V.M. (1985). Age of onset and outcome in acquired aphasia with convulsive disorder (Landau-Kleffner Syndrome). *Development Medecine and Child Neurology*, 27, 705-712.
- Burack, J.A. & Volmar, F.R. (1992). Development of low- and high-functioning autistic children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 33 (3), 607-616.
- Casey, B.J., Gredd, J.N. & Thomas, K.M. (2000). Structural and functional development and its relation to cognitive development. *Biol. Psychol.*, 54, 241-257.
- Chang, Y.C., Guo, N.W., Huang, C.C., Wang, S.T. & Tsai, J.J. (2000). Neurocognitive attention and behavior outcome of school-aged hildren with a history of febril convulsion : A population study. *Epilepsia*, 41, 412-420.
- Chang, Y.C., Guo, N.W., Wang, S.T., Huang, C.C. & Tsai, J.J. (2001). Working memory of school-aged children with a history of febrile convulsions : A population study. *Neurology*, 57, 37-42.
- Chevrie, J.-J. & Aicardi, J. (1978). Convulsive disorders in the first year of life; neurological and mental outcome and mortality. *Epilepsia*, 19(1),67-74.
- Ciciani, F. (1999, Septembre). Devenir langagier de 92 enfants ayant convulsé durant leur enfance. Travaux de recherche présentés à la conférece de l'Association Traitement et Amélioration des Dysphasies de Développement (TADD). Chartres, France.
- Cilio, M.R., Sogawa, Y., Cha, B.-H., Liu, X., Huang, L.-T. & Holmes, G.L. (2003). Long- term Effects of Status Epilepticus in the Immature Brain Are Specific for Age and Model. *Epilepsia*, 44(4), 518-528.
- Commission for the control of epilepsy and Its Consequences (1977). Plan for Nationwide Action on Epilepsy: Vol. I. *U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health*. Washigton, DC.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30, 389-399.
- Consensus Conference (1980). *Febrile Seizures : Consensus Development Conference Summary*, vol 3 No 2. Bethesda,MD : National Institutes of Health, 1980

- Corsellis, J.A.N. & Burton, C.J. (1983). Neuropathology of status epilepticus in humans. In A.V. Delgado-Escueta, C.G. Wasterlain, D.M. Treiman & R.J. Porter (Eds.), *Status Epilepticus: Mechanisms of Brain Damage and Treatment. Advances in Neurology*, vol. 34 (pp. 129-139). New York: Raven Press.
- Cowan, W.M. (1979). The development of the brain. *Sci. Am.* 241(3), 113-133.
- Cranford, R.E., Leppik, I.E., Patrick, B., Anderson, C.B. & Kostick, B. (1979). Intravenous phenytoin in acute treatment of seizures. *Neurology*, 29, 1476-1479.
- Curtis, D.R. & Watkins, J.C. (1960). The excitation and depression of spinal neurones by structurally related amino acids. *Journal Neurochem.*, 6, 117-141.
- Delgado-Escueta, A.V. & Enrile-Bascal, F. (1983). Combination therapy for status epilepticus: intravenous diazepam and phenytoin. In A.V. Delgado-Escueta, C.G., Wasterlain, D.M., Treiman, D.M. & R.J. Porter (Eds.), *Status epilepticus. Mechanisms of brain damage and treatment. Advances in Neurology*, vol. 34 (pp. 477-485). New York: Raven Press.
- Denckla, M.B. (1996). Research on executive function in a neurodevelopmental context: application of clinical measures. *Developmental Neuropsychology*, 12, 5-15.
- Dennis, M. (1989). Language and the young damaged brain. In T. Boll & B.K. Bryant (Eds.), *Clinical neuropsychology and brain function: Research, measurement and practice* (pp.85-124). Washington: American Psychological Association.
- Diamond, A. (1988). Differences between adult and infant cognition: is the crucial variable presence or absence of language? In L. Weiskrantz (Ed.), *Thought without language* (pp.337-370). New York: Oxford University Press.
- Diamond, A. & Goldman-Rakic, P.S. (1985). Evidence for involvement of prefrontal cortex in cognitive changes during the first year of life: Comparison of human infants and rhesus monkeys on a detour task with transparent barrier. *Neurosciences Abstract (Pt. II)*, 11, 832.
- Diamond, A. & Goldman-Rakic, P.S. (1986). Comparative development in human infants and infants rhesus monkeys of cognitive functions that depend on prefrontal cortex. *Society of Neuroscience Abstracts*, 12, 742.
- Dobbing, J. & Sands, J. (1973). Quantitative growth and development of human brain. *Archives of Disease in Childhood*, 48, 757-767.
- Dodrill, C.B. (1986). Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional, and social function in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 27, 399-411.

- Dodrill, C.B. & Wilensky, A.J. (1990). Intellectual impairment as an outcome of status epilepticus. *Neurology*, 40 (suppl. 2), 23-27.
- Ellenberg, J.H. & Nelson, K.B. (1978). Febrile seizures and later intellectual performance. *Archives of Neurology*, 35, 17-21.
- Erenberg, G. (1984). Febrile convulsion : a new look at an old problem. *Cleveland Clinic Quarterly*, 51, 279-282.
- Eriksson, K.J. & Koivikko, M.D. (1997). Status epilepticus in children : aetiology, treatment, and outcome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 39, 652-658.
- Fisher, R.S. & Coyle, J.T. (1991). Summary : Neurotransmitters and epilepsy. In R.S. Fisher & J.T. Coyle (Eds.), *Neurotransmitters and Epilepsy : Frontiers of Clinical Neuroscience Vol. 11* (pp. 247-252). New York : Wiley-Liss.
- Flynn, J.R. (1984). The mean IQ of Americans : Massive gains 1932 to 1978. *Psychological Bulletin*, 95, 29-51.
- Fountain, N.B. (2000). Status Epilepticus : Risk Factors and Complications. *Epilepsia*, 41(Suppl 2), S23-S30.
- Franck, G., Salmon, E., Sandzot, B. & Maquet, P. (1989). Epilepsy: The use of oxygen-15-labeled gases. *Semin. Neurol.*, 9, 307-316.
- Franck, G., Sandzot, B., Depresseux, J.C., Grisar, Th., Peters, J.M., Guillaume, M. & Lamotte, D. (1986). Regional cerebral blood flow and metabolic rates in human focal epilepsy and status epilepticus. In A.V. Delgado-Escueta, R.J. Porter, A.A. Ward & D.M. Woodbury (Eds.), *Basic mechanisms of the epilepsies: Cellular and molecular approach to the epilepsies* (pp.935-948). New York: Raven Press.
- Franck, G., Sandzot, B., Salmon, E. & Maquet, P. (1992). Étude chez l'homme, par tomographie à émission de positrons, du métabolisme et du débit sanguin cérébral dans différents états de mal épileptiques. *Réanimation Urgences*, 1, 38-48.
- Franck, G., Sandzot, B., Salmon, E., Maquet, P., Peters, J.M., Quaglia, L., Delfiore, G. & Lamotte, D. (1986). Étude chez l'homme par tomographie à émission de positrons, du métabolisme et du débit sanguin cérébral dans les épilepsies partielles complexes et dans différents états de mal. *Revue d'électroencéphalographie et de Neurophysiologie clinique*, 16, 199-216.
- Fujikawa, D.G., Itabashi, H.H., Wu, A. & Shinmei, S.S. (2000). Status Epilepticus-Induced Neuronal Loss in Human Without Systemic Complications or Epilepsy. *Epilepsia*, 41(8), 981-991.
- Fuster, J.M. (1989). *The prefrontal cortex*. New York: Raven.

- Fuster, J.M. (1993). Frontal lobes. *Current Opinion in Neurobiology*, 3, 160-165.
- Gallagher, A. & Lassonde, M. (2005). Neuropsychologie de l'épilepsie infantile. *Psychologie Canadienne*, 46 :4, 223-234.
- Gastaut, H. (1973). *Dictionary of epilepsy, Part I Definitions*. Geneva: World Health Organization.
- Gastaut, H. (1983). Classification of status epilepticus. In A.V. Delgado-Escueta, C.G., Wasterlain, D.M., Treiman & R.J. Porter (Eds.), *Status epilepticus. Mechanisms of brain damage and treatment. Advances in Neurology*, vol. 34 (pp.15-35). New York: Raven Press.
- Gérard, C.L., Dugas, M., Valdois, S., Franc, S. & Lecendreux, M. (1993). Landau-Kleffner syndrome diagnosed after 9 years of age : Another Landau-Kleffner syndrome? *Aphasiology*, 7, 463-474.
- Golden, C.J., Montare, A. & Bridger, W.H. (1977). Verbal AG control of delay behavior in two-year-old boys as a function of social class. *Child Development*, 48, 1107-1111.
- Goldman, P.S. (1974). An alternative to developmental plasticity: Heterology of CNS structures in infants and adults. In D.G. Stein, J.J. Rosen, & N. Butters (Eds.), *Plasticity and recovery from brain damage* (pp.149-174). New York: Academic Press.
- Goldman, P.S. & Galkin, T.W. (1978). Prenatal removal of frontal association cortex in the fetal rhesus monkey: Anatomical and functional consequences in postnatal life. *Brain Research*, 152, 451-458.
- Goldman-Rakic, P.S. (1987). Development of cortical circuitry and cognitive function. *Child Development*, 58, 601-622.
- Griffiths, R. (1954). *The Abilities of Babies*. University of London.
- Griffiths, R. (1976). *The Abilities of Babies*. Association for Research in Infant and Child Development (A.R.I.C.D.).
- Grigonis, A.M. & Murphy, E.H. (1994). The effects of epileptic cortical activity on the development of callosal projections. *Developmental Brain Research*, 77, 251-255.
- Grünewald, R.A., Farrow, T., Vaughan, P., Rittey, C.D. & Mundy, J.A. (2001). A magnetic resonance study of complicated early childhood convulsion. *Journal Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 71, 638-642.
- Hanson, R., Aldridge Smith, J. & Hume, W. (1985). Some reasons for disagreement among scorers of infant intelligence test items. *Child: care, health & development*, 11, 91-104.

- Hauser, A.W. (1981). The natural history of febrile seizures. In K.B. Nelson & J.H. Ellenberg (Eds.), *Febrile seizures* (pp. 5-17). New York: Raven Press.
- Hauser, A.W. (1983). Status Epilepticus, frequency, etiology and neurological sequelae. In A.V. Delgado-Escueta, C.G. Wasterlain, D.M. Treiman & R.J. Porter (Eds.), *Status Epilepticus: Mechanisms of Brain Damage and Treatment. Advances in Neurology*, vol. 34 (pp. 3-14). New York: Raven Press.
- Hayashi, T. (1954). Effects of sodium glutamate on the nervous system. *Keio J. Med.*, 3, 183-192.
- Hebb, D.O. (1942). The effects of early and late injury upon test scores, and the nature of normal adult intelligence. *Proceedings of the American Philosophical Society*, 85, 275-292.
- Hebb, D.O. (1949). *The organization of behavior*. New York: Wiley.
- Hirtz, D. (2002). Cognitive Outcome of Febrile Seizures. In T. Baram & S. Shinnar, *Febrile Seizures* (pp. 53-61). Academic Press.
- Hoch, D.B., Hill, R.A. & Oas, K.H. (1994). Epilepsy and mental decline. *Neurology Clinics*, 12, 101-113.
- Holmes, G.L. (1997). Epilepsy in the developing brain: Lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia*, 38, 12-30.
- Hudspeth, W. & Pribram, K. (1990). Stages of brain and cognitive maturation. *Journal of Educational Psychology*, 82, 881-884.
- Huntley, M. (1996). The Griffiths Mental Development Scales from birth to 2 years. The 1996 Revision. Association for Research in Infant and Child Development (ARICD). The Test Agency Limited.
- Ingvar, M. & Siesjö, B.K. (1990). Pathophysiology of epileptic brain damage. In CG Wasterlain & P. Vert (Eds.), *Neonatal seizures* (pp. 113-122). New York: Raven Press.
- International League Against Epilepsy (1993). Commission on Epidemiology and Prognosis: Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. *Epilepsia*, 34(4), 592-596.
- Iverson, S.D. & Dunnett, S.B. (1990). Functional organization of striatum as studied with neural grafts. *Neuropsychologia*, 28, 601-626.
- Jambaqué, I., Chiron, C., Dulac, O., Raynaud, C. & Syrota, P. (1993). Visual inattention in West syndrome: a neuropsychological and neurofunctional imaging study. *Epilepsia*, 34, 692-700.

- Janz, D. (1983). Etiology of convulsive status epilepticus. In A.V. Delgado-Escueta, C.G., Wasterlain, D.M., Treiman & R.J. Porter (Eds.), *Status epilepticus. Mechanisms of brain damage and treatment. Advances in Neurology*, vol. 34 (pp. 47-54). New York: Raven Press.
- Jensen, F.E. (1999). Acute and chronic effects of seizures in the developing brain: Experimental models. *Epilepsia*, 40(Suppl.1), S51-S58.
- Kennard, M.A. (1936). Age and other factor in motor recovery from precentral lesions in monkeys. *American Journal of Physiology*, 115, 138-146.
- Knudsen, F.U., Paerregaard, A., Andersen, R. & Andresen, J. (1996). Long term outcome of prophylaxis for febrile convulsions. *Archives of Disease in Childhood*, 74, 13-18.
- Kolb, B. & Whishaw, I.Q. (1981). Neonatal frontal lesions in the rat: Sparing of learned but not species-typical behavior in the presence of reduced brain weight and cortical thickness. *Journal of Physiology and Psychology*, 95, 863-879.
- Kolb, B. & Whishaw, I.Q. (1985). Earlier is not always better: Behavioral dysfunction and abnormal cerebral morphogenesis following neonatal cortical lesions in the rat. *Behavioural Brain Research*, 17, 25-43.
- Kolb, B. & Whishaw, I.Q. (1989). Plasticity in the neocortex: Mechanisms underlying recovery from early brain damage. *Progress in neurobiology*, 32(4), 235-276.
- Kolb, B. & Whishaw, I.Q. (1990). *Fundamentals of neuropsychology* (3rd ed.). New York: W.H. Freeman.
- Kölfen, W., Pehle, K. & König, S. (1998). Is the long-term outcome of children following febrile convulsions favorable? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 40, 667-671.
- Kopp, C.B. (1982). Antecedents of Self-Regulation : A Developmental Perspective. *Developmental Psychology*, 18(2), 199-214.
- Kubová, H., Haugvicová, R., Suchomelavá, L. & Mareš, P. (2000). Does Status Epilepticus Influence the Motor Development of Immature Rats? *Epilepsia*, 41(Suppl. 6), S64-S69.
- Kubová, H., Mareš, P., Suchomelavá, L., Brožek, G., Druga, R. & Pitkänen, A. (2004). Status epilepticus in immature rats leads to behavioural and cognitive impairment and epileptogenesis. *European Journal of Neuroscience*, 19, 3255-3265.
- Kwong, K.L., Lee, S.L., Yung, A. & Wong, V.C.N. (1995). Status epilepticus in 37 Chinese children: Aetiology and outcome. *Journal of Paediatric Child Health*, 31, 395-398.

- Lacroix, J., Deal, C., Gauthier, M., Rousseau, E. & Farrell, C.A. (1994). Admissions to a pediatric intensive care unit for status epilepticus: a 10-year experience. *Critical Care Medicine*, 22(5), 827-832.
- Landau, W.M. & Kleffner, F.R. (1957). Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology*, 7, 523-530.
- Lansberg, M.G., O'Brien, M.W., Norbash, A.M., Moseley, M.E., Morrell, M. & Albers, G.W. (1999). MRI abnormalities associated with partial status epilepticus. *Neurology*, 52(5), 1021-1027.
- Lawson, J.A., Vogrin, S., Bleasel, A.F., Cook, M.J., Burns, L., McAnally, L., Pereira, J. & Bye, A.M.E. (2000). Predictors of Hippocampal, Cerebral, and Cerebellar Volume Reduction in Childhood Epilepsy. *Epilepsia*, 41(12), 1540-1545.
- Lenneberg, E.H. (1967). *Biological foundations of language*. New York: Wiley
- Lennox, M.A. (1949). Febrile convulsions in childhood. A clinical and electroencephalographic study. *American Journal Dis. Child.*, 78, 868-882.
- Lennox, W.G. (1953). Significance of febrile convulsions. *Pediatrics*, 11, 341.
- Leppik, I.E. (1986). Status Epilepticus. *Neurologic Clinics*, 4(3), 633-643.
- Lezak, M. (1995). *Neuropsychological assessment (3rd edition)*. New York: Oxford University Press.
- Livingston, J.H., Brown, J.K., Harkness, R.A., McCreanor, G.M. & O'Hare, A.E. (1989). Cerebrospinal fluid nucleotide metabolites following short febrile convulsion. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 31, 161-167.
- Lothman, E. (1990). The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology*, 40, 13-23.
- Lowenstein, D.H. & Alldredge, B.K. (1993). Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology*, 43(3 Pt 1), 483-488.
- Lucas, D.R. & Newhouse, J.P. (1957). The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *AMA Ophthalmol.*, 58, 193-201.
- Luria, A.R. (1966). *Higher cortical functions in man*. New York: Basic.
- Luria, A.R. (1973). *The working brain*. New York: Basic.
- Maytal, J., Shinnar, S., Moshé, S.L. & Alvarez, L.A. (1989). Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics*, 83(3), 323-331.

- Meldrum, B.S. (1983). Metabolic factors during prolonged seizures and their relation to nerve cell death. In A.V. Delgado-Escueta, C.G. Wasterlain, D.M. Treiman & R.J. Porter (Eds.), *Status Epilepticus: Mechanisms of Brain Damage and Treatment. Advances in Neurology*, vol. 34 (pp. 261-275). New York: Raven Press.
- Meldrum, B.S. (1978). Physiological changes during prolonged seizures and epileptic brain damage. *Neuropaediatric*, 9, 203-212.
- Meldrum, B.S. & Brierley, J.B. (1973). Prolonged epileptic seizures in primates: ischaemic cell change and its relation to ictal physiological events. *Archives in Neurology*, 28, 10-17.
- Meldrum, B.S. & Horton, R.W. (1973). Physiology of status epilepticus in primates. *Archives in Neurology*, 28, 1-9.
- Meldrum, B.S. & Nilsson, B. (1976). Cerebral blood flow and metabolic rate early and late in prolonged epileptic seizures induced in rats by bicuculline. *Brain*, 99, 523-542.
- Meldrum, B.S., Vigouroux, R.A. & Brierley, J.B. (1973). Systemic factors and epileptic brain damage. Prolonged seizures in paralysed artificially ventilated baboons. *Archives in Neurology*, 29, 82-87.
- Milner, B. (1974). Hemispheric specialization: Scope and limits. In F. Schmitt et F. Worden (Eds.), *The neurosciences: Third study program* (pp. 75-89). Boston: MIT Press.
- Mogford, K. & Bishop, D. (1993). Language development in exceptional circumstances. In D. Bishop & K. Mogford (Eds.), *Language development in exceptional circumstances* (pp.10-28). Hove, UK: Lawrence Erlbaum Associates Ltd.
- Morton, L.D., DeLorenzo, S., Garnett, L., Pellock, J.M. & DeLorenzo, R. (1998). Morbidity and Mortality of Status Epilepticus in the First Year of Life. *Neurology*, 50(Suppl 4), A444.
- Nelson, K.B. & Ellenberg, J.H. (1976). Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizure. *New England Journal of Medicine*, 295(19), 1029-1033.
- Nelson, K.B. & Ellenberg, J.H. (1978). Prognosis in children with febrile seizures, *Pediatrics*, 61, 720-727.
- Norman, R.M. (1964). The neuropathology of status epilepticus. *Med. Sci. Law*, 4, 46-51.
- Olney, J.W. (1969). Brain lesions, obesity and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science*, 164, 719-721.
- Olney, J.W. (1985) Excitatory transmitters and epilepsy-related brain damage. *Int. Rev. Neurobiol*, 27, 337-362.

- Olney, J.W., de Gubareff, T & Labruyere, J. (1983). Seizure-related brain damage induced by cholinergic agents. *Nature*, 301, 520-522.
- Olney, J.W., de Gubareff, T & Sloviter, R.S. (1983). "Epileptic" brain damage in rats induced by sustained electrical stimulation of the perforant path. II. Ultrastructural analysis of cute hippocampal pathology. *Brain Research Bulletin*, 10, 699-712.
- Passler, M.A., Isaac, W. & Hynd, G.W. (1985). Neuropsychological development of behavior attributed to frontal lobe functioning in children. *Developmental Neuropsychology*, 1, 349-370.
- Pellock, J.M. (1994). Status epilepticus in children: Update and review. *Journal of Child Neurology*, 9(Suppl), 2S27-2S35.
- Phillips, S.A. & Shanahan, R.J. (1989). Etiology and mortality of status epilepticus in children. A recent update. *Archives of Neurology*, 46(1), 74-76.
- Piaget, J. (1952). *The origins of intelligence in children*. New York: Basic Book. (Livre original publié en 1936).
- Rakic, P. (1988). Specification of cerebral cortical areas. *Science*, 241, 170-176.
- Rebelsky, F., Beavey, C. & Blotner, R. (1971). *Maternal control techniques and resistance to temptation in young children*. Paper presented at the meeting of the Society for Research in Child development, Minneapolis, March 1971.
- Rose, S.W., Penry, J.K., Markush, R.E., Radloff, L.A. & Putman, P.L. (1973). Prevalence of epilepsy in children. *Epilepsia*, 14, 133-152.
- Rosenzweig, M.R. & Bennett, E.L. (1996). Psychobiology of plasticity: Effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioral Brain Research*, 78, 57-65.
- Rourke, B. (1989). *Nonverbal learning disabilities*. New York : Guilford Press
- Roy, H., Lussier, F., Lortie, A., Lacroix, J. & Lassonde, M. (en préparation). Conséquence d'un épisode d'état de mal épileptique sur le développement psychomoteur du jeune enfant.
- Rutten, A., van Albada, M., Silveira, D.C., Ho Cha, B., Liu, X., Hu, Y.N., Cilio, M.R. & Holmes, G.L. (2002). Memory impairment following status epilepticus in immature rats : time-course and environmental effects. *European Journal of Neuroscience*, 16, 501-513.
- Saint-Cyr, J.A., Taylor, A.E. & Nicholson, K. (1995). Behavior and the Basal Ganglia. In W.J. Weiner & A.E. Lang (Eds.), *Behavioral neurology of movement disorders, Advances in Neurology*, Vol 65 (pp.1-28). New York: Raven Press.

- Sayin, U., Sutula, T.P. & Stafstrom, C.E. (2004). Seizures in the Developing Brain Cause Adverse Long-term Effects on Spatial Learning and Anxiety. *Epilepsia*, 45(12), 1539-1548.
- Schiøttz-Christensen, E. & Burhn, P. (1973). Intelligence, behavior and scholastic achievement subsequent to febrile convulsions: An analysis of discordant twin pairs. *Developmental Medicine Child Neurology*, 15, 565-575.
- Schwartzkroin, P.A. (1995). Plasticity and repair in the immature central nervous system. In P.A. Schwartzkroin, S.L. Moshé, J.L. Noebels & J.W. Swann (Eds.), *Brain development and epilepsy* (pp. 234-267). New York: Oxford University Press.
- Scott, R.C., Gadian, D.G., King, M.D., Chong, W.K., Cox, T.C., Neville, B.G.R. & Connelly, A. (2002). Magnetic resonance imaging findings within 5 days of Status epilepticus in childhood. *Brain*, 125(9), 1951-1959.
- Shatz, C.J. & Stryker, M.P. (1988). Prenatal tetrodotoxin infusion blocks segregation of retinogeniculate afferents. *Science*, 242(4875), 87-89.
- Shinnar, S., Pellock, J.M., Moshé, S.L., Maytal, J., O'Dell, C., Driscoll, S.M., Alemany, M., Newstein, D. & DeLorenzo, R.J. (1997). In whom does Status epilepticus occur: Age-related differences in children. *Epilepsia*, 38, 907-914.
- Shorvon, S. (1994). *Status epilepticus its clinical features and treatment in children and adults*. Cambridge University Press.
- Sloviter, R.S. & Dempster, D.W. (1985). 'Epileptic' brain damage is replicated qualitatively in the rat hippocampus by central injection of glutamate or aspartate but not by GABA or acetylcholine. *Brain Research Bulletin*, 15, 39-60.
- Soffer, D., Melamed, E., Assaf, Y. & Cotev, S. (1986). Hemispheric brain damage in unilateral status epilepticus. *Ann. Neurol.*, 20(6), 737-740.
- Stafstrom, C.E., Chronopoulos, A., Thurber, S., Thompson, J.L. & Holmes, G.L. (1993). Age-Dependent Cognitive and Behavioral Deficits After Kainic Acid Seizures. *Epilepsia*, 34(3), 420-432.
- Stafstrom, C.E. & Sasaki-Adams, D.M. (2003). NMDA-induced seizures in developing rats cause long-term learning impairment and increased seizure susceptibility. *Epilepsy Research*, 53(1-2), 129-137.
- Stryker, M.P. (1989). Evidence for a possible role of spontaneous electrical activity in the development of the mammalian visual cortex. In P. Kellaway & J.L. Noebels (Eds.), *Problems and concepts in developmental neurophysiology* (pp. 110-130). Baltimore : Johns Hopkins Press.
- Stuss, D.T. & Benson, D.F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven Press.

- Teuber, M.L. (1962). Behaviour after cerebral lesions in children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 4, 3-20.
- Thurber, S., Chronopoulos, A., Stafstrom, C.E. & Holmes, G.L. (1992). Behavioral effects of continuous hippocampal stimulation in the developing rat. *Developmental Brain Research*, 68, 35-40.
- Towne, A.R., Pellock, J.M., Ko, D. & DeLorenzo, R.J. (1994). Determinant of mortality in status epilepticus. *Epilepsia*, 35, 27-34.
- Van den Berg, B.J. & Yerushalmy, J. (1969). Studies on convulsive disorders in young children, Part 1 (Incidence of febrile and non-febrile convulsions by age and other factors). *Pediat. Res*, 3, 298-304.
- van Esch, A., Ramlal, I.R., van Steensel-Moll, H.A., Steyerberg, E.W. & Derksen-Lubsen, G. (1996). Outcome after febrile status epilepticus. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 38, 19-24.
- Van Hout, A. (2001). Aphasia and auditory agnosia in children with Landau-Kleffner syndrome. In I. Jambaqué, M. Lassonde & O. Dulac (Eds.), *Neuropsychology of childhood epilepsy* (pp.191-198). New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers.
- van Praag, H., Kempermann, G. & Gage, F.H. (2000). Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Rev. Neuroscience*, 1, 191-198.
- Vaughn, B.E., Kopp, C.B. & Krakow, J.B. (1984). The emergence and consolidation of self-control from eighteen to thirty months of age: Normative trends and individual differences. *Child Development*, 55, 990-1004.
- Verity, C.M. Butler, N.R. & Golding (1985). Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. II. Medical history and intellectual ability at 5 years of age. *British Medical Journal*, 290, 1311-1315.
- Verity, C.M., Greenwood, R. & Golding, J. (1998). Long-term intellectual and behavioral out-comes of children with febrile convulsions. *New England Journal of Medicine*, 338, 1723-1728.
- Verity, C.M., Ross, E.M. & Golding, J. (1993). Outcome of childhood status epilepticus and lengthy febrile convulsions: findings of a national cohort study. *British Medical Journal*, 307, 225-228.
- Wallace, S.J. (1984). Febrile convulsions: Their significance for later intellectual development and behaviour. *Journal Child Psychology and Psychiatry*, 25(1), 15-21.
- Wallace, S.J. & Cull, A.M. (1979). Long-term psychological outlook for children whose first fit occurs with fever. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 21, 28-40.

- Wasterlain, C.G. (1976). Effects of neonatal status epilepticus on rat brain development. *Neurology*, 26, 975-986.
- Wasterlain, C.G., Baxter, C.F. & Baldwin, R.A. (1993). GABA metabolism in the substantia nigra, cortex, and hippocampus during status epilepticus. *Neurochem. Research*, 18(4), 527-532.
- Wasterlain, C.G. & Duffy, T.E. (1976). Status epilepticus in immature rats. *Archives of Neurology*, 33, 821-827.
- Wasterlain, C.G., Fujikawa, D.G., Penix, L. & Sankar, R. (1993). Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia*, 34(Suppl 1), S 37-S53.
- Welsh, M.C. & Pennington, B.F. (1988). Assessing frontal lobe functioning in children: Views from developmental psychology. *Developmental Neuropsychology*, 4(3), 199-230.
- Welsh, M.C. , Pennington, B.F. & Groisser, D.B. (1991). A normative-developmental study of executive function: A window on prefrontal function in children. *Developmental Neuropsychology*, 7(2), 131-149.
- Woods, B.T. (1980). The restricted effects of right-hemisphere lesions after age one: Wechsler test data. *Neuropsychologica*, 18, 65-70.
- Yager, J.Y., Cheang, M. & Seshia, S.S. (1988). Status epilepticus in children. *Canadian Journal of Neurological Science*, 15, 402-405.
- Yakovlev, P.I. & Lecours, A.R. (1967). The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In A. Minkiniwski (Ed.), *Regional development of the brain in early life* (pp.3-10). Oxford : Blackwell.

